



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN SOBREVIVIENTES DE LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA. SEGUNDA FASE DE ESTUDIO EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

**T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE HEMATÓLOGA PEDIATRA**

**PRESENTA
DRA. CLAUDIA ESMERALDA GALDÁMEZ VILLALTA
RESIDENTE DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**TUTORES DE TESIS
DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA
DRA. NORMA LÓPEZ SANTIAGO
MAESTRA EN CIENCIAS LUISA DÍAZ GARCÍA**

MÉXICO D.F

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

**DR. ROGELIO A. PAREDES AGUILERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA
TUTOR CLINICO**

**DRA. NORMA LÓPEZ SANTIAGO
MÉDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA
CO-TUTORA CLÍNICA**

**MAESTRA EN CIENCIAS LUISA DIAZ GARCIA
TUTORA METODOLOGICA**

INDICE

	Págs.
Resumen	5-6
Marco teórico	7-9
Justificación	10
Pregunta de investigación	10
Planteamiento del problema	10
Hipótesis	10
Objetivos	11
Material y métodos	
Criterios de inclusión	11
Criterio de exclusión	11
Proceso de recolección de información	12
Definición operacional de las variables	13-14
Análisis estadístico	14
Tamaño de la muestra	15
Consideraciones éticas	15
Resultados	16-23
Discusión	23-25
Conclusiones	25
Recomendaciones	26
Bibliografía	27-29
Anexos	30-35

RESUMEN

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda (**LLA**) es la neoplasia maligna más frecuente en pediatría^(1,2) y representa 2/3 partes del total de casos de leucemia. Así como se ha incrementado la sobrevivencia de los pacientes, también se han visto secuelas tardías del tratamiento con quimio y radioterapia. El deterioro de la función del endotelio vascular relacionado a la severidad de la obesidad y grado de resistencia a la insulina están considerados como condiciones que confieren un estado de aterogenicidad prematura. A la conjunción de estas alteraciones se conoce como Síndrome Metabólico.

Objetivo: Estimar la prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes suspendidos de tratamiento en forma electiva por Leucemia Aguda Linfoblástica en la infancia; Así como identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de síndrome metabólico en los pacientes que recibieron tratamiento para Leucemia Aguda Linfoblástica durante la infancia.

Métodos: Se realizó un estudio transversal prospectivo, en un grupo de pacientes con suspensión electiva de tratamiento de Leucemia Aguda Linfoblástica, que se encuentran en vigilancia en la consulta externa del servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría, a quienes se les realizó medición de peso, talla, perímetro abdominal, tensión arterial y los siguientes exámenes de laboratorio: glucosa sérica, perfil lipídico. El análisis de los resultados se hizo con el paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows.

Resultados: Se estudiaron 154 pacientes en vigilancia de primera remisión de Leucemia Aguda Linfoblástica. Se comparó el grupo de edad de los pacientes y valores de glucosa sérica (normal, hiperglicemia) encontrando mayor frecuencia de hiperglicemia a medida que incrementa la edad (7.35% de pacientes en el grupo de 10 a 16 años se encontraron con hiperglicemia, mientras que el 15.38% de pacientes mayores de 16 años tuvieron esta alteración) con diferencia estadísticamente significativa, valor de $\chi^2=7.61$ con una $p=0.022$.

Al comparar la variable edad con los niveles séricos de triglicéridos, se encontró una mayor frecuencia de hipertrigliceridemia a medida que aumenta la edad, mostrando una diferencia estadísticamente significativa (6.38%,16.18% y 23.64% en menores de 10 años, de 10 a 16 años y mayores de 16 años, respectivamente) con $X^2=6.04$ con una $p=0.049$.

Al contrastar las variables grupo de edad y cintura categórica, se clasificó a un mayor porcentaje de pacientes menores de 10 años con valores de riesgo (31.91%) con un valor de $\chi^2=18.90$ y $p=0.001$. La prevalencia de sobrepeso es mayor a medida que aumenta la edad (12.77%,20.59%, y 20.51% en los grupos de edad <10 años, 10-16 años y > 16 años respectivamente); en contraste con la prevalencia de obesidad que se encontró en el grupo menores de 10 años (21.28%), con $\chi^2=17.4$ con $p=0.008$.

Se contrastó el tipo de esteroide utilizado con la presencia de complicaciones durante el tratamiento, encontrando mayor porcentaje de pancreatitis secundaria al uso de L-asparaginasa y diabetes esteroidea (9.09% para cada una de estas complicaciones) en los pacientes que recibieron dexametasona, con $\chi^2=16.28$ con una $p=0.006$. Se encontró que el 94.93% de pacientes que no tuvieron complicaciones durante el tratamiento en la actualidad cursan con valores de glucosa sérica normal; mientras que el 37.5% de los pacientes que tuvieron pancreatitis y el 16.67% de los que desarrollaron diabetes

esteroidea durante el tratamiento en la actualidad se encontraron hiperglicémicos, con $\chi^2=15.4$ con una $p=0.009$.

Al realizar el análisis de parámetros afectados para la clasificación de síndrome metabólico, se encontró que el 9.7% de pacientes presentan síndrome metabólico, mientras que 24% de pacientes están en riesgo de desarrollarlo al tener al menos dos parámetros afectados. Al contrastar por medio de una prueba T de student entre las variables: glucosa y edad actual, se encontró que los pacientes con glucosa normal tienen una media de edad de 12.78 años; mientras que los pacientes con hiperglicemia tienen una media de edad de 17.27 años con $T=3.38$ con una $p=0.01$.

Se contrastaron las variables glucosa y tiempo de vigilancia, encontrando que los pacientes con glucosa normal tiene una media de tiempo de vigilancia de 49.6 meses (4.1 años) y los pacientes hiperglicémicos tienen una media de tiempo de vigilancia de 72.36 meses (6 años) con $T=2.04$ con una $p=0.04$.

CONCLUSIONES: Los resultados obtenidos en nuestro estudio nos hacen inferir una tendencia a que las alteraciones que forman parte de la definición de síndrome metabólico se presentan con mayor frecuencia a mayor tiempo de vigilancia, lo que podría estar favorecido por múltiples factores entre los que podemos mencionar: la predisposición genética al desarrollo de esta alteración en los pacientes con antecedentes familiares positivos, sedentarismo, sobreprotección del grupo familiar que conlleva a limitar la actividad física y favorecer la sobrealimentación, hábitos alimentarios y efecto a largo plazo del daño endotelial sufrido en estos pacientes a consecuencia del tratamiento específico para la Leucemia Aguda Linfoblástica, por lo que sería recomendable, como parte de su programa de seguimiento, realizar con cierta periodicidad la medición de los parámetros antropométricos y bioquímicos que conforman el síndrome metabólico, para detectar tempranamente el apareamiento de dichas alteraciones e intervenir de forma oportuna.

MARCO TEÓRICO:

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia maligna más frecuente en pediatría ^(1,2) y representa 2/3 partes del total de casos de leucemia. Se presenta en todas los grupos humanos, es más frecuente en el sexo masculino y alcanza su pico máximo de presentación entre los 2 y 4 años. Durante los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia de esta patología hasta en un 20% ⁽³⁾. Con quimioterapia múltiple combinada y los esquemas de tratamiento actuales la supervivencia libre de enfermedad alcanza cifras de 70-80% de acuerdo a los diferentes autores ⁽⁴⁾ lo cual ha resultado en una población creciente de jóvenes sobrevivientes.

Así como se ha incrementado la supervivencia de los pacientes, también se han visto secuelas tardías del tratamiento con quimio y radioterapia, que pueden llegar a afectar de forma permanente la calidad de vida del superviviente. Las principales alteraciones informadas incluyen ⁽⁵⁾:

Cardiovascular: cardiomiopatía por antracíclicos.

Gastrohepático: disfunción y fibrosis hepática

Musculoesquelético: osteonecrosis asociada a esteroides.

Endócrinos: hipo-hipertiroidismo, talla baja, pubertad precoz, disfunción gonadal, alteraciones del metabolismo de la glucosa, obesidad

Neurológicos: leucoencefalopatía, déficit neurocognitiva, neuropatía periférica sensitivo motora.

Ocular: cataratas.

Psicológicas: Depresión, ansiedad, estrés postraumático.

Segundas neoplasias.

Una de las secuelas más evidente es la ganancia de peso en los niños tratados por LLA y esta es una de las menos estudiadas en nuestro medio. La obesidad en los sobrevivientes no es solo un problema somático, también afecta la adaptación psicosocial de estos pacientes y de sus padres. Se presenta con mayor frecuencia en el género femenino.

La ganancia excesiva de peso se ha observado especialmente durante el primer año después de suspender en forma electiva el tratamiento antileucémico con un pico máximo de desarrollo de la misma a los 5.9 años de terminado el régimen de quimioterapia y se ha sugerido como las posibles causas la radiación craneal mayor de 20Gy así como el uso de corticosteroides, entre los factores más importantes ⁽⁶⁾.

Van Dongen-Melman y cols reportan que la ganancia de peso inicia durante el tratamiento, persiste después de suspenderlo ya que la media del índice masa corporal nunca retorna a los valores normales. También reportan que no hubo diferencia entre los grupos que recibieron radioterapia craneal con los que no la recibieron en cuanto a ganancia de peso y que el uso de corticosteroides, en particular los protocolos que utilizaron dexametasona, es el factor que tiene un efecto más dominante sobre la ganancia de peso, mayor que la disfunción pituitaria inducida por radiación ⁽⁷⁾.

En un estudio realizado en Grecia en 52 pacientes en tratamiento, que no recibieron radiación al sistema nervioso central se reportó que el 48% de los pacientes presentan sobrepeso (Z IMC >1.5) y un 5.7% presentó obesidad (Z IMC >2). Los resultados son similares a los obtenidos en pacientes que recibieron radioterapia, lo que apoya la consideración de que la radioterapia no es el factor determinante en el incremento de peso ⁽⁸⁾.

En otro estudio que incluyó a 80 pacientes sobrevivientes de LAL, de los cuales 18 recibieron radioterapia (22.5%) dosis total de 18 Gy, se reportó incremento estadísticamente significativo de obesidad $p=0.024$, hiperinsulinemia $p=0.004$, dislipidemia (22% IC 95% 8.6%-45.9% versus. 8% IC 95% 3.1%-18.0%) entre los pacientes radiados, en comparación con los que no recibieron radioterapia, con una media de seguimiento de 6.3 años ^(8,9).

La deficiencia de GH (hormona del crecimiento) es la anormalidad endócrina más frecuente en esta población. Se ha demostrado que la GH tiene efectos significativos en la regulación del metabolismo de las lipoproteínas en la edad adulta; se ha visto que quienes tienen deficiencia de dicha hormona tienen incremento de la cantidad de tejido adiposo. Por otro lado, la obesidad esta fuertemente asociada con la resistencia a la insulina, hipertensión arterial, anormalidades lipídicas y enfermedad cardiovascular aterosclerótica ⁽¹⁰⁾.

El deterioro de la función endotelial relacionado a la severidad de la obesidad y grado de resistencia a la insulina están considerados como condiciones que confieren un estado de aterogenicidad prematura. A la conjunción de estas alteraciones se conoce como Síndrome Metabólico ⁽¹¹⁾. La prevalencia de síndrome metabólico varía ampliamente de acuerdo a resultados obtenidos por diferentes autores. Se estima que alrededor de la cuarta parte de la población adulta mundial presentan síndrome metabólico, y esta condición está apareciendo con mayor frecuencia en niños y adolescentes, lo cual va de la mano con la epidemia de obesidad que ocurre en este mismo grupo poblacional.

De acuerdo a los reportes del International Obesity Task Force, cerca del 10% de niños entre 5 y 17 años tienen sobrepeso u obesidad. En Estados Unidos se reporto que en este grupo poblacional el sobrepeso y obesidad se incrementó en más del 25% en la década de los 90's ⁽¹²⁾.

El National Heart, Lung and Blood Institute en colaboración con la American Heart Association publicaron en el 2004 un reporte que define el Síndrome metabólico y pone en alerta sobre el factor de riesgo cardiovascular que representa, ya que dentro de las ecuaciones de riesgo del estudio Framingham esta entidad por sí sola representa cerca del 25% de riesgo para aparición de enfermedad cardiovascular en pacientes adultos ⁽¹¹⁾.

El National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III report (ATP III) ha identificado 4 componentes del síndrome metabólico relacionados a enfermedad cardiovascular:

1.Obesidad central, que se representa por aumento de la grasa a nivel de la cintura.

Se ha determinado que el exceso de tejido adiposo libera productos que exacerbaban los factores de riesgo como son ácidos grasos no esterificados, citocinas, inhibidor del activador del plasminógeno y adiponectina.

En niños la obesidad se define con base en el valor de Z del IMC > o igual a 2.0 DE

ajustado para edad y género.

2. Dislipidemia aterogénica: elevación de triglicéridos, bajas concentraciones de HDL colesterol.

3. Elevación de la presión arterial.

4. Resistencia a la insulina o trastornos relacionados como alteración de la glucemia en ayuno ⁽¹¹⁾.

En cuanto a los pacientes pediátricos, La Federación Internacional de Diabetes publicó en octubre del 2007 el consenso para la definición de síndrome metabólico en esta población, dividiéndola en 3 grupos :

- Menores de 10 años.
- Pacientes entre 10 a 16 años.
- Mayores de 16 años.

Mencionando que en los niños menores de 10 años no puede integrarse el diagnóstico de Síndrome Metabólico, aunque deberán realizarse una vigilancia más estrecha en caso de tener antecedentes familiares positivos. En los pacientes entre 10 y 16 años se utiliza como valor de corte para hipertrigliceridemia >160mg/dL, HDL bajo <40mg/dL y alteración del metabolismo de la glucosa cuando esta se encuentra >100mg/dL en una medición en ayuno. Para los pacientes mayores de 16 años se aplica el mismo criterio que para los adultos. Además de que para valorar obesidad se toma en cuenta el peso por arriba de la p90 para la edad, género y raza ^(12,13).

En un estudio realizado en Finlandia en sobrevivientes de LLA, se hicieron mediciones antropométricas, perfil de lípidos, mediciones de concentración de glucosa y niveles de insulina, encontrándose aumento del peso y aumento de la masa corporal, disminución de HDL, aumento de la glucosa y niveles de insulina, todo esto reportado con mayor frecuencia en pacientes con disminución de la secreción de GH, haciendo notar que todas las variables medidas forman parte del síndrome metabólico presentes en sobrevivientes de leucemia aguda linfoblástica infantil ⁽¹⁴⁾.

En los pacientes que presentan insuficiencia hipotálamo pituitaria con la consecuente disminución de la secreción de GH se ha reportado que el uso de radioterapia craneal (18 a 30 Gy, media de 24) más el uso de la quimioterapia son en conjunto los factores de riesgo más importantes; no solo la radiación como anteriormente se pensaba. La deficiencia empieza a ser manifiesta a la media de 17 años posterior a la quimioterapia siendo inversamente proporcional a la edad de de los pacientes al momento de recibir el esquema de tratamiento. A estos factores se agrega la cardiotoxicidad de los agentes quimioterápicos como las antraciclinas ^(15, 16, 17).

La tasa de mortalidad en pacientes sobrevivientes de cáncer pediátrico fue 9.6 veces más alta para edad y sexo comparado con la población general. Esta elevación en la mortalidad fue debida a incremento en las muertes asociadas a enfermedad cardiovascular, comúnmente la enfermedad coronaria aguda en adultos menores a 45 años que fueron sobrevivientes de cáncer en la infancia ^(18, 19, 20).

En el INP en enero del 2009 se inició el estudio sobre la prevalencia de síndrome metabólico en los sobrevivientes de Leucemia Aguda Linfoblástica, valorando en ese período 75 pacientes que se encuentran en seguimiento en la consulta externa del departamento de Hematología, posterior al cese electivo de quimioterapia, con una μ = 12.7 años de edad al momento de la valoración y una μ = 32 meses tiempo de vigilancia. Reportando que el 7.5% de la población reunía los criterios de síndrome metabólico, mientras que el 33.3% presentaban al menos dos parámetros alterados ⁽²¹⁾.

JUSTIFICACION

La Leucemia Linfoblástica Aguda es el cáncer más frecuente en la edad pediátrica. El Instituto Nacional de Pediatría es un centro nacional de referencia para manejo de dicha patología, alcanzando en los últimos años tasas de curación de 50-60% a 5 años, incrementando la población de jóvenes sobrevivientes, en quienes se ha encontrado que pueden desarrollar secuelas metabólicas inherentes al tratamiento que pueden repercutir en su calidad de vida como adultos, entre ellas el Síndrome Metabólico, el cual representa por sí solo un factor de riesgo importante para cardiopatía isquémica para la población en general, siendo que en la población de sobrevivientes puede representar un riesgo adicional sobre las posibles secuelas derivadas del manejo de su enfermedad.

El conocimiento de la prevalencia de este síndrome en nuestros pacientes en cese electivo, y los factores involucrados en su desarrollo, permitirá generar protocolos de atención de alto nivel para mejorar la calidad de vida y aportar información para la toma de decisiones en salud, así como la implementación de medidas preventivas y correctivas en aquellos pacientes que lo ameriten.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles componentes del Síndrome Metabólico se presentan en pacientes con antecedente de Leucemia Aguda Linfoblástica durante la infancia, suspendidos de tratamiento en forma electiva, en vigilancia en la Consulta Externa de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría, que pueden incrementar la morbimortalidad cardiovascular en la edad adulta?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica alcanza elevadas tasas de supervivencia, lo cual ha hecho posible encontrar secuelas tardías como el Síndrome Metabólico que inicia desde que el paciente esta en tratamiento y afectan el desarrollo y la calidad de vida del sobreviviente. Dado que en la mayoría de los estudios reportados en la literatura se analiza población sajona y europea, queremos determinar en nuestra población de niños con Leucemia Aguda Linfoblástica en vigilancia la prevalencia y gravedad del Síndrome Metabólico.

HIPÓTESIS

Los pacientes que se encuentran en vigilancia posterior a cese electivo de tratamiento por Leucemia Aguda Linfoblástica en la infancia presentan una mayor incidencia de Síndrome Metabólico que lo esperado en la población abierta de la misma edad.

OBJETIVOS

- General:

Estimar la prevalencia de Síndrome metabólico en los pacientes suspendidos de tratamiento de forma electiva por Leucemia Aguda Linfooblástica en la infancia.

- Específico:

Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de Síndrome Metabólico en los pacientes que recibieron tratamiento para Leucemia Aguda Linfooblástica durante la infancia.

MATERIAL Y MÉTODOS

- **Lugar de realización:**

Servicio de Hematología, Subdirección de Hemato-Oncología, Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F.

- **Diseño del estudio:**

Se realizó un estudio transversal, prospectivo

- **Grupo de estudio:**

Pacientes suspendidos electivamente de tratamiento de Leucemia Aguda Linfoblástica, que se encuentran en vigilancia en la Consulta Externa del Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría que aceptaron participar en el estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica mediante criterios morfológicos e inmunofenotípicos en médula ósea durante la infancia, que hayan recibido tratamiento completo y se encuentren en vigilancia posterior al cese del mismo.
- Pacientes de cualquier género.
- Pacientes que se encuentren en remisión completa ininterrumpida.
- Aceptación por escrito de participación en el estudio.

CRITERIO DE EXCLUSIÓN:

- Pérdida del expediente clínico inicial.

PROCESO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

FASE 1.

Confirmación de los criterios de inclusión.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes sobrevivientes para LAL de cualquier riesgo y género, a partir de enero de 1999 hasta la actualidad, período en el que se ha llevado a cabo de forma sistemática el registro de la inmunotipificación y en el que los pacientes han sido sometidos a protocolos de tratamiento dirigidos al riesgo, que cumplieron con los criterios de selección y que aceptaron participar en el estudio.

FASE 2

Datos antropométricos y bioquímicos.

En las consultas de revisión se realizó medición de peso y talla de los pacientes y se revisó el expediente clínico anotando los factores de riesgo. Se consignaron los datos de medición de peso y talla del paciente y fueron convertidos mediante las tablas de Z ajustadas para edad y sexo utilizando las tablas de crecimiento de los Centros para Control de Enfermedades y Prevención (CDC) de los Estados Unidos, que fueron desarrollados con datos recopilados por el Centro Nacional de Estadísticas en Salud (NCHS). Las tablas de Z indican el número de desviaciones estándar que la medición hecha se aleja de los valores normales. Se utilizó una báscula de pedestal marca Bame con un estadiómetro de 180 centímetros de longitud.

Los pacientes fueron pesados y medidos en el servicio de Hematología Pediátrica, se calibró la báscula previamente con un objeto de peso conocido para validar los pesos posteriores; se pesaron con mínima ropa, encontrándose en el centro de la báscula y sin colgar nada de la misma, la báscula no tocaba la pared ni ningún otro objeto. La medición de estatura se hizo sin zapatos, colocando la base del estadiómetro bajo los talones juntos, las puntas de los pies separadas y el resto del cuerpo adherido al plano vertical⁽²²⁾.

Se realizó también la medición de la circunferencia abdominal, encontrándose el paciente de pie con el abdomen descubierto, el explorador se situaba frente al paciente y colocaba una cinta métrica por detrás de la espalda de este último, uniendo ambos extremos de la cinta a la altura del ombligo, en el momento intermedio entre una inspiración y espiración. La medida obtenida en centímetros, se tabuló en tablas de percentiles para circunferencia abdominal, ajustadas para edad, sexo y raza⁽²³⁾.

Se midió la tensión arterial utilizando esfigmomanómetro anerode con el paciente sentado, tras mínimo 10 minutos de reposo, con brazaletes acorde a 2/3 partes de longitud del brazo, en el miembro superior derecho, a la altura de la aurícula derecha, esta medición se hizo en 2 ocasiones como mínimo. Posteriormente se clasificó de acuerdo a las tablas de tensión arterial normal para edad y sexo⁽²⁴⁾.

Se realizaron determinaciones de los siguientes parámetros bioquímicos: HDL, triglicéridos y glucemia como parte de su evaluación. Se utilizó un sistema clínico Synchron LX 20, en el que se midieron Triglicéridos mediante método enzimático, con muestra de suero-plasma, con volumen mínimo de 3mcL, medido a una longitud de onda de 520nm. Se midió HDL-col, utilizando metodología enzimática, con muestra de suero-plasma, volumen mínimo de 5mcL, a una longitud de onda de 520nm. Se cuantificó glucosa sérica por cinética máxima cronometrada mediante depleción de oxígeno en muestra de suero-plasma, mínimo 10mcL de volumen, con referencia de 74-100mg/dl⁽²⁵⁾.

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES:

1.- Leucemia Aguda Linfoblástica. Continua.

Infiltración por linfoblastos en un porcentaje > 25%, mediante el análisis con tinción de Wright del aspirado de médula ósea tomando en cuenta los criterios de la FAB, realizado utilizando una aguja de Osgood, colocada en la espina iliaca posterior y superior del paciente⁽²⁶⁾.

2.- Edad al diagnóstico. Continua.

Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo en estudio hasta la realización del diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda: **Años**.

3.- Edad. Continua:

Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo en estudio hasta el ingreso en el estudio: **Años**

4.- Género. Categórica.

Características biológicas del paciente en estudio: **masculino, femenino**.

5.- Tratamiento. Categórico.

Esquema de quimioterapia utilizado desde el diagnóstico de la enfermedad, tipo de esteroide utilizado y la inclusión o no de radioterapia.

- tratamiento de riesgo habitual
- tratamiento de riesgo alto.

6.- Remisión completa. Categórica.

Cumplir con los siguientes criterios:

- El no encontrar evidencia de actividad leucémica cuando el paciente es evaluado mediante examen físico.
- Una biometría hemática con Hb > 10g/L, neutrófilos absolutos > $1 \times 10^9/L$, plaquetas > $100 \times 10^9/L$.
- Médula ósea con celularidad normal y < 5% de linfoblastos (MO en M1)
- Ausencia de infiltración al SNC definida como < 5 cél/mm y ausencia de blastos reconocibles en LCR, no infiltración en otros sitios extramedulares.

7.- Estado de nutrición antropométrico .Continua.

Para determinar la ganancia ponderal se obtendrá la Z de peso/edad, talla/edad y peso/talla, además del IMC, utilizando como población de referencia las tablas CDC/NCHS/OMS datos obtenidos del centro de estadísticas en salud de los Estados Unidos de Norteamérica y se definirá obesidad por 2 desviaciones estándar por arriba del valor normal⁽²⁷⁾.

8.- Hipertensión arterial. Continua:

Elevación de la presión arterial por arriba de la percentila 95 para edad y sexo, según las tablas del Fourth Report on Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents⁽²⁴⁾.

9.-Obesidad Central. Continua:

Circunferencia abdominal en menores de 16 años > percentil 90. En mayores de 16 años, circunferencia abdominal >90 centímetros y mujeres >80 centímetros, de acuerdo a los ajustes por raza publicados en el consenso para la Definición de Síndrome Metabólico de la Federación Internacional de Diabetes ⁽²³⁾.

10.- Alteración del metabolismo de la glucosa. Continua:

Glicemia en ayuno mayor de 100mg/dL (rango 70-100mg/dL) ⁽²⁸⁾.

11.- Dislipidemia Aterogénica. Continua:

Elevación de triglicéridos >140mg/dL, bajas concentraciones de HDL colesterol <40mg/dl ⁽²⁸⁾

12.- Síndrome Metabólico. Categórica:

Conjunción de 3 o más parámetros alterados: estado de nutrición, tensión arterial, metabolismo de glucosa, triglicéridos, HDL-col ⁽¹³⁾.

13.- Antecedente familiar de Diabetes Mellitus. Categórica:

Se preguntó de forma directa al paciente, o a sus padres, el antecedente familiar de Diabetes Mellitus. Categorizándose la respuesta en positiva o negativa

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se revisó las frecuencias simples de cada una de las siguientes variables: género, edad al diagnóstico, edad actual, tiempo de vigilancia, clasificación de riesgo, esteroide utilizado, aplicación de radioterapia, cintura categórica por percentila, tensión arterial, estado de nutrición al momento del diagnóstico y en valoración actual, antecedente familiar de diabetes mellitus. Se calculó media aritmética y desviación estándar de los siguientes parámetros de laboratorio: niveles séricos de glucosa, triglicéridos, HDL y colesterol de los pacientes en estudio.

Se realizaron pruebas t de student para compara medias para muestras independientes entre las variables glucosa y edad actual; y entre las variables glucosa y tiempo de vigilancia. Se contrastaron por medio de la prueba de χ^2 las siguientes variables: género con las variables antropométricas estado de nutrición, valores de tensión arterial, cintura categórica; y las variables de laboratorio: glucosa, triglicéridos, HDL. Se contrastó la variable esteroide con las variables: estado de nutrición, tensión arterial, glucosa, triglicéridos, HDL, antecedente familiar de Diabetes Mellitus y complicaciones durante el tratamiento. Así como la variable grupo de edad con el estado de nutrición, cintura categórica, glucosa, triglicéridos y HDL. Se contrastó la variable complicaciones durante el tratamiento con los niveles actuales de glucosa sérica.

Se realizó un modelo de regresión logística multivariado, utilizando como variable dependiente la clasificación de síndrome metabólico (dicotómico) y se ajustó por las covariables tensión arterial, glucosa, triglicéridos, HDL-col, sexo, edad, estado de nutrición, tomando dos criterios para la inclusión de covariables al modelo, el primero la plausibilidad biológica, y el segundo la significancia estadística obtenida en el análisis bivariado. Todos los análisis estadísticos se realizaron en el paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra fue a conveniencia, se estudiaron a todos los sujetos que se tienen registrados en seguimiento post-cese electivo de quimioterapia de Leucemia Aguda Linfoblástica en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría y que acudieron a su cita correspondiente en la consulta externa, en el período comprendido del 1 de julio al 31 de diciembre del 2009.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

La investigación en menores de edad ha conseguido grandes avances en el conocimiento y el tratamiento de las enfermedades propias de la infancia. Muchas neoplasias malignas infantiles son tratadas actualmente con buenos resultados gracias a la investigación clínica realizada previamente en los mismos niños. El artículo 17 de la Ley General de Salud define como **investigación con riesgo mínimo** cuando se utilizan métodos diagnósticos rutinarios entre los que se encuentra la extracción de sangre por punción venosa, como es el procedimiento que se realizó en este estudio para la determinación de parámetros bioquímicos; además de medición no invasiva de variables antropométricas y señala que es posible la realización de investigación no terapéutica en menores de edad siempre y cuando el riesgo sea mínimo o bien ofrezca grandes beneficios a la niñez en general y siempre bajo la vigilancia estrecha del estudio, a fin de que en el momento que el riesgo pudiera afectar el beneficio biológico, psicológico o social del menor, la investigación se suspenda. Nuestra legislación señala que el propio menor de edad puede otorgar su asentimiento cuando su capacidad mental y psicológica así lo permitan. Todo niño deberá recibir explicación adecuada a su capacidad de comprensión acerca de lo que se hará, el tiempo que durará y las molestias que el estudio le causará. La participación en el estudio deberá ser voluntaria solicitando el consentimiento del padre o tutor por escrito. La negativa del paciente a participar no debe afectar la relación médico paciente.⁽²⁹⁾

De acuerdo a los anteriores artículos de la Ley General de Salud, se solicitó consentimiento informado por escrito, a los padres de los pacientes, para permitir las intervenciones contempladas en el estudio, que incluían toma de muestras sanguíneas a los padres y mediciones antropométricas y toma de laboratorios a los pacientes. Se solicitó asentimiento informado a los pacientes mayores de 8 años, para incluirlos en el presente trabajo de investigación.

RESULTADOS

Se estudiaron en total 154 pacientes en vigilancia de primera remisión de Leucemia Aguda Linfoblástica, tratados durante la infancia, que están en control en la consulta externa de hematología, evaluados desde el primero de julio al 31 de Diciembre del 2009, la población presento un 53.9% de género masculino. (Cuadro 1); La edad media al diagnóstico de leucemia fue de 6.36 años, edad media al momento de la evaluación de 13.1 años y con una media de seguimiento de 50.9 meses, que equivale a 4.2 años. (Cuadro 2)

Al momento del diagnóstico, de acuerdo a la clasificación del riesgo de recaída, el 48.7% de la población estudiada se catalogó como de riesgo habitual y el 51.3% de riesgo alto. (Cuadro 3) El 57.1% de pacientes recibió prednisona como parte de su esquema de tratamiento (Cuadro 4); El 11.7% de pacientes recibió radioterapia, con una dosis de 18 Gy. (Cuadro 5)

Analizando los datos antropométricos, se encontró que en cuanto a la medición de cintura 24.1% de los pacientes reúnen parámetros de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico. (Cuadro 6)

De acuerdo a la medición de la tensión arterial sistólica el 4.5% de la población estudiada clasifico con parámetros de hipertensión y 6.5% con parámetros de riesgo; utilizando la tensión arterial diastólica el 5.2% de la población clasifico como hipertensa y el 24.7% clasificó con riesgo. (Cuadro 7)

Al momento del diagnóstico el 9.2% de pacientes presentaban sobrepeso y el 2% obesidad. En la valoración actual el 18.2% de pacientes se encontró con sobrepeso y el 8.4% con obesidad. (Cuadro 8) Se encontró hiperglicemia en 7.1% de los pacientes, hipertrigliceridemia en 15.6% y niveles séricos bajos de HDL en 61% (Cuadro 9)

El 91.3% de pacientes no presentaron ninguna complicación durante el tratamiento. Se encontró que el 5.3% desarrollaron pancreatitis secundaria a L-asparginasa y el 4% diabetes esteroidea. (Cuadro 10)

Las causas más frecuentes para clasificar a los pacientes en el momento del diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica, con alto riesgo para recaída fueron: edad > de 10 años 25.3%, carga de leucocitos 13.6% y LAL de células T en 6.5% de los casos estudiados. (Cuadro 11)

En una submuestra de la población de estudio (36.36 %) se valoraron antecedentes familiares de riesgo para padecer Diabetes Mellitus, del total de esta submuestra el 58% de pacientes presentaron antecedentes familiares positivos. (Cuadro 12); encontrando hiperglicemia en el 32.1%, hipertrigliceridemia en el 44.6% y niveles séricos bajos de HDL en 67.3% de las personas a quienes se realizaron las pruebas de laboratorio (Cuadro 13)

CUADRO 1. DISTRIBUCIÓN DEL GÉNERO EN LA POBLACIÓN

SEXO	N	PORCENTAJE
Masculino	83	53.9
Femenino	71	46.1
Total	154	100.0

**CUADRO 2. EDAD DE DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA,
EDAD ACTUAL Y TIEMPO DE VIGILANCIA**

	MEDIA	MINIMO	MAXIMO
Edad al dx (años)	6.36	1	15
Edad actual (años)	13.1	4	25
Tiempo de vigilancia (meses)	50.94	5	148

CUADRO 3. CLASIFICACIÓN DE RIESGO

CLASIFICACION DE RIESGO	N	PORCENTAJE
Habitual	75	48.7
Alto	79	51.3
Total	154	100

CUADRO 4. ESTEROIDE UTILIZADO

ESTEROIDE UTILIZADO	N	PORCENTAJE
Prednisona	88	57.1
Dexametasona	66	42.9
Total	154	100

CUADRO 5. USO DE RADIOTERAPIA

	RADIOTERAPIA	PORCENTAJE	DOSIS
Si	18	11.7	18 gy
No	136	88.3	

CUADRO 6. CINTURA CATEGÓRICA POR PERCENTILA

CATEGORIA	N	PORCENTAJE
Normal	68	60.7
Riesgo	27	24.1

Bajo	17	15.2
------	----	------

CUADRO 7. CLASIFICACIÓN DE LA TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y EN CONJUNTO

	SISTÓLICA	DIASTÓLICA	AMBAS
Normal (n/%)	137/89%	108/70.1%	109 /70.8%
Riesgo (n/%)	10/6.5%	38/24.7%	36/23.4%
Hipertenso (n/%)	7/4.5%	8/5.2%	9/5.8%

8. ESTADO DE NUTRICIÓN AL DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA Y EVALUACIÓN ACTUAL

CATEGORIA	IMC AL DX N (%)	IMC ACTUAL N (%)
Desnutrición	28 (18.4)	9 (5.8)
Normalidad	107 (70.4)	104 (67.5)
Sobrepeso	14 (9.2)	28 (18.2)
Obesidad	3 (2.0)	13 (8.4)

CUADRO 9. FRECUENCIA DE HALLAZGOS BIOQUÍMICOS EN LA VALORACIÓN ACTUAL

VARIABLE	N	PORCENTAJE
Glucosa		
Normal	143	92.9
Hiperglicemia	11	7.1
Triglicéridos		
Normal	130	84.4
Hipertrigliceridemia	24	15.6
HDL		
Normal	60	39
Baja	94	61

CUADRO 10. FRECUENCIA DE COMPLICACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO

VARIABLE	N	PORCENTAJE
Ninguna	138	91.3
Pancreatitis por L-asparginasa	8	5.3
Diabetes esteroidea	6	4
Otras	2	1.4

CUADRO 11. CAUSA DE CLASIFICACIÓN DE LAL DE ALTO RIESGO

VARIABLE	N	PORCENTAJE
Edad	39	25.3
Lal de células T	10	6.5
Carga de leucocitos	21	13.6
Hipodiploidía	3	1.9
Cromosoma filadelfia +	2	1.3
Tratamiento previo	2	1.3
LAL de células b maduras	1	0.6
LAL híbrida	1	0.6

CUADRO 12. ANTECEDENTES FAMILIARES DE RIESGO

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Ninguno	39	34.8
Diabetes mellitus	65	58.0
Dislipidemia	5	4.5
Diabetes y dislipidemia	5	4.5
Hipotiroidismo	1	0.9

CUADRO 13. FRECUENCIA DE HALLAZGOS BIOQUÍMICOS EN FAMILIARES DE PACIENTES.

VARIABLE	N	PORCENTAJE
Glucosa		
Normal	38	67.9
Hiperglicemia	18	32.1
Triglicéridos		
Normal	31	55.4
Hipertrigliceridemia	25	44.6
HDL		
Normal	18	32.7
HDL baja	37	67.3

CUADRO 14. VALORES MEDIOS Y DESVIACIÓN STÁNDAR DE RESULTADOS DE GLUCOSA, TRIGLICÉRIDOS, HDL Y COLESTEROL

	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA	DESV EST
Glucosa	67	394	91.32	26.537
Triglicéridos	36	764	112.56	80.162
HDL	18.4	75.3	38.339	10.0520
Colesterol	79	329	161.95	32.920
Total	154			

En una submuestra de 43 pacientes (27.92 %) se realizaron mediciones de valores séricos de hormonas tiroideas en, encontrando valores normales en 41, bajos únicamente en dos, uno de los cuales había recibido radioterapia a cráneo, dosis de 18 Gy.

ANÁLISIS BIVARIADO

Se contrastaron las variables categóricas, buscando relación aplicando la prueba estadística χ^2 . Las variables que se contrastaron en relación al género fueron: estado de nutrición actual (desnutrición, normalidad, sobrepeso y obesidad) algunas variables de laboratorio como: niveles séricos de glucosa, triglicéridos y HDL, las variables clínicas de tensión arterial categórica (normal, riesgo, hipertenso) valores de cintura categórica (bajo, normal, riesgo) sin encontrar diferencia estadísticamente significativa.

En relación a la utilización de esteroide (prednisona / dexametasona) se contrastaron las siguientes variables: estado de nutrición valorado por IMC (desnutrición, normalidad, sobrepeso y obesidad), tensión arterial categórica y las siguientes variables de laboratorio: glucosa, triglicéridos y HDL sin encontrar diferencia estadísticamente significativa. Al contrastar con los valores de cintura categórica si se encontró diferencia estadísticamente significativa con un valor de $\chi^2=0.092$ con una $p=0.030$.

Se contrastaron los valores de cintura categórica con la variable clínica: tensión arterial y con las variables de laboratorio: glucosa, triglicéridos y HDL sin encontrar diferencia estadísticamente significativa.

Se contrastaron también los valores de tensión arterial categórica con las variables de laboratorio: glucosa, triglicéridos y HDL sin encontrar diferencia estadísticamente significativa.

Se realizó comparación entre las variables antecedente familiar de riesgo y estado de nutrición actual valorado por IMC, no encontrando diferencia estadísticamente significativa.

Se realizó comparación entre grupo de edad de los pacientes y valores de glucosa sérica (normal, hiperglicemia) encontrando mayor frecuencia de hiperglicemia a medida que incrementa la edad (7.35% de pacientes en el grupo de 10 a 16 años se encontraron con hiperglicemia, mientras que el 15.38% de pacientes mayores de 16 años tuvieron esta alteración) con diferencia estadísticamente significativa, valor de $\chi^2=7.61$ con una $p=0.022$ (Cuadro 15).

Se contrastó el tiempo de cese de quimioterapia con la variable IMC actual, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa.

CUADRO 15. ASOCIACIÓN ENTRE GRUPO DE EDAD Y VALORES SÉRICOS DE GLUCOSA

Grupo de edad	Glucosa normal N (% por grupo de edad)	Hiperglicemia N (% por grupo de edad)
< De 10 años	47 (100)	0 (0)
10-16 Años	63 (92.65)	5 (7.35)
>de 16 años	33 (84.62)	6 (15.38)

Se encontraron diferencia estadísticamente significativa al comparar la variable edad con los niveles séricos de triglicéridos, encontrando mayor frecuencia de hipertrigliceridemia a medida que aumenta la edad (6.38%, 16.18% y 23.64% en menores de 10 años, de 10 a 16 años y mayores de 16 años, respectivamente) con $X^2=6.04$ con una $p=0.049$ (Cuadro 16).

CUADRO 16. ASOCIACIÓN ENTRE GRUPO DE EDAD Y VALORES SÉRICOS DE TRIGLICÉRIDOS

Grupo de edad	Triglicéridos normales N (% por grupo de edad)	Hipertrigliceridemia N (% por grupo de edad)
< 10 años	44 (93.62)	3 (6.38)
10-16 años	57 (83.82)	11 (16.18)
> 16 años	29 (74.36)	10 (25.64)

Al contrastar las variables grupo de edad y cintura categórica, se encontró mayor porcentaje de valores de riesgo en menores de 10 años (31.91%) con un valor de $x^2=18.90$ y $p=0.001$ (ver cuadro 17).

CUADRO 17. ASOCIACIÓN ENTRE GRUPO DE EDAD Y CINTURA CATEGÓRICA POR PERCENTILA

Grupo de edad	Cintura categórica baja N (% por grupo de edad)	Cintura categórica normal N(% por grupo de edad)	Cintura categórica de riesgo N (% por grupo de edad)
< De 10 años	4 (8.51)	28 (59.57)	15 (31.91)
10-16 años	4 (5.88)	58 (85.29)	6 (8.82)
>De 16 años	9 (23.08)	24 (61.54)	6 (15.38)

Buscando la relación entre grupo de edad y estado de nutrición valorado por IMC, se encontró mayor porcentaje de sobrepeso a medida que aumenta la edad (12.77%, 20.59%, y 20.51% en los grupos de edad <10 años, 10-16 años y > 16 años respectivamente); en cambio, se encontró mayor porcentaje de obesidad en el grupo menores de 10 años (21.28%), con $x^2=17.4$ con $p=0.008$ (Cuadro 18).

CUADRO 18. RELACIÓN ENTRE GRUPO DE EDAD Y ESTADO DE NUTRICIÓN

Grupo de edad	Desnutrición N (% por grupo de edad)	Normal N (% por grupo de edad)	Sobrepeso N (% por grupo de edad)	Obesidad N (% por grupo de edad)
< De 10 años	3 (6.38)	28 (59.57)	6 (12.77)	10 (21.28)
10-16 años	2 (2.94)	50 (73.53)	14 (20.59)	2 (2.94)
>De 16 años	4 (10.26)	26 (66.67)	8 (20.51)	1 (2.56)

Se contrastó el tipo de esteroide utilizado con la presencia de complicaciones durante el tratamiento, encontrando mayor porcentaje de pancreatitis secundaria a L-asparaginasa y diabetes esteroidea (9.09% para cada una de estas complicaciones) en los pacientes que recibieron dexametasona, con $x^2=16.28$ con una $p=0.006$ (Cuadro 19).

CUADRO 19. ASOCIACIÓN ENTRE EL TIPO DE ESTEROIDE UTILIZADO Y LA PRESENCIA DE COMPLICACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO

Tipo de esteroide	Ninguna complicación N (%)	Pancreatitis por l-asparginasa N(%)	Diabetes esteroidea N (%)	Otras N (%)
Prednisona	84 (95.45)	2 (2.28)	0 (0)	2 (2.28)
Dexametasona	54 (81.82)	6 (9.09)	6 (9.09)	0 (0)

Se buscó asociación entre las complicaciones durante el tratamiento y los valores actuales de glucosa sérica, encontrando que el 94.93% de pacientes que no tuvieron complicaciones durante el tratamiento tienen valores actuales de glucosa sérica normal; mientras que el 37.5% de los pacientes que tuvieron pancreatitis y el 16.67% de los que desarrollaron diabetes esteroidea durante el tratamiento se encontraron hiperglicémicos en la valoración actual, con $\chi^2 = 15.4$ con una $p=0.009$ (Cuadro 20).

CUADRO 20. ASOCIACIÓN ENTRE COMPLICACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO Y NIVELES ACTUALES DE GLUCOSA SÉRICA

Glucosa sérica	Ninguna complicación N (%)	Pancreatitis por l-asparginasa N (%)	Diabetes esteroidea N (%)	Otras N (%)
Normal	131 (94.93)	5 (62.5)	5 (83.33)	2 (100)
Hiperglicemia	7 (5.07)	3 (37.5)	1 (16.67)	0

Al realizar el análisis del número de parámetros afectados para la definición de síndrome metabólico, se encontró que el 9.7% de pacientes tienen síndrome metabólico, mientras que 24% de pacientes están en riesgo de desarrollarlo al tener al menos dos parámetros afectados (Cuadro 21).

CUADRO 21. FRECUENCIA DE PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

Categoría	Frecuencia	Porcentaje
Sin síndrome metabólico	102	66.2
En riesgo	37	24
Síndrome metabólico	15	9.7

Al realizar una prueba T entre las variables: glucosa y edad actual, se encontró que los pacientes con glucosa normal tienen una media de edad de 12.78 años; mientras que los pacientes con hiperglicemia tienen una media de edad de 17.27 años con $T = 3.38$ con una $p=0.01$.

Se realizó también prueba T entre las variables glucosa y tiempo de vigilancia, encontrando que los pacientes con glucosa normal tiene una media de tiempo de vigilancia de 49.6 meses (4.1 años) y los pacientes hiperglicémicos tienen una media de tiempo de vigilancia de 72.36 meses (6 años) con $T=2.04$ con una $p=0.04$.

ANÁLISIS MULTIVARIADO

Se realizó análisis de regresión ordinal, encontrándose que en los pacientes con síndrome metabólico a diferencia de los normales, por cada unidad (mg/dl) que cambia la glucosa, los pacientes aumentan el riesgo de clasificar como síndrome metabólico, con un valor de $\chi^2=174$ y significancia global del modelo menor de 0.001 (Cuadro 22).

CUADRO 22. ANÁLISIS DE REGRESIÓN ORDINAL ENTRE VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y BIOQUÍMICAS DEL SÍNDROME METABÓLICO

Variable	Estimación	p	I.C. 95%
NO Sx metabólico	35.12	<0.001	(16.77 - 53.47)
Sx metabólico	52.06	<0.001	(24.27 - 79.85)
Glucosa	18.18	0.018	(3.13 - 33.23)
Triglicéridos	17.24	0.02	(6.43 - 28.05)
HDL	16.69	0.03	(5.54 - 27.83)
IMC	8.12	0.001	(3.34 - 12.91)
Tensión arterial	2.38	0.020	(0.370 - 4.40)
Cintura	-0.31	0.791	(-2.66 - 2.03)
Edad actual	-0.13	0.498	(-0.505 - 0.24)
Género	-0.33	0.795	(-2.87 - 2.20)

DISCUSIÓN

Se encontró que en la valoración actual el 18.2% de pacientes clasificó en la categoría de sobrepeso y el 8.4% con obesidad, mientras que en una investigación previa realizada en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría en enero-febrero 2009 en 75 pacientes sobrevivientes de LAL,⁽²¹⁾ reportó que el 16% de la población estudiada clasificó en la categoría de sobrepeso y 14.7% en la de obesidad. Este ligero descenso en el porcentaje de pacientes con obesidad, probablemente sea debido a que en las consultas de seguimiento se ha intensificado la concientización en lo referente a la importancia de la reducción de peso, práctica regular de ejercicio físico y una dieta saludable, tomando en cuenta que la obesidad juega un papel central en el desarrollo de Síndrome Metabólico ya que está asociada a mayor porcentaje de grasa corporal⁽¹⁹⁾.

En nuestro estudio se encontró que 5.8% de los pacientes estudiados son hipertensos, mientras que el 23.4% presentan cifras de riesgo de TA; este último resultado se ha incrementado con respecto al estudio previo⁽²¹⁾, el cual reportó 14.7% de población con cifras de riesgo para hipertensión arterial; el hecho de encontrar en la presente valoración pacientes ya francamente hipertensos podría ser explicado en parte si se considera que los pacientes que previamente estaban en riesgo, continuaron con su mismo patrón de vida, perpetuando la lesión endotelial y desarrollando finalmente hipertensión arterial.

En el estudio de Trimis y cols 2007, la hipertensión arterial ha sido reportada como uno de los indicadores tempranos para el desarrollo de síndrome metabólico (21% IC 95% 13.6%-31.5%) en pacientes sobrevivientes de LAL⁽⁸⁾. El estudio iraní de Nahid Reisi reportó una correlación positiva entre los sobrevivientes de LAL que desarrollaron síndrome metabólico y los niveles séricos de triglicéridos (0.543, $p < 0.001$), hipertensión arterial sistólica y diastólica (0.348, $p < 0.01$ y 0.368, $p = 0.006$ respectivamente), niveles de insulina 0.914, $p < 0.01$) y glicemia (0.398, $p = 0.003$)⁽³¹⁾.

En el grupo de pacientes de nuestro estudio que recibió radioterapia (11.7%), encontramos una diferencia estadísticamente significativa al contrastar con los niveles séricos de triglicéridos. En el estudio previo se encontró incremento de sobrepeso/obesidad en los pacientes que recibieron radioterapia reportando una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.046$) al contrastar estas variables ⁽²¹⁾.

Esta última asociación ha sido también descrita por un estudio realizado en 80 pacientes sobrevivientes de LAL, de los cuales 18 recibieron radioterapia (22.5%) dosis total de 18 Gy, en esta comparación se reportó un incremento de obesidad estadísticamente significativo $p=0.024$, e hiperinsulinemia $p=0.004$, en los pacientes radiados, ^(8,9).

Se reporta en la literatura que la quimioterapia predispone al desarrollo de síndrome metabólico en sobrevivientes de LAL, y la radioterapia craneal incrementa esta predisposición. (Talvensaari y cols 1996; Sklar y cols 2000; Oeffinger y cols 2001; Link y cols 2004; Jarfelt y cols 2005; Gurney y cols 2006; Janiszewski y cols 2007; Trimis y cols 2007).

En cuanto al tipo de esteroide utilizado, encontramos una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al uso de dexametasona y el apareamiento de complicaciones durante el tratamiento. En los pacientes que presentaron dichas complicaciones, se encontraron en la valoración actual un mayor porcentaje de hiperglicemia, con diferencia estadísticamente significativa. Dato que concuerda con lo ya descrito en la literatura ⁽⁴⁾.

La prevalencia de síndrome metabólico encontrada en el presente estudio (9.7%), es ligeramente mayor al estudio previo de nuestro servicio, en que se reportó una prevalencia del 7.5%. Las prevalencias anteriores se encuentran dentro de los valores intermedios con respecto a lo publicado en la literatura internacional; ya que han sido reportados valores inferiores por investigadores estadounidenses, en el 2005 al estudiar 52 pacientes sobrevivientes de LAL, con una media de seguimiento de 57 meses, reportaron una prevalencia de síndrome metabólico de 5.75% y la presencia de al menos un factor de riesgo para el desarrollo de éste en el 55.7% de los casos ⁽³⁰⁾. Así como lo reportado en Irán con prevalencias mayores en una población de 55 pacientes sobrevivientes de LAL de 6 a 19 años, con una media de seguimiento de 33 meses, encontrando una prevalencia de síndrome metabólico del 20% ⁽³¹⁾.

A pesar que la prevalencia de síndrome metabólico encontrada en nuestra población no es tan alta como en otros grupos, en nuestro estudio el 24% de pacientes presentaron al menos 2 factores de riesgo alterados. También encontramos mayor porcentaje de obesidad (10%) y sobrepeso (8%) en los pacientes menores de 10 años, lo cual podría favorecer al apareamiento de síndrome metabólico a edades más tempranas, con el consecuente incremento de riesgo de enfermedad cardiovascular que esto conlleva y que afectaría en gran medida la calidad de vida de este grupo de la población.

Aunque no fue investigado en nuestro estudio, en la literatura se reporta que deficiencias en los niveles séricos de hormona del crecimiento (GH) están fuertemente asociados al tratamiento con radiación craneal en jóvenes sobrevivientes de LAL que presentan alteraciones en el perfil de lípidos y obesidad ^(14,31). Se ha reportado que la disminución de la producción de GH puede alterar el metabolismo de las lipoproteínas en la edad adulta ^(33,34). En el estudio Iraní se reporta que uno de cada 4 pacientes que recibieron radiación craneal desarrollaron síndrome metabólico ⁽³¹⁾.

También se reporta en la literatura que cambios en los niveles séricos de Leptina pueden preceder a los síntomas clínicos de síndrome metabólico⁽³⁵⁾. La leptina es producida en el tejido adiposo y los niveles circulantes son proporcionales al total de la masa de grasa corporal. Se piensa actúa como un signo de saciedad para el hipotálamo. Se ha hipotetizado que desórdenes en la regulación de esta adipocina así como resistencia a su acción, juegan un papel importante en el desarrollo de obesidad en sobrevivientes de LAL⁽³⁶⁾ y se ha correlacionado de forma positiva con el IMC (Argüelles y cols. 2000; Adan y cols. 2001; Siviero-Miachan 2007). Además los polimorfismos en el receptor de la leptina pueden influenciar el apareamiento de obesidad en sobrevivientes femeninos de LAL durante la infancia, particularmente en quienes se expusieron a radioterapia (Ross y cols. 2004).

La ganancia excesiva de peso se ha reportado especialmente durante el primer año después de suspender en forma electiva el tratamiento antileucémico con un pico máximo de desarrollo de la misma a los 5.9 años de terminado el régimen de quimioterapia⁽⁶⁾. Nosotros no encontramos diferencia estadísticamente significativa al contrastar el tiempo de cese de quimioterapia con el IMC actual de los pacientes.

Al realizar prueba T entre el hallazgo de hiperglicemia y el tiempo de vigilancia, si se encontró una tendencia a presentarse elevación de los niveles de glucosa a medida aumenta el tiempo de vigilancia. En la literatura revisada no se encontró nada descrito con respecto a esta asociación.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en nuestro estudio nos hace inferir una tendencia a que algunas de las alteraciones que forman parte de la definición de síndrome metabólico se presentan con mayor frecuencia a mayor tiempo de vigilancia, lo que podría estar favorecido por múltiples factores entre los que podemos mencionar: la predisposición genética al desarrollo de esta alteración en los pacientes con antecedentes familiares positivos, sedentarismo, sobreprotección del grupo familiar que conlleva a limitar la actividad física y favorecer la sobrealimentación, hábitos alimentarios y efecto a largo plazo del daño endotelial sufrido en estos pacientes a consecuencia del tratamiento específico para la Leucemia Aguda Linfoblástica, por lo que sería recomendable, como parte de su programa de seguimiento, realizar con cierta periodicidad la medición de los parámetros antropométricos y bioquímicos que conforman el síndrome metabólico, para intervenir de forma oportuna .

Siendo que el síndrome metabólico juega un papel importante en el desarrollo de enfermedad cardiovascular después del tratamiento para LAL, este síndrome debe tener un lugar principal en los objetivos de intervención durante el seguimiento de los pacientes sobrevivientes de LAL.

Los cambios en el estilo de vida, con énfasis en la reducción de peso, han sido recomendados por otros autores como primera línea de manejo para la reducción del apareamiento de síndrome metabólico⁽³⁶⁾. A la recomendación anterior se agrega la práctica regular de actividades físicas, una dieta balanceada rica en fibra, y baja en grasas saturadas y carbohidratos refinados.

Algunas limitaciones de nuestro estudio han sido la no cuantificación de niveles de hormona de crecimiento en nuestros pacientes, cuya relación con el desarrollo de obesidad ya ha sido documentada, tal como lo citamos anteriormente. Además sería interesante comparar nuestros resultados con población Mexicana sana, para conocer las variaciones de nuestro grupo de pacientes, con otro grupo con características semejantes de edad, sexo y raza. Por lo que queda abierto el camino para otros proyectos de investigación.

RECOMENDACIONES

Incorporar a los programas de seguimiento de los pacientes suspendidos de quimioterapia, la medición periódica de los siguientes parámetros que conforman la definición de síndrome metabólico: antropométricos (IMC, circunferencia abdominal); clínicos (tensión arterial) y de laboratorio (glucosa, triglicéridos, HDL) a fin de realizar una detección e intervención oportuna en los casos que presenten alguna alteración.

Incluir a un nutriólogo como parte del equipo de seguimiento de estos pacientes, para poder realizar actividades preventivas, tales como asesoramiento dietético, control de peso, antes que se presenten las alteraciones ya descritas para el desarrollo de síndrome metabólico.

BIBLIOGRAFIA:

1. Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leucemia. In Pizzo P. A; Poplack DG Principles and Practice of Pediatric Oncology pp 431-481. Philadelphia JB Lippincott, Williams and Wilkins Co. 2005 .
2. Fajardo Gutiérrez A., Mendoza Sánchez H., Valdez Martínez E. y cols. Frecuencia de Neoplasias Malignas en Niños Atendidos en Hospitales del Distrito Federal. Estudio multicéntrico. Bol Med Hosp. Infant Mex 1996; 53: 57-66.
3. Fajardo Gutierrez A., Medina Aranguré H., Juárez Ocaña S. El Cáncer, un Problema de Salud que Incrementa en el Niño. Un Reto para Conocer su Epidemiología en los niños mexicanos. Bol Med Hosp. Infant Mex 2001; 58: 721-742.
4. Pui CH., Evans W. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2006; 354: 166-178.
5. Hudson M., Mertens A., Yasui Y., Hobbie W., Chen H., Gurney J., Yeazel M., Recklitis C., Health Status of Adult Long-term Survivors of Childhood Cancer. JAMA, 2003; 290: 12.1583-1591.
6. Kimball Dalton V, Rue M. et al. Height and Weight in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia: Relationship CNS to Treatment. J Clin Oncol 2003; vol 21, 15: 2953-2960.
7. Van Dongen-Melman J.E.W.M. et al. Obesity After Successful Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. Pediatr Res 1995. 38: 86-90.
8. Trimis G., Moschovi M., et al. Early Indicators of Dysmetabolic Syndrome in Young Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood as a Target for Preventing Disease. J Pediatr Hematol Oncol. 2007; 29: 309-314.
9. Garmey E. et al. Longitudinal Changes in Obesity and Body Mass Index Among Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A report from The Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol 2008; vol 26, (28):4639-4645.
10. Link K, Môell C, Garwicz S. et al Growth Hormone Deficiency Predicts Cardiovascular Risk in Young Adults Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. J Clin Endocrinol Metab 2004, 89; 5003-5012.
11. Grundy SM, Brewer B., Cleeman JI et al. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. Circulation. 2004; 109:433-438.
12. Alberti G. The International Diabetes Federation Consensus Definition of The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. Ped Diabetes 2007; 8 (5):299-306.
13. Zimmet P., Alberti KGMM. The Metabolic Syndrome of Children and Adolescents. Lancet 2007; 369: 2059-2061

14. Talvensaari KK, Lanning M, Tapanainen P. Long-Term Survivors of Childhood Cancer have an Increased Risk of Manifesting the Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3051-3055.
15. Weiss R, Dziura J, Burgert T et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Eng J Med* 2004. 350:23; 2362-74.
16. Aggoun Y., Obesity, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. *Pediatr Research* 2007. Vol 61; 6; 653-659.
17. Sen Y., Kandemir N., Alikasofoglu A., Gonc N., Ozon A. Prevalence and Risk Factors of Metabolic Syndrome in Obese Children and Adolescents: The Role of the Severity of Obesity. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 1183-1189
18. Lakka HM., Laaksonen DE, Timo AL. et al. The Metabolic Syndrome and Total and Cardiovascular Disease Mortality in Middle-aged Men. *JAMA* 2002; 288: 2709-2716.
19. Oeffinger KC, Hudson M. Long Term Complications Following Childhood and Adolescent Cancer: Foundations for Providing Risk Based Health Care for Survivors. *Cancer J Clin* 2004; 54: 208-236.
20. Oberfield SE, Sklar CA. Endocrine Sequelae in Survivor of Childhood Cancer. *Adolesc Med* 2002; 13; 161-170.
21. Silos G., Paredes R., Díaz L. Prevalencia de Síndrome Metabólico en Sobrevivientes de Leucemia Aguda Linfoblástica en el Instituto Nacional De Pediatría. Tesis de Subespecialidad en Hematología pediátrica 2009.
22. Flores Huerta S., Villalpando S., Fajardo Gutiérrez A., Evaluación Antropométrica del Estado de Nutrición de los Niños. Procedimientos, Estandarización y Significado. *Bol Med Hosp Infant Méx* .1990; 47:10, 725-735.
23. Fernández Jr., et al. Waist Circumference Percentiles in Nationally Representative Samples of African-American, European-American and Mexican-American Children and Adolescents. *J Pediatrics* 2004; 145: 439-44.
24. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-576.
25. Beckman Coulter Inc., Synchron Sistemas Clínicos LX. Manual de Información Clínica 2001, Tomo 1: 11-30.
26. Bennett JM., Catovsky D., Daniel MT et al. French-American-British (FAB) Cooperative Group : The morphological classification of Acute Lymphoblastic Leukemia. Concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol* 1981; 47: 553.
27. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Gummer-Strawn LM et al: CDC growth charts: United States-Advance data from the vital and health statistics; no 314, National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD 2000.

28. Calzada León R., Dorantes Alvarez LM., Barrientos Perez M. Recomendaciones de la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica para el Tratamiento de Obesidad en Niños y Adolescentes. *Acta Pediatr Mex* 2006; 27(5): 279-88
29. Cortés Gallo G. El consentimiento informado en la investigación clínica. En *Ética en la Investigación Clínica*. Hdz Arriaga JL., Cedillo JA. Eds. Ed El Manual Moderno. México D.F. 1999 pp 29-34.
30. Kourti M., Tragiannidis A., Makedou A. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia After Completion of Chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 499-501.
31. Nahid Reisi et Al. The Metabolic Syndrome in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Isfahan, Iran. *JRMS* 2009;14(2): 111-116
32. Jarfelt M., Lannering B., Bosaeus I., Johansson G., Bjarnason R. Body Composition in Young Adults Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Europ Journ Endocrinol* 2005; 153: 81-89.
33. Murray RD., Darzy KH., Gleeson HK., Shalet SM. GH-Deficient Survivors of Childhood Cancer: GH Replacement during Adult Life. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 129-135.
34. Mukherjee A., Tolhurst Cleaver S., Ryder WDJ., Shalet SM. The Characteristics of Quality of Life Impairment in Adult GH-Deficient Survivors of Cancer and Their Response to GH Replacement Therapy. *J. Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1542-1549
35. Weintraub Yael. Adipocytokines as Predictors of The Metabolic Syndrome in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Tel Aviv University. Study in process of realization.
36. Aparecida-Siviero A., et al. Detection of Metabolic Syndrome Features Among Childhood Cancer Survivors: A Target to Prevent Disease. *Vascular Health and Risk Management* 2008; 4(4): 825-836.

**ANEXOS.
Anexo 1.**



**Instituto Nacional de Pediatría
SERVICIO DE HEMATOLOGIA**



SALUD

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO:
Prevalencia de Síndrome Metabólico en Sobrevivientes de
Leucemia Aguda Linfoblástica en el Instituto Nacional de Pediatría.**

Por medio de la presente acepto que mi hijo (a) _____ participe en el proyecto de investigación titulado "*Prevalencia de Síndrome Metabólico en Sobrevivientes de Linfoblástica Aguda en el Instituto Nacional de Pediatría*" registrado ante los comités de investigación y ética del INP con el número 01/2009 cuyo objetivo consiste en estimar la incidencia de Síndrome Metabólico e identificar los factores de riesgo en pacientes con antecedente de Leucemia Linfoblástica Aguda en la infancia que se encuentran suspendidos de tratamiento y en vigilancia.

Se me ha explicado que la participación de mi hijo consiste en la toma de peso, talla y presión arterial, así como una toma de muestra sanguínea para la determinación de glucosa y perfil de lípidos.

Se me ha explicado que de no participar en el estudio mi hijo continuara con su vigilancia de la manera habitual sin que esta se vea afectada y que en el momento en que desee puedo retirar a mi hijo del estudio sin que por ello se afecte su atención médica por parte de la institución.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles inconvenientes durante la realización del estudio, molestias que pudieran tratarse desde dolor al realizar la venopunción para la toma de sangre, hasta la formación de hematoma y en caso extremo, infección de dicho sitio, así como los beneficios derivados del estudio como son conocer los posibles efectos secundarios del tratamiento recibido para la leucemia, así como el seguimiento de la enfermedad de mi hijo (a).

En caso de existir dudas o aclaraciones me podré comunicar con el investigador principal de este proyecto Dr. Rogelio Paredes Aguilera, al número 0155-1084-0900, extensión 1623.

México, D.F. _____ de _____ de _____

Nombre y Firma del Padre o Tutor

Fecha

**Investigador Principal: Dr. Rogelio Paredes
Aguilera**

Fecha

**Testigo 1
Nombre y Firma**

Fecha

**Testigo 2
Nombre y Firma**

Fecha

Anexo 2.



**Instituto Nacional de Pediatría
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA**



SALUD

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN Prevalencia de Síndrome Metabólico en Sobrevivientes de Leucemia Aguda Linfoblástica en el Instituto Nacional de Pediatría.

CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

Por _____ medio _____ de _____ la _____ presente, yo _____ paciente en vigilancia de remisión por tratamiento para Leucemia Aguda Linfoblástica durante la infancia, acepto participar en el estudio llamado “Prevalencia de Síndrome Metabólico en Sobrevivientes de Leucemia Aguda Linfoblástica en el Instituto Nacional de Pediatría”, el cual tiene como objetivo conocer posibles alteraciones secundarias al tratamiento que recibí para el tratamiento de leucemia durante la infancia, en el que se me tomara medición de peso, talla y presión arterial, además de una muestra de sangre para conocer mi cifra de glucosa y de lípidos, además de preguntas sobre mi actividad física y situación de vida actual.

Se me ha informado ampliamente sobre los posibles inconvenientes durante la realización del estudio, molestias que pudieran tratarse desde dolor al realizar la venopunción para la toma de sangre, hasta la formación de hematoma y en caso extremo, infección de dicho sitio, además de los beneficios derivados del estudio como son conocer los posibles efectos secundarios del tratamiento recibido para la leucemia, así como el seguimiento de mi enfermedad.

Se me ha informado también que de no aceptar participar en el estudio, esto no tendrá repercusión en la vigilancia que se tiene de mi enfermedad y que me puedo retirar del mismo en el momento que considere necesario.

Se me ha informado que en caso de presentar alguna duda me puedo comunicar con el investigador principal, Dr. Rogelio Paredes Aguilera, jefe del servicio de Hematología, al teléfono 0155-1084-0900, extensión 1623.

México, D.F. _____ de _____ de _____

Nombre y firma del paciente.

Fecha

**Investigador Principal: Dr. Rogelio Paredes
Aguilera**

Fecha

Testigo 1

Fecha

Testigo 2

Fecha

**Anexo 3.
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**



**Instituto Nacional de Pediatría
SERVICIO DE HEMATOLOGIA**



SALUD

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

**Prevalencia de Síndrome Metabólico en Sobrevivientes de
Leucemia Aguda Linfoblástica en el Instituto Nacional de Pediatría.**

FASE 1: Confirmación de criterios de inclusión.

1.- Nombre del paciente:	
2.- Expediente clínico:	
3.- Edad al diagnóstico:	
4.- Fecha de nacimiento:	
5.- Género:	a) Masculino ____ b) Femenino ____
6.- Peso al diagnóstico:	
7.- Talla al diagnóstico:	
8.- IMC al diagnóstico:	
9.- Fecha de diagnóstico:	
10.- Clasificación de riesgo:	a) Riesgo habitual ____ b) Riesgo alto ____
11.- Tipo de esteroide utilizado:	a) Prednisona ____ b) Dexametasona ____
12.- Radioterapia craneal:	a) Si ____ b) No ____ Dosis ____

HOJA DOS DE RECOLECCION DE DATOS



Instituto Nacional de Pediatría
SERVICIO DE HEMATOLOGIA



SALUD

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

**Prevalencia de Síndrome Metabólico en Sobrevivientes de
Leucemia Aguda Linfoblástica en el Instituto Nacional de Pediatría.**

FASE 2: Datos antropométricos y bioquímicos.

1.- Nombre del paciente:	
2.- Expediente:	
3.- Fecha de ingreso al estudio:	
4.- Edad:	
5.- Tiempo de cese electivo de QT al ingreso al estudio:	
6.- Peso:	
7.- Talla:	
8.- IMC (Z):	
9.- TA:	1 ^a medición: _____ 2 ^a medición: _____
10.- Glucosa:	
11 HDL-col	
12.- TG	
13.- Col	