



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

OBESIDAD INFANTIL EN PACIENTES SOBREVIVIENTES DE LEUCEMIA
LINFOBLASTICA AGUDA

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA :

DR. JOSE LUIS BARRERA OROZCO

Asesor de Tesis:

Dra. Constanza Leños



FEB 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DRA GOMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADEMICO



DRA LETICIA GARCIA MORALES
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA



DRA CONSTANZA LEÑOS
MEDICA ADSCRITA AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA

DEDICATORIAS

Yo quiero agradecer en primer lugar Dios, quien ha sido mi luz y guía para que este proyecto se haga realidad en mi vida, a mi esposa, quien ha sido mi soporte y motivación para superar cada obstáculo en el recorrido de este maravilloso logro, a la Dra. Constanza Leños en todo el apoyo académico que me dió en la elaboración de este trabajo de investigación, a la Dra. Leticia García por su gran experiencia y conocimientos en todo lo relacionado al tema de la obesidad, al personal de archivo clínico por su apoyo incondicional para poder llevar a cabo la realización de este trabajo, y al Hospital Infantil de México Federico Gómez por haberme dado la oportunidad de pertenecer a este curso de especialización y poder llevar a cabo investigaciones muy importantes relacionadas al campo de la endocrinología pediátrica.

INDICE

I.	INTRODUCCION	5
II.	MARCO TEORICO	6
	2.1. OBESIDAD	
	2.1.1. DEFINICION	
	2.1.2. EPIDEMIOLOGIA	
	2.1.3. FISIOPATOLOGIA	
	2.1.3.1 FENOTIPO AHORRADOR	
	2.2. LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	
	2.2.1. PREVALENCIA	
	2.2.2. AVANCES EN EL TRATAMIENTO	
	2.3. CANCER Y OBESIDAD	
	2.3.1. CANCER Y SINDROME METABOLICO	
III.	ANTECEDENTES	22
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
V.	PREGUNTA DE INVESTIGACION	24
VI.	JUSTIFICACION	24
VII.	OBJETIVOS	24
VIII.	METODOS	24
IX.	RESULTADOS	26
X.	DISCUSION	34
XI.	CONCLUSION	36
XII.	LIMITACION DEL ESTUDIO	36
XIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	37

I. INTRODUCCION

El aumento de la obesidad infantil en la última década ha sido significativo. El sobrepeso y la obesidad se ubican en el quinto lugar mundial como riesgo para la mortalidad.

Se ha observado el incremento de la obesidad relacionada con los pacientes que tienen cáncer después del tratamiento, en el caso específico de aquellos con leucemia. Hay muchos factores relacionados con esto, entre los cuales se encuentra el fenotipo ahorrador, en el cual existe un desequilibrio entre el consumo y el ahorro de energía, el uso de esteroides, la radioterapia, la quimioterapia, el rebote de adiposidad y los efectos metabólicos de la deficiencia de hormona de crecimiento. Varios estudios han sugerido el rol de los distintos tratamientos usados en los niños con leucemia y el riesgo incrementado de obesidad entre los sobrevivientes.

Sabemos de antemano que la obesidad es un factor de riesgo bien descrito en la población general para el desarrollo de diabetes mellitus (DM), hipertensión, dislipidemia y enfermedad cardiovascular, y los niños sobrevivientes de leucemia no se escapan de este riesgo.

El presente estudio pretende describir la relación de obesidad y sobrepeso en niños sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda (LLA), antes del diagnóstico, al momento de la remisión y quienes permanecen con dicho estado nutricional en el momento actual, para así más adelante aplicar medidas preventivas efectivas, que permitan evitar las complicaciones metabólicas a largo plazo en este tipo de pacientes.

II. MARCO TEORICO

2.4. OBESIDAD

La prevalencia de la obesidad infantil está aumentando rápidamente en todo el mundo (1). Durante las últimas tres décadas, la prevalencia de sobrepeso y obesidad han aumentado considerablemente (2). A nivel mundial, se estima que 170 millones de niños (<18 años) tienen sobrepeso, y en algunos países el número de niños con sobrepeso se ha triplicado desde 1980 (3).

La alta prevalencia de sobrepeso y obesidad tiene consecuencias graves para la salud. El índice de masa corporal (IMC) elevado, es un factor de riesgo para diversas enfermedades, como la enfermedad cardiovascular, la DM tipo 2 y muchos tipos de cáncer (incluyendo el cáncer colorrectal, el cáncer de riñón y el cáncer de esófago) (4). Estas enfermedades, conocidas como enfermedades no transmisibles (ENT), a menudo, no sólo causan la mortalidad prematura, sino también morbilidad a largo plazo.

Además, el sobrepeso y la obesidad en niños se asocian con reducciones significativas en la calidad de vida (5) y un mayor riesgo de burlas, el acoso y el aislamiento social (1).

Debido al rápido aumento de la prevalencia de la obesidad y las consecuencias graves de salud, la obesidad infantil es considerada actualmente como uno de los problemas de salud más graves del siglo XXI (2).

2.4.1. DEFINICION

La obesidad se refiere al exceso de grasa corporal, sin embargo, el significado exacto del exceso no se ha definido(6), este aumento ocurre cuando el consumo de energía excede el gasto de la misma. Los altos niveles de grasa corporal se asocian con el aumento de riesgos para la salud. Sin embargo, ningún valor de grasa corporal, tanto si se mide como la masa de grasa o como porcentaje de peso corporal, distingue claramente la salud de la enfermedad o el riesgo de la enfermedad. Incluso si el nivel de grasa corporal pudiera medirse fácilmente, otros factores, como la distribución de la grasa y la genética, podrían incluirse en la evaluación de la salud en los pacientes pediátricos con obesidad o sobrepeso (7).

El índice de masa corporal (IMC), una medida del peso corporal ajustado en altura, es una herramienta útil para evaluar la grasa

corporal. Los valores del IMC se correlacionan los niveles de grasa corporal (8) y también se correlacionan con los riesgos de salud concurrentes.

Según los estudios del “Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity”; el uso de 2 puntos de corte, es decir, IMC en percentil 95 y el percentil 85 para la edad, captan niveles de riesgo diferentes y minimiza tanto el sobre-diagnóstico como el sub-diagnóstico (6).

Cuando el IMC excede el percentil 95, es probable que el nivel de grasa corporal sea alto, define a los niños y adolescentes con "obesidad"; mientras que el IMC entre valores de percentil 85 a percentil 94 para la edad, indica riesgos para la salud que varían en función de la composición corporal, la trayectoria del IMC, los antecedentes familiares y otros factores, considerando al paciente en sobrepeso.

Un aspecto atractivo del IMC es que se correlaciona estrechamente con la grasa corporal total y otros factores de riesgo de morbilidad relacionada con la obesidad en los adultos (9). Tales correlaciones se basan en las asociaciones conjuntas de la totalidad de las distribuciones de índice de masa corporal y los resultados relacionados.

La circunferencia de la cintura y la relación cintura cadera son útiles para evaluar el depósito de grasa en el cuerpo superior, pero no dan una medición de la acumulación de grasa visceral intraabdominal (28).

2.4.2. EPIDEMIOLOGIA

La obesidad infantil está aumentando rápidamente en muchos países. Según la organización mundial de la salud (OMS), la escala mundial del porcentaje de niños con sobrepeso a la edad de 5 años se estima en más de 42 millones. Cerca de 35 millones de estos niños viven en países de desarrollo. En Estados Unidos, las tasas de obesidad entre los niños en edad escolar, de 2-5 años, aumentó del 5 al 10.4% entre los periodos de 1976-1980 y 2007-2008. Las tasas para los niños y adolescentes con sobrepeso, incluidos los obesos son aún más alarmantes: el 19.6% de los niños estadounidenses de edades comprendidas entre 6 a 11 años eran obesos y el porcentaje de adolescentes obesos de 12-19 años era del 18.1%. En Europa los niveles son ligeramente inferiores a los de Estados Unidos, excepto

en Gran Bretaña y los países de la cuenca mediterránea, entre ellos España, con valores de sobrepeso en el año 2006, del 18% en niñas y del 21% en niños, a los 11 años. Otros estudios nacionales indican un incremento de la tendencia en los últimos años (29).

La obesidad infantil es reconocida como un enfermedad por la OMS y se asocia con la apnea del sueño, el asma, las enfermedades cardiovasculares, la dislipidemia, la hipertensión, la DM tipo 2, la osteoartritis, la enfermedad de la vesícula biliar y renal, las enfermedades del colon y las enfermedades del sistema genitourinario. Además la obesidad infantil también puede causar daño psicológico, como resultado de la estigmatización social, la depresión y la mala imagen corporal (29).

El incremento de la prevalencia de la obesidad en la infancia y en la adolescencia plantea un problema de continuo incremento para nuestros sistemas de salud, debido a que una gran proporción de niños con sobrepeso tienden a ser obesos en la edad adulta (29).

Para poder hacer una aproximación efectiva a la prevención y la reducción de la obesidad infantil deben identificarse los factores de riesgo y las causas. Las 2 razones más comúnmente aceptadas para el aumento de la prevalencia de la obesidad infantil son algunas prácticas de dietéticas pobres y la reducción generalizada de la actividad física (29).

El sobrepeso y la obesidad se ubican en el quinto lugar mundial como riesgo para la mortalidad. Además, el 44% de los casos de diabetes, el 23% de los casos de la enfermedad isquémica del corazón, y entre el 7% y 41% de ciertos casos de cáncer, son atribuibles al sobrepeso y la obesidad. (10)

En el año 2010, 43 millones de los niños menores de 5 años tenían exceso de peso (11). Aunque las estimaciones actuales sugieren que la tasa de obesidad en los países desarrollados es el doble que en los países en desarrollo, en términos de números absolutos, la prevalencia es mucho mayor en los países en desarrollo. Se estima que hay 35 millones de niños con sobrepeso/obesidad en los países en desarrollo, en comparación con los 8 millones en los países desarrollados.

2.4.3. FISIOPATOLOGIA

Mucho conocimiento ha sido acumulado recientemente sobre los mecanismos patogénicos de obesidad y su comorbilidad. Múltiples factores están relacionados a la alta incidencia de obesidad en la niñez (28).

La obesidad se clasifica en exógena (factores ambientales) y obesidad endógena (factores genéticos).

Con respecto a la obesidad monogénica, el gen que codifica la leptina, el cual ha sido inicialmente descubierto por Zhang y colaboradores, fue el primer hallazgo evidente de obesidad severa monogénica autosómica dominante heredada. Desde el descubrimiento de la leptina otros genes responsables de las formas monogénicas de la obesidad han sido identificados, entre ellos el receptor de unión de la leptina (LEPR) el cual está localizado en el núcleo arcuato del hipotálamo (30).

Mutaciones adicionales han sido identificadas en genes comprometidos en el control hipotalámico del balance de energía y del metabolismo y por lo tanto en la regulación del peso tales como MC4R, POMC, y PCSK1. Raras mutaciones en el POMC resultan en el fenotipo típico, mostrando obesidad de temprana aparición heredada en forma autosómica recesiva acompañado de talla baja, insuficiencia adrenal y cabello rojo (30).

Por otro lado, en base a la herencia poligénica, diferentes enfoques genéticos han sido desarrollados para esclarecer el gran componente genético subyacente: mediante análisis de los genes candidatos comprometidos en las vías fisiológicas se encuentran el gen de la sintetasa de ácidos grasos FASN, el gen de la adiponectina ADIPOQ. Estrategias de amplio genoma libre ha identificado genes candidatos no esperados como el gen de la fosfodiesterasa 1/ectonucleotidopirofosfatasa ENPP1, gen de la glutamato descarboxilasa GAD2, gen asociado a la masa grasa y obesidad FTO, gen el receptor 4 de melanocortina MC4R (30) .

Entre los factores exógenos ambientales cabe mencionar el aumento de la actividad sedentaria (televisión), ausencia o disminución de la actividad física, desviación de la dieta a comidas rápidas, preempacadas con alto contenido de calorías y grasas, aislamiento social, la urbanización y los problemas familiares y psicosociales (28).

Han surgido moléculas de membrana y señalización identificadas en el tejido adiposo y que son consideradas relevantes para el desarrollo de obesidad, la primera de ellas la leptina, un producto del gen que contiene 167 aminoácidos demuestra similaridad estructural con la familia de las citoquinas y es principalmente producida por el adipocito, pero también puede ser producida por la placenta, los ovarios, musculoesquelético, estómago, hipófisis e hígado. La leptina actúa como una señal aferente de saciedad, regula el apetito y el peso en humanos y roedores, afecta los circuitos centrales del hipotálamo suprimiendo la ingesta de comida y estimulando el gasto energético. Por lo tanto juega un papel importante en el control de las reservas de grasa corporal total a través de una regulación coordinada del comportamiento de la alimentación, metabolismo, sistema nervioso

autónomo y balance de energía corporal. Más recientes estudios han revelado efectos directos en la periferia a través de interacciones con otras hormonas periféricas como la insulina (28).

El receptor de la leptina (Ob-R) es un receptor de membrana y pertenece a la familia gp 130 de los receptores de citoquinas tipo 1. En el ratón 6 isoformas han sido identificadas (OB-Ra,-Rb,-Rc,-Rd,-Re,-Rf). Hay 4 isoformas del receptor de la leptina en humanos (OB-R5,-15,-67,274) (28).

Entre otras acciones de la leptina está regular directamente las células inmunes, las células beta pancreáticas, los adipocitos, el músculo y las células de la sangre, actúa como un factor endocrino y paracrino para la regulación de la pubertad y la reproducción. En humanos la leptina es codificada por un gen localizado en el cromosoma 7q31.3. La deficiencia congénita de leptina es una rara causa de obesidad de aparición temprana (28).

La resistina como un factor nuevo secretado por el adipocito con impacto en la sensibilidad de la insulina, fue propuesto como un nuevo mecanismo para explicar la secuencia patogénica de resistencia a la insulina-obesidad-adipocito. Muchos aspectos de los efectos biológicos y de la regulación de la resistina permanecen desconocidos y son de controversia. Su rol como mediador de la resistencia a la insulina al menos en humanos es cuestionable. Estudios recientes dan evidencia del rol de la resistina en los procesos inflamatorios que pueden estar involucrados en la arteriosclerosis y que pueden ser de relevancia en humanos. Corriente nomenclatura se refiere a la proteína como resistina y al gen como retn, aun cuando el factor secretor específico del adipocito es usado como sinónimo (ADSF), FIZZ3. La resistina humana no es producida por el adipocito, a diferencia de un estudio, pero altos niveles de expresión y secreción fueron localizados en la médula ósea y células mononucleares periféricas con baja expresión en pulmón, tejido placentario y células beta pancreáticas. Hay ligeramente más evidencia consistente del incremento de la expresión de resistina asociada con resistencia a la insulina en roedores puntualizando hacia un rol potencial de la resistina en obesidad asociada a la resistencia de la insulina, aun cuando es controversial (28).

La adiponectina es la más prometedora adipocitoquina con un potencial para el desarrollo de novedosas estrategias de desórdenes relacionados con obesidad. Cuatro grupos identificaron la adiponectina como un factor específico del adipocito que es específicamente y abundantemente expresado y secretado en el tejido adiposo. Estructuralmente la adiponectina pertenece a la superfamilia del colágeno compartiendo homologías con el colágeno, factores del

complemento, y FNT alfa. Es una proteína monómera de 30 kDa y 247 aminoácidos que consiste en una región hipervariable siguiendo a la secuencia de señalización, un dominio similar al colágeno que es importante para la formación de la estructura secundaria y terciaria, y un dominio globular C terminal que es responsable de los efectos mediados por la adiponectina. La adiponectina es expresada exclusivamente por el adipocito maduro con incremento en la expresión y secreción durante el proceso de diferenciación del adipocito. Altos mRNA de adiponectina y proteínas son expresados a nivel subcutáneo comparados con la grasa visceral. Los hombres tienen niveles significativamente más bajos de adiponectina que las mujeres, y este dimorfismo sexual se desarrolla durante el desarrollo de la pubertad y se relaciona con los andrógenos séricos. Aun cuando la adiponectina es exclusivamente sintetizada por los adipocitos, los niveles de adiponectina están disminuidos en obesidad, en condiciones de resistencia a la insulina y diabetes, y en enfermedad cardiovascular con incremento en la severidad. Esta reducción en la adiponectina parece preceder los trastornos, y los bajos niveles de adiponectina han aun mostrado predecir el desarrollo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. En resumen hay una disminución de la adiponectina en la obesidad y con relación a masa grasa corporal. Esto confiere un riesgo incrementado sustancial para diabetes y enfermedad cardiovascular sugiriendo que la adiponectina puede directamente contribuir a la patogénesis de las enfermedades (28).

La visfatina una nueva adipocitoquina aislada por Fukuhara et al. En 2004, fue encontrada altamente enriquecida en el tejido adiposo visceral de humanos y roedores. Fue encontrada al ser idéntica al factor estimulante de colonias de células pre B (PBEF), una citoquina expresada por los linfocitos. La visfatina tiene un peso molecular de 52 kDa. La región codificadora del gen codifica 491 aminoácidos. Cuando se da a los ratones la visfatina fue capaz de disminuir los niveles de glucosa semeando los efectos de la insulina. En vitro se encontró que semeaba la acción de la insulina evidenciándose por la fosforilación del receptor de la insulina, sustratos de receptor de insulina (IRS1 y IRS2) y la unión de 3 kinasafosfatidilinositol (PI3K) a IRS1 y IRS2. En la visfatina de los adipocitos 3T3-F442A también lleva a la fosforilización y activación de Akt y MAP kinasas en estas células. Aparentemente la visfatina es capaz de interactuar directamente con el receptor de la insulina, el mecanismo exacto de esta interacción aún es desconocido(28).

2.4.3.1. FENOTIPO AHORRADOR

En las últimas décadas, múltiples estudios han intentado explicar la relación que existe entre las alteraciones durante el crecimiento fetal y

el desarrollo de enfermedades crónicas como la obesidad, la DM tipo 2, y las enfermedades cardiovasculares. Estas enfermedades, en conjunto o de forma individual, determinan en algún momento de su evolución una disminución de la expectativa de vida con un incremento de la morbi-mortalidad además del impacto socioeconómico.

Históricamente, en países como el Reino Unido, las enfermedades cardiovasculares eran más frecuentes en los grupos socioeconómicos altos; pero con el tiempo, esta asociación pareció invertirse dentro de estas poblaciones desarrolladas, dando lugar a que tales enfermedades fueran más frecuentes en las partes más pobres de la sociedad.

Lo mencionado anteriormente, se vincula con la paradoja de que mientras que a nivel mundial, una enfermedad cardiovascular podría ser considerada como una enfermedad de la “prosperidad”; con un mayor número de casos en los países desarrollados; en algunos de estos tipos de sociedades, los casos de enfermedad cardiovascular fueron mayores en las regiones de dichos países con menos recursos económicos (12). Los estudios de estas poblaciones dieron lugar al estudio de las relaciones entre las experiencias tempranas de la vida; como la desnutrición fetal e infantil y el peso al nacer, y las enfermedades presentadas en etapas posteriores de la vida.

Buscando respuesta a estas relaciones, surgió la hipótesis del fenotipo ahorrador; introducida por Hales y Barker en 1992 (13), generó el concepto de que ciertos factores ambientales que actúan en las primeras etapas de la vida; en particular, la desnutrición, podrían influir en el riesgo posterior de desarrollar enfermedades como la Obesidad y la DM tipo 2. Ambos investigadores, describieron la asociación del bajo peso al nacer con el desarrollo posterior de DM tipo 2 en un grupo de hombres estudiados en Hertfordshire, Inglaterra (12).

La hipótesis del fenotipo ahorrador surgió, en gran parte, de los primeros trabajos del Medical Research Council Environmental Epidemiology Unit, en Southampton, bajo la dirección de David Barker, exploró las distribuciones geográficas y socioeconómicas de las enfermedades crónicas (13). Las observaciones originales ahora se han replicado en varias poblaciones (14) y se han ampliado para examinar antecedentes importantes en DM tipo 2, incluyendo marcadores de la secreción de insulina (15) y resistencia a la insulina (16).

En la Hipótesis del fenotipo ahorrador, presentada hace más de 20 años, el elemento central es la mala nutrición durante el periodo fetal y

los primeros años de vida, los cuales son el factor que dirige el proceso para presentar Obesidad, y DM tipo 2 en etapas posteriores de la vida del ser humano (17,18).

A nivel mundial, la causa más importante de la desnutrición en la primera infancia es la desnutrición materna. El postulado original de Barker, sostenía que "la nutrición, la salud y el desarrollo deficientes en niñas y mujeres jóvenes constituían una causa de elevada prevalencia de mortalidad cardiovascular en la generación siguiente". Posteriormente el concepto fue ampliado adjudicándose un origen prenatal, y se aplicó a otras enfermedades crónicas tales como el cáncer, la DM tipo 2 y la Obesidad (12).

Para comprender la susceptibilidad a dichas enfermedades, Barker desarrolló la teoría de la "plasticidad del desarrollo" (13). Dicho concepto describe la capacidad de un genotipo para producir más de una alternativa estructural o fisiológica como respuesta a las necesidades ambientales y, a su vez, dependiendo de ellas.

La plasticidad del desarrollo requiere de una modulación estable de la expresión genética, que parece mediada en parte por procesos epigenéticos, los cuales se definen como cambios estables y hereditarios o potencialmente hereditarios en la expresión de los genes sin que ocurran cambios en la secuencia del ADN (19). Los principales cambios son la metilación del ADN y la diferente organización de las histonas. La metilación del genoma varía según los tejidos, los individuos o las condiciones de enfermedad, y se ha visto que la desorganización de la impronta genómica está relacionada con diferentes enfermedades en adultos, entre las que se encuentran la obesidad.

Así, la programación de la obesidad puede darse por medio de alteraciones permanentes de una o más vías relevantes durante el desarrollo embrionario y fetal. La combinación de la desnutrición durante la vida fetal y la infancia, seguida de la sobrealimentación en la infancia y la vida adulta caracteriza a las poblaciones en proceso de transición de la desnutrición crónica a una nutrición adecuada.

Estos cambios biológicamente presentan beneficios, dentro de los cuales hay un ahorro de energía para suplir las necesidades del crecimiento en forma relativa, priorizando algunos órganos vitales como el sistema nervioso central. Así, habrá diferencias en órganos como por ejemplo en el hígado, el músculo, y en el tejido adiposo, en los que se pondrá de manifiesto la programación para sobrevivir en estas condiciones. El fenotipo ahorrador es beneficioso en determinadas circunstancias pero se torna perjudicial en ocasiones

durante la edad adulta cuando se presentan cuadros de sobre-alimentación, llevando a la obesidad.

Un hecho relevante en la regulación del metabolismo y balance energético es la existencia de una interacción multifactorial entre estímulos aferentes (nutricionales, nerviosos, endocrinos y metabólicos), provenientes del sistema gastrointestinal, y órdenes eferentes, producidos por el sistema nervioso central en respuesta a las señales periféricas, que establecen un equilibrio entre el apetito y la saciedad y contribuyen a ajustar el gasto energético. El tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central constituyen un complejo extrínseco bi-direccional comunicado mediante múltiples conexiones neuronales y endocrinas, tanto a nivel central como periférico. Muchas de estas señales se producen a través del nervio vago, equipado con numerosos sensores localizados en el sistema gastrointestinal. La estimulación de las neuronas correspondientes produce reflejos viscerales que a través del núcleo del tracto solitario (NTS) de la médula espinal, regulan tanto funciones gastrointestinales como la sensación de hambre y homeostasis energética. Además, este núcleo también recibe información de circuitos paralelos que provienen del sistema cardiovascular, pulmonar, respiratorio y sensorial. Desde el NTS, la información se disemina a regiones del cerebro incluyendo el hipotálamo produciendo un sistema complejo de señales promovidas por el apetito, la saciedad, la acomodación y secreción gástrica y motilidad. El hipotálamo también recoge señales diversas a través del sistema circulatorio que atraviesan la barrera hematoencefálica. El proceso de estos estímulos modula la expresión de neuropéptidos orexigénicos y anorexigénicos que participan en la regulación de la ingesta y peso corporal. En resumen, las señales nutricionales, nerviosas, endocrinas y metabólicas producidas por los distintos órganos y sistemas que regulan la homeostasis energética se liberan en respuesta a la situación nutricional y metabólica en que se encuentra el organismo. La integración de este conglomerado de estímulos contribuye al mantenimiento estable del peso y la composición corporal a través de la regulación del balance energético (ingesta y gasto), en el que interactúa el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central mediante señales nerviosas específicas. (Participación del sistema nervioso y del tracto gastrointestinal en la homeostasis energética) (31).

La disponibilidad de nutrientes es un regulador potente del gasto de energía. El ayuno y la pérdida de peso están asociados con gasto de energía disminuido. Contrariamente, los nutrientes han sido implicados en la activación de la termogénesis facultativa también llamada termogénesis inducida por la dieta. Aun cuando los mecanismos para la termogénesis inducida por la dieta no están bien entendidos, estudios de dietas de varias razas de modelos roedores

han establecido la activación de la vía de la leptina como un componente esencial de la respuesta termogénica adaptativa al exceso de nutrientes. Sin embargo el exceso de nutrientes prolongado lleva a ganancia de peso, lo cual es aún más pronunciado en un subgrupo de individuos predispuestos a obesidad (32).

2.5. LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia maligna más frecuente en la infancia. Afecta aproximadamente de 1 a 4.75 por cada 100.000 personas en el mundo, con una edad máxima de incidencia entre los 2 y 6 años de edad. Representa el 80% de todos los casos de leucemia en los niños. Italia, Estados Unidos, Suiza y Costa Rica son los países con mayor incidencia de LLA a nivel mundial (13).

El continuo avance en el tratamiento para la LLA infantil, ha logrado un aumento en la tasa de supervivencia en los pacientes con dicha enfermedad. Encontrando que en países desarrollados, cerca de 4 de cada 5 pacientes con un diagnóstico de cáncer en la infancia se convierten en sobrevivientes de cáncer a largo plazo. Se ha estimado que en los Estados Unidos, alrededor de 1 cada 640 adultos entre las edades de 20 y 39 años es un sobreviviente de cáncer infantil (14).

Sin embargo, tres décadas después del diagnóstico de cáncer, casi el 75% de los sobrevivientes tiene un problema de salud de tipo crónico (15). En consecuencia, el seguimiento de estos pacientes y los efectos adversos ocasionados por el tratamiento de los niños con LLA y otros tipos de cáncer, han aumentado la atención de los profesionales al cuidado de la salud.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) no es una sola enfermedad uniforme, sino que se compone de varios subgrupos de la enfermedad que afectan la médula ósea; con diferente citogenética, cambios genéticos moleculares, presentación clínica y evolución. Todo esto, como resultado de una expansión de células hematopoyéticas o linfoides malignas, inmaduras (16).

La proliferación celular leucémica es por lo general monoclonal (17). Estas células han perdido la capacidad de diferenciarse en células sanguíneas maduras. En la hematopoyesis normal, las células linfoides se diferencian en dos líneas principales, la línea de células B y la línea de células T. La malignidad linfoide puede surgir de cualquiera de estas líneas y de diferentes etapas de maduración.

Tanto los factores genéticos y ambientales pueden contribuir al desarrollo de la leucemia, pero en la mayoría de los niños, los factores causales siguen siendo desconocidos.

2.5.1. PREVALENCIA

El cáncer infantil es poco frecuente, con una incidencia en Estados Unidos de aproximadamente 1 caso por cada 7.000 niños de 15 años. En contraste con la población adulta, en los que predominan los tumores sólidos malignos, casi el 40% de los cánceres infantiles son neoplasias malignas hematológicas (leucemia y linfoma).

La leucemia es la neoplasia maligna más frecuente que se produce durante la infancia y comprende aproximadamente el 30% de todos los cánceres infantiles. En los Estados Unidos, la incidencia de LLA infantil es mayor en niños de 2 a 5 años de edad. Se han reportado diferencias de sexo, con la incidencia es mayor en los pacientes del sexo masculino. También se han observado diferencias raciales en la incidencia. En comparación con los niños blancos, los niños afroamericanos tienen una incidencia mucho menor de la LLA infantil, especialmente durante el rango de edad de 2 a 5 años, pico máximo de la enfermedad. La leucemia se produce una frecuencia ligeramente mayor entre los niños hispanos que entre los blancos, pero la magnitud de esta diferencia no es tan pronunciada como la diferencia observada entre los blancos y los afroamericanos.

2.5.2. AVANCES EN EL TRATAMIENTO

El tratamiento estándar de la LLA infantil incluye diferentes fases (inducción, consolidación, intensificación y fase de mantenimiento); en las que se dan quimioterapia, en combinación con quimioterapia intratecal para el sistema nervioso central (SNC), y quimioterapia en altas dosis. El tratamiento en el SNC ha sido un componente esencial en la prevención de la recaída meníngea y su introducción a contribuido a un aumento constante en la supervivencia a largo plazo (14).

A principios de la década de 1980, el grupo Berlín-Frankfurt-Münster (BFM) mostró que el uso de la inducción intensiva, la consolidación, y una fase de intensificación diferida para pacientes con LLA; producía aproximadamente una tasa de curación del 70% de los pacientes. Estudios posteriores han perfeccionado esta estrategia de tratamiento, además se identificó que el resultado era superior utilizando dexametasona en comparación con prednisolona (18).

Así mismo, se identificó mejoría de los resultados asociados con aumentos específicos del régimen de BFM en la fase de inducción. De esta manera, las mejoras en la supervivencia se han logrado al tiempo que se reduce el porcentaje de niños que reciben radiación craneal como un componente de tratamiento (19).

2.6. CANCER Y OBESIDAD

La obesidad es un problema bien conocido en los niños con leucemia linfoblástica aguda, y esta podría ser el resultado de un exceso de ahorro de energía y gasto de energía reducido, o ambos (34). Hay una relación entre el balance de energía positivo (gasto de energía reducido) durante el tratamiento de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda y el desarrollo de IMC incrementado durante y después del tratamiento (33).

El gasto de energía total de los niños tratados con leucemia linfoblástica aguda es menor en relación a los niños sanos. La principal razón para el gasto de energía total reducido fue el gasto de energía reducido en la actividad física versus termogénesis (25). La termogénesis inducida por la dieta es un más pequeño y menos variable componente del gasto de energía total que la actividad física y es normal en los niños con leucemia linfoblástica aguda, indicando que la diferencia principal es debido a una reducida actividad física en los pacientes. Es también importante resaltar que el gasto de energía disminuido en actividad está asociado con altas tasas de exceso de ganancia de peso. La ganancia de peso, lo cual es característico durante el tratamiento y al menos en los 2 primeros años postratamiento, es causado al menos en parte por la actividad física habitual reducida (35).

El primer año de tratamiento es documentado a ser el periodo de más marcada ganancia excesiva de peso y en una pequeña cohorte de pacientes, al final de la fase de consolidación el porcentaje de sobrepeso podría alcanzar alrededor del 50% (25).

Con respecto a la etiología de la obesidad en leucemia linfoblástica aguda, lo primero son los factores ambientales que intervienen en el desarrollo de la obesidad durante y después del tratamiento de leucemia linfoblástica aguda. Durante el tratamiento, los pacientes sufren cambios en su estilo de vida de rutina. El incremento en el ahorro de energía y la reducción de la actividad física son considerados principalmente los factores principalmente responsables de la ganancia de peso (25).

La pérdida de la actividad física puede comenzar durante la hospitalización del paciente. Esto puede ser debido a un gran número de factores incluyendo capacidad de ejercicio disminuida, función motora alterada, disminución del interés en las actividades recreacionales y sobreprotección de los cuidadores primarios del niño. Los cambios fisiopatológicos en el sistema cardiorrespiratorio o insuficiencia de hormona de crecimiento podrían también contribuir a reducir la actividad física así como la presencia de miopatía relacionado con esteroides y la neuropatía relacionada con vincristina. Después del final del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, la persistencia de un desequilibrio entre el ahorro

de energía y la actividad física juega un papel importante en determinar o llevar a la obesidad (25).

Otro factor a tener en cuenta es el daño hipotalámico inducido por la radiación craneal. La radioterapia puede dañar al hipotálamo llevando a deficiencia hormonal y el desequilibrio hipotalámico del control de la ingesta de comida, bajas dosis de irradiación podrían dañar la más radiosensible vía del SNC, en el cual el hipotálamo está incluido, comprometiendo la regulación de la termogénesis o saciedad. Además la dependencia del género de los efectos de la radiación podría estar relacionada con la diferente edad del desarrollo cerebral y la vulnerabilidad de las estructuras nerviosas en niños y niñas. De acuerdo a esto las niñas sobrevivientes parecen estar afectadas por pubertad precoz y alteración del crecimiento mayor que de los niños (25).

La quimioterapia puede ser un factor también en la ganancia de peso, como por ejemplo, el metotrexate y la 6 mercaptopurina que afecta la utilización de energía metabólica, la síntesis y utilización de proteínas alterando la composición corporal (25).

La deficiencia de hormona de crecimiento es la más frecuente disfunción endocrina siguiendo a la radiación craneal y sus efectos metabólicos incluyen desordenes tipo síndrome metabólico incluyendo la obesidad visceral, hipertrigliceridemia, bajas HDL, coagulopatía, e hipertensión. La deficiencia de hormona de crecimiento juega un papel en el mantenimiento de la adiposidad incrementada una vez establecida. La presencia de un efecto central de la quimioterapia únicamente parece ser confirmado y este puede actuar a través de la alteración de la secreción de GH y llevar a consecuencias metabólicas adversas en los sobrevivientes adultos jóvenes (25).

Los glucocorticoides, de todos los medicamentos para tratar la leucemia linfoblástica aguda, son los únicos con efecto conocido en la ganancia de peso. Los corticosteroides pueden promover la obesidad a través de un rango de mecanismos posibles: efectos en el apetito y la regulación del ahorro de energía, alteración en la oxidación del sustrato, y alteraciones en el gasto de energía. Otras teorías son que el tratamiento con glucocorticoides causa un incremento de la adiposidad suprimiendo la secreción de hormona de crecimiento o causa resistencia a la leptina. Durante la fase de intensificación, cuando los glucocorticoides son usados por un más largo periodo que la fase de mantenimiento, la contribución al balance positivo de energía fue mayor (25).

Un mecanismo que podría contribuir a la obesidad por largo tiempo en los sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda es el rebote de adiposidad temprana. El rebote de adiposidad es el periodo de la niñez (entre 5-7 años), cuando el IMC y otros índices de adiposidad

comienzan a incrementar después de alcanzar su nadir. Entre más temprano ocurra el rebote de adiposidad, es más probable que el niño este en sobrepeso u obeso cuando sea adulto. El rebote de adiposidad es un periodo crítico para el desarrollo de obesidad en el adulto. Debido a que el pico de incidencia de la leucemia linfoblástica aguda ocurre alrededor del momento del rebote de adiposidad y el exceso de ganancia de peso es típico en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, particularmente en el primer año de tratamiento, parece congruente que los pacientes con leucemia linfoblástica aguda estarían caracterizados por rebote de adiposidad prematuro. Además el balance positivo de energía característico del tratamiento para leucemia linfoblástica aguda es suficiente para producir temprano rebote de adiposidad (25).

La leptina actúa como una señal de feedback hormonal para regular la ingesta de alimentos y la tasa metabólica. Normalmente un incremento en la leptina causa disminución del apetito y de la ingesta de comidas y aumento del gasto energético. Con el incremento de la masa grasa, los niveles de leptina incrementan exponencialmente, reflejando la cantidad de grasa almacenada. La mayoría de los obesos tienen niveles de leptina elevados, indicando que la obesidad en ellos es un estado de resistencia a la leptina. Probablemente una alteración de la relación normal entre leptina e IMC existe también en la leucemia linfoblástica aguda. Los niveles de leptina se pueden encontrar elevados 6 meses después del diagnóstico y 1 año después de la suspensión de la quimioterapia. La primera elevación en los niveles de leptina sérica parece ser secundario a la elevación en la grasa corporal y el uso de corticosteroides los cuales estimulan la síntesis de leptina (25).

Según estudios realizados anteriormente, muchos factores pueden influir en la tasa de aumento o pérdida de peso durante el tratamiento de los pacientes con LLA. Eso explica por qué no todos los niños tienen exceso de peso durante el tratamiento. Por ejemplo, la incidencia de estomatitis y problemas gastrointestinales durante la etapa de consolidación y el retraso en la intensificación del brazo de incremento-intensificación (Children's Cancer Group protocol [CCG] 1961) puede conducir a la pérdida de peso (23).

Paradójicamente, en el análisis retrospectivo realizado por Withycombe et al entre 1638 pacientes incluidos en el CCG 1961, de 1996 a 2002, no se detectaron diferencias en el patrón de peso en los pacientes en el momento de un aumento intensivo o en un brazo del tratamiento, el aumento de peso se observó al final del tratamiento de la LLA (23).

Por otra parte, la tendencia de aumento de peso durante el tratamiento puede estar influenciada por el peso al momento del diagnóstico. En 2005, Baillargeon describió el patrón de ganancia de

peso en 141 pacientes pediátricos con LLA, blancos hispanos, durante la quimioterapia. Para los pacientes con un IMC normal al momento del diagnóstico, el IMC aumentó sustancialmente entre el inicio y 12 meses, aumentó moderadamente entre 12 meses y 24 meses, y luego mostró una ligera disminución a los 30 meses. Para los pacientes con sobrepeso al momento del diagnóstico, el IMC no mostró un patrón consistente de aumento o disminución en el tiempo. Para los pacientes obesos, se describió una ligera disminución global del peso en el tiempo del tratamiento (24).

Se han reportado diferencias en el aumento de peso de pacientes con LLA dependiendo del género. Las niñas con LLA se convierten en obesas entre el diagnóstico y el fin de la quimioterapia. Mientras que los niños parecen tener un aumento progresivo y gradual en el IMC hasta alcanzar la altura final (25).

Si el aumento de peso se inicia desde el comienzo de la terapia, este continúa después de que termina (26). Los primeros estudios de Sainsbury et al, sugirieron una impresión clínica de que los sobrevivientes de LLA infantil tienden a tener sobrepeso y obesidad en la edad adulta (27).

De forma retrospectiva, en un estudio nacional de salud, realizado en 414 sobrevivientes de LLA, se encontraron aumentos estadísticamente significativos en sobrepeso y obesidad de los pacientes durante el primer año de terapia. Al final 35% de los niños estaban por encima del percentil 80 de peso para la edad y el 12% estaban por encima de la percentil 95. Esta distribución se mantuvo durante el período de 4 años de seguimiento posteriores (26).

2.6.1. CANCER Y SINDROME METABOLICO

Los mecanismos relacionados con el incremento de factores de riesgo cardiovascular en los niños sobrevivientes de cáncer no están clarificados aun. Sin embargo hay una fuerte posibilidad que algunos mecanismos de acción que pueden estar activados en los sobrevivientes de cáncer en la niñez, son mecanismos de base para la ganancia de peso y la resistencia a la insulina. Estos incluyen varias deficiencias hormonales, cambios en la sensibilidad de la insulina, metabolismo de los lípidos, mediadores inflamatorios y adipoquinas, así como actividad física reducida, los cuales pueden estar alterados por varios tratamientos del cáncer. Tratamientos locales como cirugía y radioterapia pueden llevar a múltiples deficiencias endocrinas y consecuentemente a hallazgos que comprometen el síndrome metabólico. Tratamientos sistémicos como la quimioterapia pueden contribuir al síndrome metabólico en varias formas: daño de los órganos endocrinos o sistemas no hormonales, tales como el metabolismo del magnesio así como disfunción del tejido adiposo y endotelial. La deficiencia de la hormona del crecimiento en los niños

sobrevivientes de cáncer puede ser atribuido al tumor por sí mismo, dependiendo de la localización en el área hipotálamo hipofisiaria, o un efecto adverso del tratamiento ya sea la radioterapia craneal o la quimioterapia. La hormona del crecimiento no solo está implicada en la regulación de crecimiento sino también en el metabolismo. La deficiencia de hormona del crecimiento también induce desordenes similares al síndrome metabólico tales como hipertrigliceridemia, bajo HDL, coagulopatía e hipertensión. Sin embargo la relación entre el estado de secreción de GH y síndrome metabólico no ha sido establecido. Hay 2 consideraciones importantes relacionadas a la deficiencia de GH, la resistencia a la insulina y disfunción endotelial (36).

La disfunción tiroidea es un efecto tardío adverso del tratamiento del cáncer, especialmente después de la radioterapia a cuello, así como la quimioterapia sola no posiblemente altera la función tiroidea. El estado hipotiroideo afecta el sistema cardiovascular a través de la influencia en el corazón y los efectos adversos en los lípidos séricos, incrementando el riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular (36).

La disfunción gonadal también es otro efecto adverso de los sobrevivientes de cáncer a largo tiempo, lo cual resulta en producción hormonal alterada (hipogonadismo) y en el riesgo de desarrollar síndrome metabólico. Así los estrógenos y la testosterona son conocidos en su influencia en la composición corporal, en el metabolismo de los lípidos, tono vascular y la presión arterial (36).

Otra alteración es la deficiencia de magnesio secundaria al tratamiento sistémico del cáncer, y la hipomagnesemia está involucrada en el desarrollo de síndrome metabólico, ya que el magnesio juega un papel importante en la sensibilidad de la insulina y el tono vascular (36).

Hay otras causas como síndrome del niño vulnerable, ausencia de adecuada actividad física secundaria al daño de los músculos o los nervios siguiendo a la radioterapia o quimioterapia, comportamiento alterado, utilización de energía, patrones de sueño, así como el estrés (36).

Un reciente factor de riesgo es la leve hiperhomocistinemia agravado por el uso del metrotrexate, lo cual lleva al desarrollo de enfermedad cardiovascular, induciendo disfunción endotelial y desarrollo de aterosclerosis (36).

III. ANTECEDENTES

En un estudio donde se evaluaron los efectos a largo tiempo del tratamiento en el índice de masa corporal de los niños con leucemia linfoblástica aguda o linfoma linfoblástico quienes recibieron una de tres terapias que afectaban el SNC (metrotrexate intratecal con altas dosis de metrotrexate intravenoso, metrotrexate intratecal con 18 Gy de radiación craneal, metrotrexate intratecal con 24 Gy radiación craneal), se encontró que el porcentaje promedio de los sobrevivientes que estaban en sobrepeso u obesidad se aproximaba a la tasas prevalentes en la población general de los Estados Unidos, la edad menor de 6 años y el sobrepeso, obesidad al diagnóstico fueron los mejores predictores de obesidad en el periodo de adulto. La tasa de incremento de IMC no vario significativamente entre los niños que recibieron radiación y los que no recibieron, ni entre los que recibieron 18 o 24 Gy de radiación craneal (37).

La quimioterapia usada en el tratamiento de los niños con leucemia linfoblástica aguda está asociado con una alta tasa de incremento del IMC, particularmente entre las mujeres tratadas con quimioterapia durante la primera década de la vida (38).

Los niños tratados para leucemia linfoblástica aguda están predispuestos a un exceso de ganancia de peso y subsecuente obesidad, por reducción del gasto de energía total secundario a reducción de la actividad física, la prevención de la obesidad en la leucemia linfoblástica aguda debería enfocarse en un incremento moderado de la actividad física habitual, moderada restricción de la ingesta de la dieta y monitoreo del exceso de ganancia de peso (35).

La ganancia de peso en pacientes durante el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda podría ser relacionado con el incremento del ahorro de energía y disminución de la actividad física durante el tratamiento con dexametasona (34).

La obesidad en los niños tratados por leucemia linfoblástica aguda es más pronunciada en niñas que niños y que la radiación craneal es un factor importante (20). El primer año de tratamiento es documentado a ser el periodo más marcado de excesiva ganancia de peso (22). Al final del tratamiento de consolidación el porcentaje de sobrepeso podría alcanzar alrededor del 50% (20).

En el 2005, Baillargeon describió el modelo de ganancia de peso en 141 pacientes pediátricos con LLA blancos hispánicos durante quimioterapia (24). Diferencias dependientes del género en el modelo de ganancia de peso han sido ya reportadas (39). Un severo incremento en el IMC score Z de la estatura final fue documentado en mujeres sobrevivientes tratadas con dosis bajas de radiación craneal (18-20 Gy) (40).

Se encontró un incremento significativo en la relación cintura cadera en los hombres tratados con radioterapia comparados con los tratados sin radioterapia (41).

Por otro lado, según ENSANUT (42), la prevalencia de sobrepeso y obesidad en menores de cinco años ha registrado un ligero ascenso a lo largo del tiempo, casi 2 pp de 1988 a 2012 (de 7.8% a 9.7%, respectivamente). El principal aumento se registra en la región norte del país que alcanza una prevalencia de 12% en 2012, 2.3 pp arriba del promedio nacional. La prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad en 2012, utilizando los criterios de la OMS, fue de 34.4% (19.8 y 14.6%, respectivamente). Para las niñas esta cifra es de 32%(20.2 y 11.8%, respectivamente) y para los niños es casi 5 pp mayor 36.9%(19.5 y 17.4%, respectivamente). Estas prevalencias en niños en edad escolar representan alrededor de 5 664 870 niños con sobrepeso y obesidad en el ámbito nacional. En 1999, 26.9% de los escolares presentaron prevalencias combinadas de sobrepeso y obesidad (17.9 y 9.0%, respectivamente), sin embargo, para 2006 esta prevalencia aumentó casi 8 pp (34.8%). El análisis de tendencias indica que estas cifras no han aumentado en los últimos seis años y que la prevalencia se ha mantenido sin cambios de 2006 a 2012. El aumento entre 1999 y 2006 fue de 1.1pp/año o 29.4% en tan sólo seis años para los sexos combinados. En contraste, entre 2006 y 2012 se observa una ligera disminución en la prevalencia de sobrepeso y obesidad para los sexos combinados. En 2012 la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad fue de 34.4% en ambos sexos, 0.4 pp o 1.1% menos que en 2006. Sin embargo, se observan algunas variaciones por sexo y en relación con el sobrepeso y la obesidad.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El aumento de la obesidad infantil en la última década ha sido significativo. El sobrepeso y la obesidad se ubican en el quinto lugar mundial como riesgo para la mortalidad. Además, el 44% de los casos de diabetes, el 23% de los casos de la enfermedad isquémica del corazón, y entre el 7% y 41% de ciertos casos de cáncer, son atribuibles al sobrepeso y la obesidad.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez ha aumentado el número de casos de pacientes con cáncer, y se ha observado el incremento de la obesidad relacionada con esta patología, lo cual es alarmante para nuestra población infantil. Las complicaciones de la obesidad que antes se presentaban en la edad adulta, están comenzando a aparecer en los niños a temprana edad. Es por lo

mismo, que pretendemos saber el número de pacientes sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda con sobrepeso y obesidad y si está relacionado a la restricción alimentaria a que son sometidos y el grado de desnutrición que presentan, para posteriormente buscar una forma de prevención de la ganancia de peso en estos pacientes.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Existe relación entre el estado nutricional de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda para el desarrollo de sobrepeso y obesidad?

VI. JUSTIFICACION

En el HIMFG atendemos gran cantidad de pacientes con leucemia, la cual tiene un porcentaje alto de sobrevida.

En la consulta de endocrinología, se ha incrementado la atención a pacientes sobrevivientes de cáncer que actualmente presentan sobrepeso u obesidad.

Hasta el momento no contamos con estadísticas locales del problema y de la repercusión metabólica que tienen los pacientes como consecuencia del sobrepeso y la obesidad.

El conocer las características de estos pacientes nos permitirá establecer medidas de prevención.

VII. OBJETIVOS

Analizar el estado nutricional de los pacientes con LLA antes del tratamiento, en la remisión de la leucemia y en la última consulta.

Identificar los factores asociados al aumento del índice de masa corporal durante el tratamiento de los pacientes con leucemia.

VIII. METODOS

Es un estudio descriptivo retrospectivo donde se analizaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, entre los años 2008-2011 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Se describió sexo, la edad al diagnóstico, a la remisión y en el momento actual, que tipo de LLA (L1,L2,L3), los antecedentes familiares en primer y segundo grado (diabetes mellitus, obesidad, hipertensión, dislipidemia, cardiopatía, trastornos menstruales) , antecedentes perinatales (diabetes gestacional, preclampsia, peso y talla al nacer, si el producto fue a término o pretérmino, antecedentes de macrosomía, si hubo o no control prenatal, aumento de peso

durante el embarazo, numero de gestaciones). Se describió también antecedentes de alimentación, como tiempo en meses recibido de lactancia materna, edad de inicio de la fórmula de inicio, de la fórmula complementaria, de la leche entera, edad de la ablactación y de la dieta familiar.

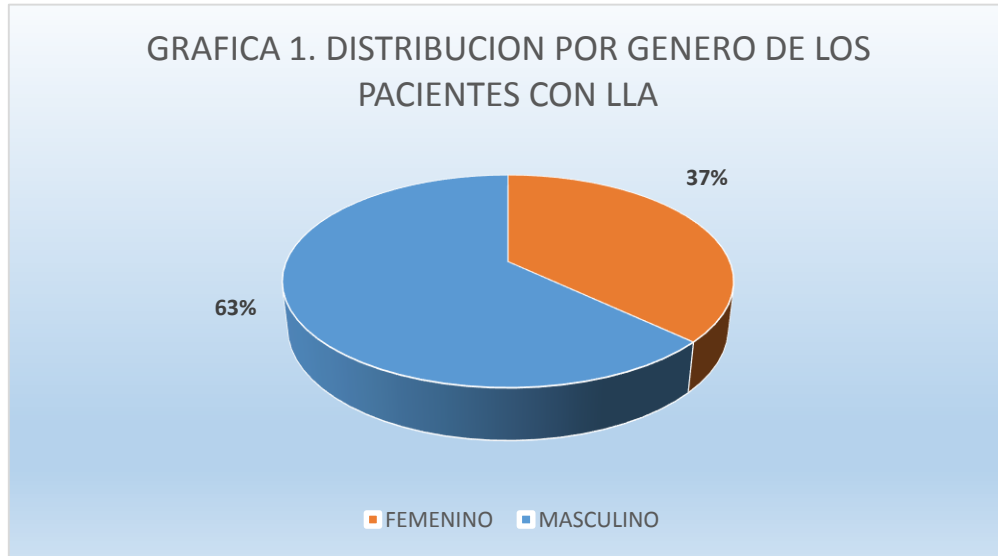
Se evaluó el estado nutricional de estos pacientes al momento del diagnóstico, al momento de la remisión y en el momento actual (última consulta). El estado nutricional se definió mediante el IMC. El índice de masa corporal es el índice del peso en relación con la estatura (peso entre talla al cuadrado), el peso era expresado en kilogramos y la talla expresada en centímetros. Se definió el estado nutricional de la siguiente manera: desnutrición si el IMC era igual o menor de 10, normal si el IMC era de 11 a 24, sobrepeso si el IMC era de 25 a 29 y obesidad si el IMC era mayor o igual a 30.

Se analizaron medidas de tendencia central, el porcentaje de pacientes con sobrepeso y obesidad al momento de la remisión, y que porcentaje continuaron en la misma condición en el momento actual. En el presente trabajo se realizan avances del estudio, posteriormente se realizará el análisis estadístico completo.

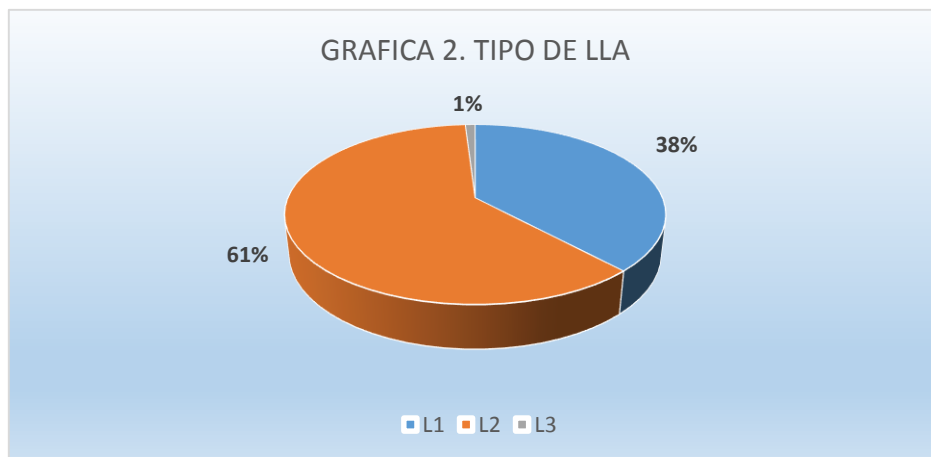
IX. RESULTADOS

De un total de 417 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda entre enero de 2008 y diciembre del 2011, 106 pacientes alcanzaron la remisión. 311 fueron excluidos del estudio por aún no estar en remisión, por seguir el tratamiento en otra institución o por fallecimiento.

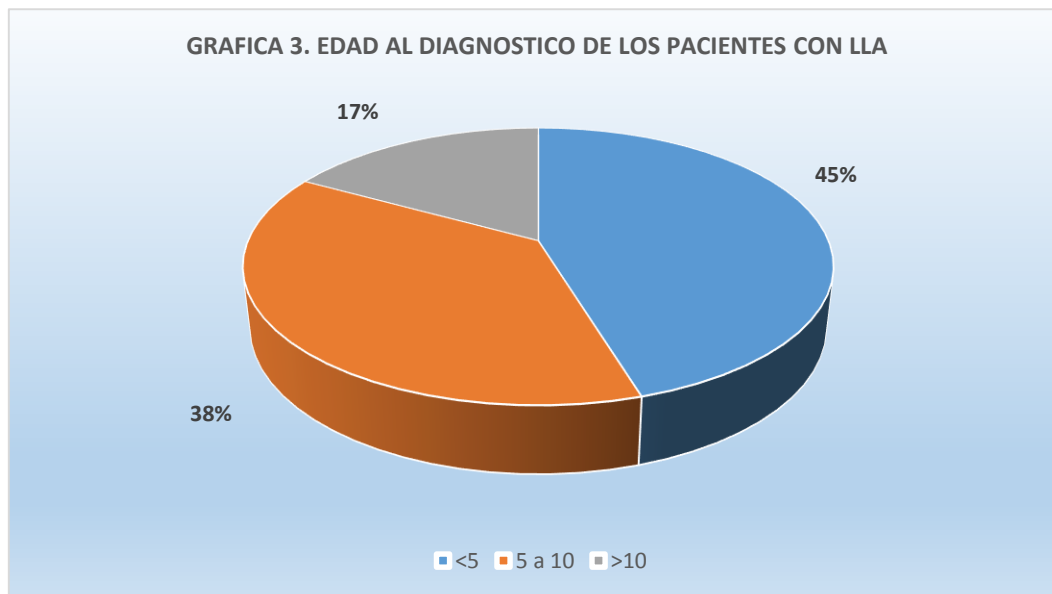
La mayoría de los pacientes eran del sexo masculino, se describe en la gráfica 1 el porcentaje por género.



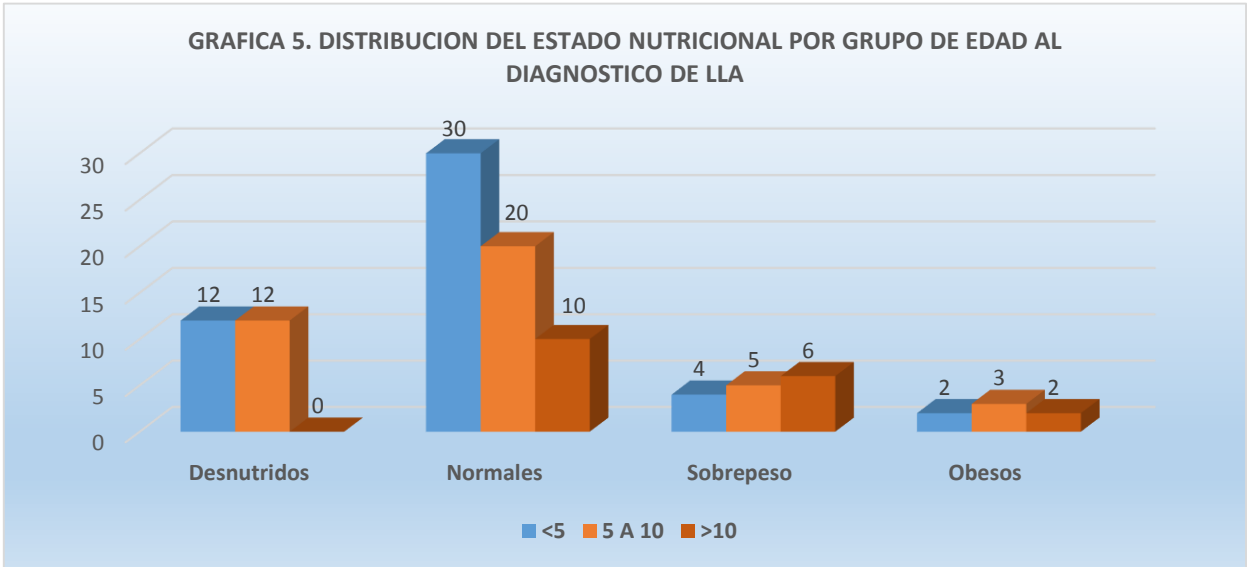
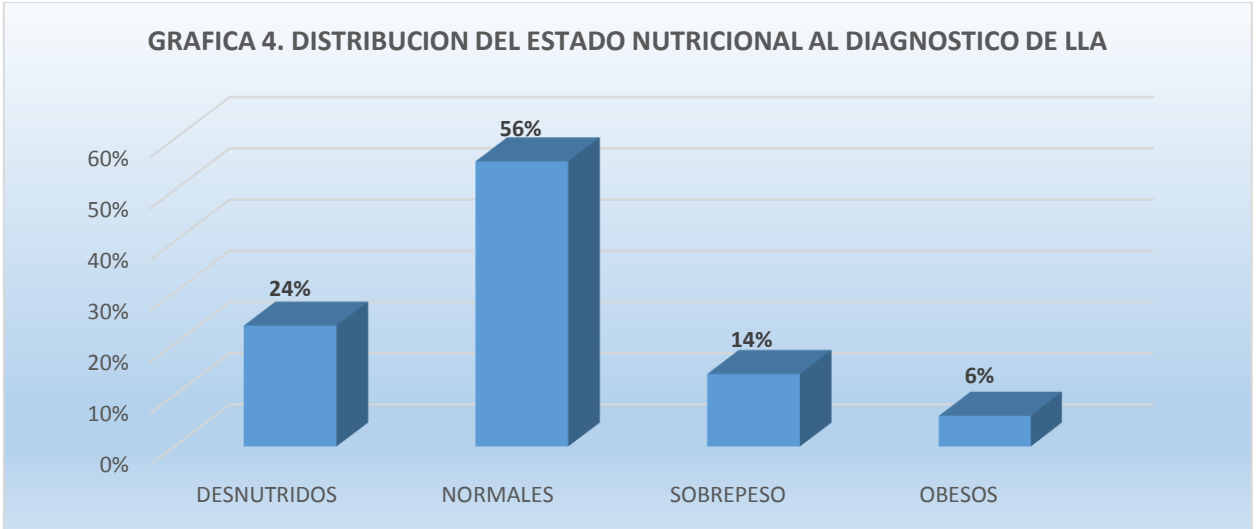
Con respecto a la distribución según tipo de LLA, 40 de los pacientes tenían diagnóstico de LLA L1, 65 L2, y 1 L3 .



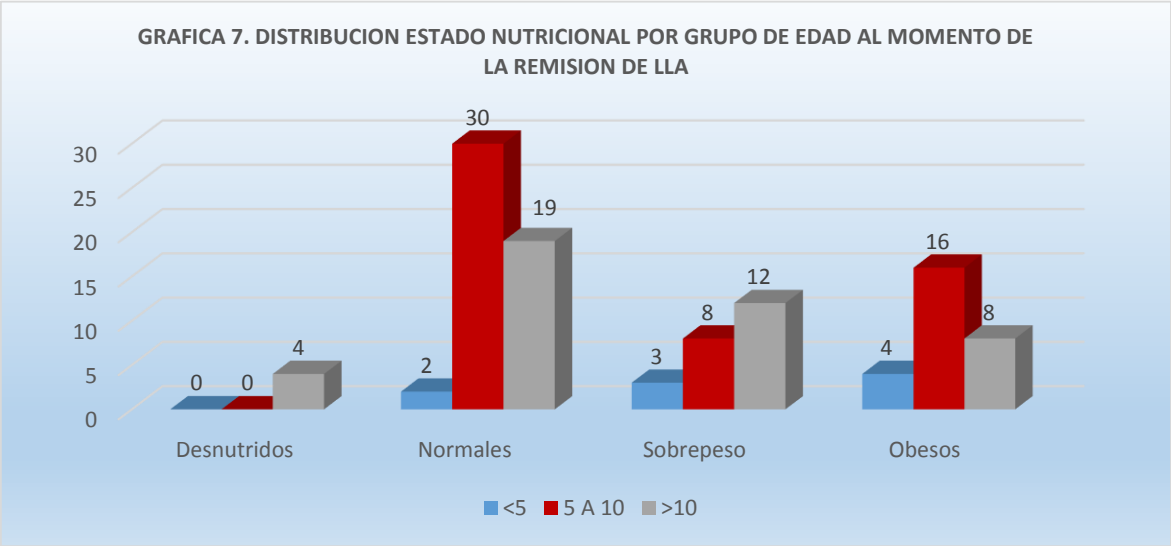
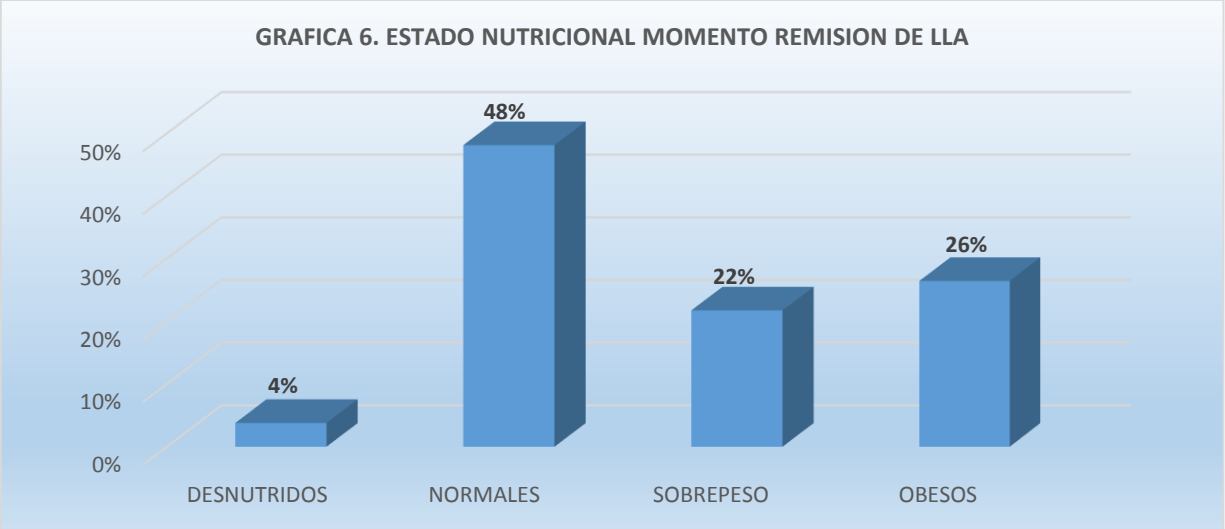
La edad de los pacientes incluidos en este estudio, se encontraban desde los 3 meses y 16.1 años de edad, con una mediana de 5 años. Para mejor comprensión de los resultados, los pacientes fueron divididos en tres grupos principales de edad. Los menores de 5 años fueron 48, de 5 a 10 años 40 pacientes y mayores de 10 años 18.



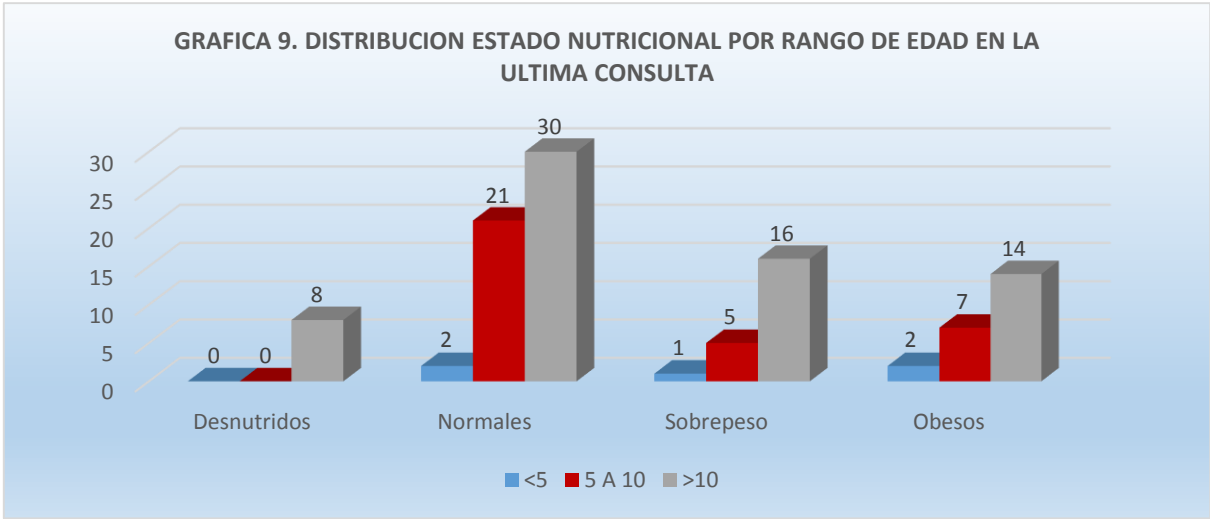
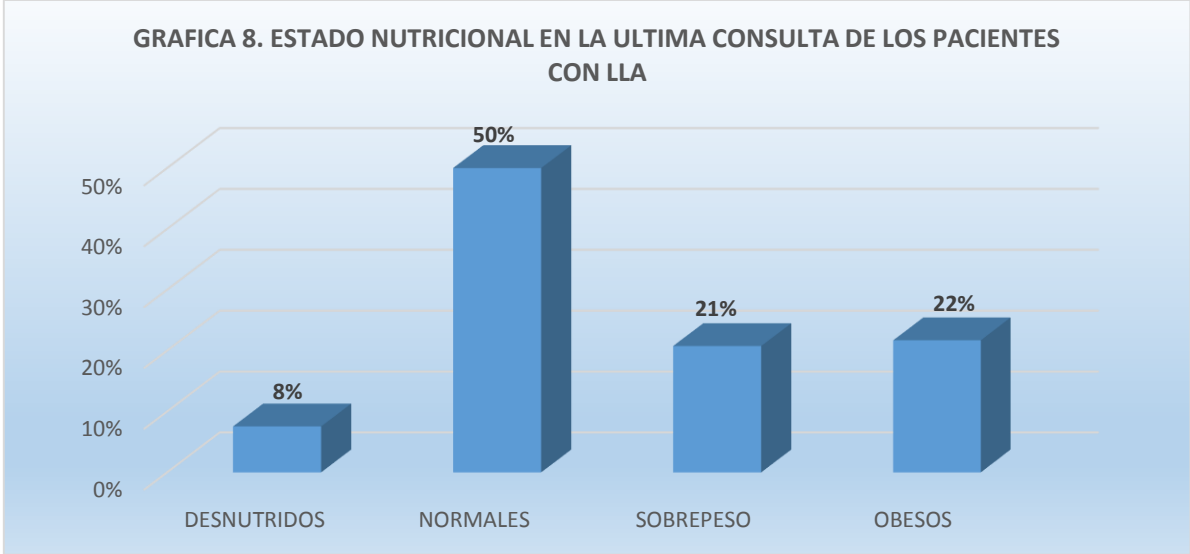
Al analizar el estado nutricional de los pacientes al diagnóstico de LLA, podemos observar que la mayoría de ellos tienen un estado nutricional normal, la mayoría de ellos no tiene datos de obesidad, pero un porcentaje importante ya se encuentran en desnutrición al diagnóstico. La Gráfica 4 muestra la distribución por estado nutricional de estos pacientes. En la gráfica 5, se muestra la distribución por grupo de edad, en la que podemos observar que los pacientes con desnutrición corresponden a los grupos de edad menores de 10 años. Los pacientes con obesidad no son predominantemente menores de 5 años.



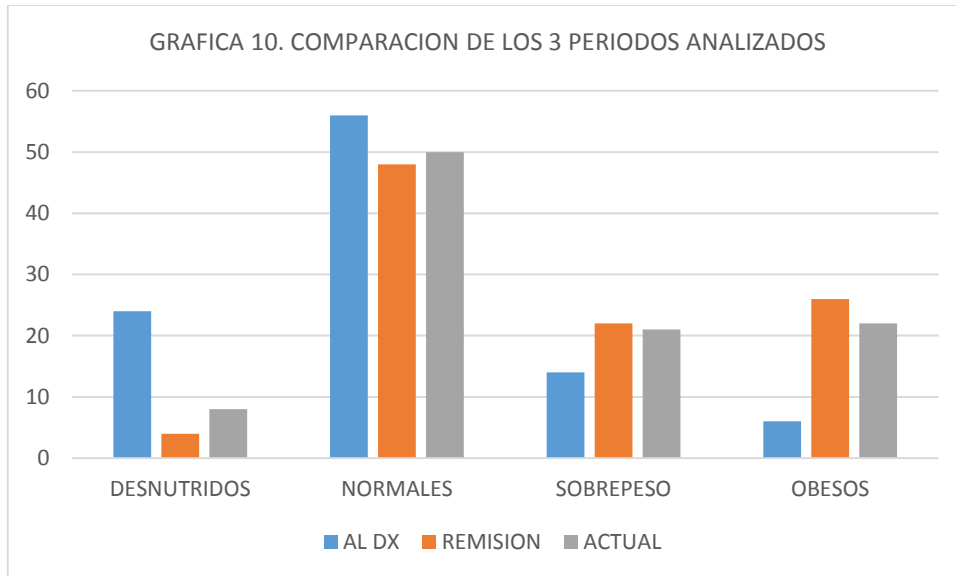
En la gráfica 6, se muestra lo ocurrido según el estado nutricional al momento de la remisión de la LLA, posterior a los diferentes tratamientos administrados. Podemos observar que la mayoría siguen siendo los que tienen un estado nutricional normal. Pero hay un incremento evidente de los pacientes con sobrepeso y obesidad, y una disminución de los pacientes con desnutrición. En La gráfica 7 se muestra la distribución por grupo de edad.



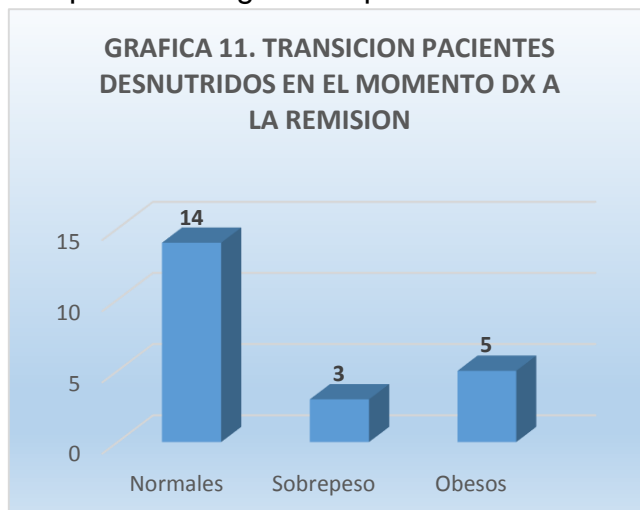
La última medición del estado nutricional de nuestros pacientes se realizó obteniendo el peso, talla e IMC, de la última consulta otorgada en el hospital. En ese momento se observa que los porcentajes de pacientes con sobrepeso y obesidad se mantienen pese al paso del tiempo. Así mismo, se muestra la distribución por grupo de edad.



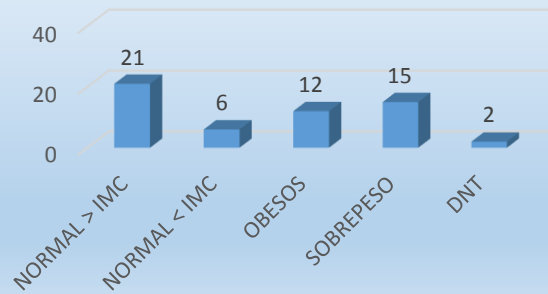
La grafica 10 muestra el estado nutricional comparativo de los 3 periodos analizados.



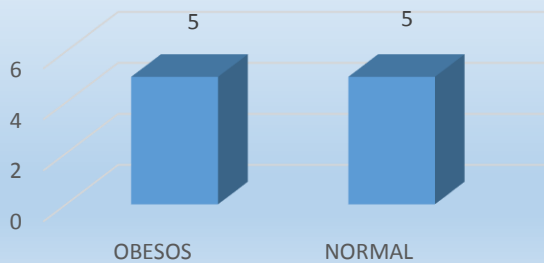
De los 25 pacientes con desnutrición al diagnóstico de LLA, 22 pacientes aumentaron el IMC. 14 de ellos permanecieron al momento de la remisión con estado nutricional normal, pero 8 incrementaron el IMC a rangos de sobrepeso y obesidad. Los pacientes con estado nutricional normal al diagnóstico, los cuales eran 59, 21 aumentaron su IMC, 27 en rangos de sobrepeso y obesidad. Los pacientes con sobrepeso al diagnóstico, al momento de la remisión 5 de ellos completaron diagnóstico para obesidad.



GRAFICA 12. TRANSICION PACIENTES NORMALES EN EL MOMENTO DX A LA REMISION



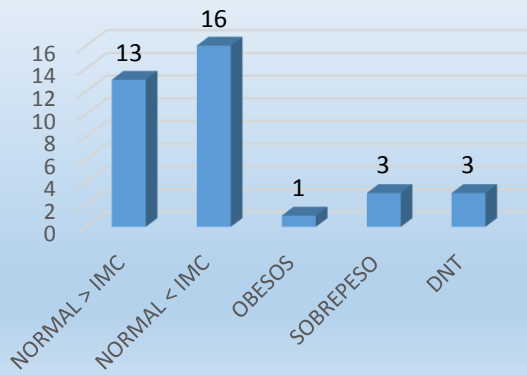
GRAFICA 13. TRANSICION PACIENTES SOBREPESO EN EL MOMENTO DX A LA REMISION



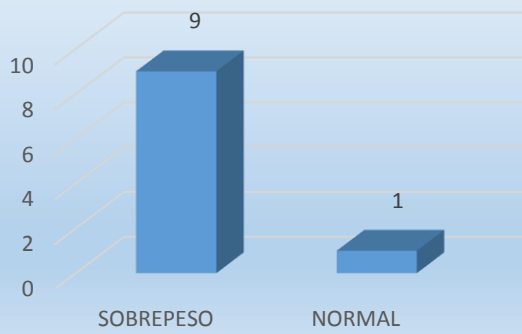
De la remisión al momento actual, los pacientes con desnutrición permanecieron igual. Los pacientes con estado nutricional normal mostraron un aumento del IMC en 13 de los casos y 4 de ellos en rango de sobrepeso y obesidad. Los pacientes con sobrepeso, 5 de ellos completaron diagnóstico de obesidad al momento de su última consulta.

De los pacientes en sobrepeso en el momento de la remisión ,10 continuaron en sobrepeso en la última consulta, y de los pacientes que estaban en obesidad en el momento de la remisión 18 continuaron en obesidad en la última consulta.

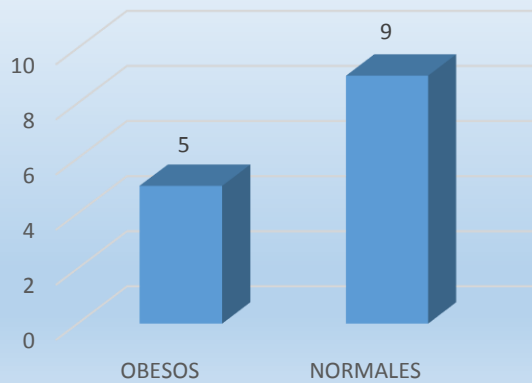
GRAFICA 14. TRANSICION PACIENTES NORMALES EN EL MOMENTO DE LA REMISION A LA ULTIMA CONSULTA



GRAFICA 15. TRANSICION PACIENTES OBESOS EN EL MOMENTO DE LA REMISION A LA ULTIMA CONSULTA



GRAFICA 16. TRANSICION PACIENTES SOBREPESO EN EL MOMENTO DE LA REMISION A LA ULTIMA CONSULTA



X. DISCUSION

Este estudio descriptivo de 106 pacientes sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el periodo de 2008 a 2011, encontramos datos importantes en cuanto al riesgo que estos pacientes tienen para el desarrollo de sobrepeso y obesidad. Los pacientes tenían un rango de edad de 3 meses y 16.1 años de edad, con predominio del grupo de los menores de 5 años. El estudio pretendía analizar la frecuencia de sobrepeso y obesidad en este tipo de pacientes. Podemos observar que al momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes tienen un estado de nutrición normal. Por lo expuesto en la literatura, sabemos que los diferentes tratamientos del padecimiento, así como factores de riesgo para el desarrollo de obesidad, contribuyen a que estos pacientes incrementen el IMC. Al diagnóstico casi un tercio de los pacientes ya tienen desnutrición, lo cual sabemos es un factor de riesgo. Si tomamos en cuenta que la mayoría de los pacientes son menores de 5 años, y asumimos que aún está pendiente 2 periodos importantes de ganancia de tejido adiposo, podemos suponer que ellos tendrán un riesgo mayor para desarrollar sobrepeso y obesidad. Del diagnóstico a la remisión, podemos observar un incremento del 8% de los pacientes con sobrepeso y un incremento del 20% en cuanto a obesidad.

Podemos observar un dato interesante, los pacientes con sobrepeso y obesidad que encontramos al momento de la remisión, continuaron con sobrepeso y obesidad al momento de su última consulta. Llama la atención que esto se presente a pesar de ya no estar expuestos a ninguno de los tratamientos relacionados con la leucemia. De los pacientes con sobrepeso (22%) más del 90% continuaron ese mismo estado nutricional, así como es el caso de la obesidad. Esto es importante ya que cerca del 80% de los niños que llegan a la pubertad con sobrepeso y obesidad, serán adultos obesos, y que posteriormente tendrán complicaciones propias de la enfermedad.

Este estudio muestra que es fundamental aplicar medidas preventivas, no sólo durante el tratamiento, sino durante la remisión, ya que será fundamental una alimentación balanceada y ejercicio en todo el momento de la enfermedad.

En el momento del diagnóstico 24% de los pacientes se encontraban en desnutrición lo cual es de esperar en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda previo al inicio del tratamiento, esto disminuyó a un 4% en el momento de la remisión, con aumento paralelo en las cifras de sobrepeso y obesidad, lo que nos demuestra que con el tratamiento de estos niños, incluyendo los diferentes soportes nutricionales, se puede concluir que los niños dejan de ser desnutridos para convertirse en niños con sobrepeso y obesidad. Esto puede explicarse con la teoría del fenotipo ahorrador. Otra medida preventiva a realizar en estos pacientes, es la supervisión de

los soportes nutricionales empleados durante el tratamiento, así como en medida de lo posible, incrementar la actividad física cuando sea posible. Los múltiples soportes nutricionales, hacen un desbalance consistente entre el ahorro de energía y disminución del consumo, lo que ha sido previamente descrito en estudios anteriores.

De los 59 pacientes que se encontraban con un IMC normal en el momento del diagnóstico, 48 aumentaron su IMC en el momento de la remisión. Un porcentaje importante con diagnóstico de sobrepeso y obesidad, pero llama la atención que gran cantidad de pacientes que mantuvieron un IMC normal, incrementaron importantemente la percentil de IMC. Esto tiene importancia ya que el aumento rápido y progresivo del IMC, podría dar lugar a sobrepeso y obesidad en edad posteriores, además de aparición de complicaciones.

En cuanto a la distribución de los grupos de edad, podemos observar que el incremento del IMC, y la aparición de sobrepeso y obesidad se da con mayor importancia en el grupo de pacientes de 5 a 10 años, lo cual es atribuible al rebote de adiposidad en la edad de 5 a 7 años. Esto se ha descrito anteriormente en los pacientes sobrevivientes de leucemia, y es un periodo crítico para el desarrollo de obesidad en la edad adulta. En la consulta de endocrinología, aún cuando no contamos con estadísticas precisas, hemos observado un incremento en la atención de pacientes sobrevivientes de LLA con obesidad y sobrepeso en la etapa puberal.

XI. CONCLUSION

De todos los hallazgos encontrados en nuestro estudio descriptivo podemos concluir que el sobrepeso y la obesidad están presentes en un porcentaje significativo en los pacientes sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda.

Aún cuando terminan el tratamiento propio de la enfermedad, los pacientes que llegan a la remisión con sobrepeso y obesidad, permanecen en este estado nutricional al momento actual. Lo que implica que los cambios en el estilo de vida persisten.

La mayoría de los pacientes menores de 5 años con desnutrición presentan en etapas posteriores sobrepeso y obesidad. La teoría del rebote de adiposidad es una causa probable.

Considerando que los cambios de estilo de vida es el único factor modificable, sería imperativo la promoción de un estilo de vida saludable entre los pacientes sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda, dado por una dieta estructurada por parte de nuestro servicio de endocrinología pediátrica acompañado de una pautas diarias de actividad física con el objetivo de evitar el aumento progresivo de peso con la edad, y las complicaciones a largo plazo derivadas de la obesidad en la edad adulta.

XII. LIMITACION DEL ESTUDIO

Entre las limitaciones del estudio encontramos que como se trataba de un estudio retrospectivo muchos de los datos relacionados con los antecedentes perinatales y de alimentación estaban incompletos.

Otro aspecto importante es que quisimos analizar los parámetros relacionados con síndrome metabólico en estos pacientes, pero por cuestiones de información de laboratorios en los expedientes clínicos, éstos no estaban presentes en la mayoría de los casos.

En algunos casos la valoración nutricional no está detallada de forma muy clara, lo que limita nuestro estudio en el sentido de valorar estos parámetros.

El presente trabajo muestra un avance del estudio, ya que aún está pendiente un análisis estadístico avanzado.

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lobstein T, Baur L, Uauy R, IASO International Obesity Task Force. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev.* 2004; 5(Suppl 1):4–104.
2. World Health Organization 2012. Prioritizing areas for action in the field of population-based prevention of childhood obesity. WHO, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland.
3. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health: A framework to monitor and evaluate implementation. Geneva, World Health Organization, 2006.
4. Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research and World Cancer Research Fund (AICR/WCRF), Washington, DC, 2007.
5. Tsiros MD et al. Health-related quality of life in obese children and adolescents. *International Journal of Obesity (London)*, 2009, 33:387–400.
6. Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday P, Styne D. Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *PEDIATRICS* Vol. 120 No. Supplement 4, December 1, 2007 pp. S193 -S228.
7. Barlow SE, Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *PEDIATRICS* Vol. 120 No. Supplement 4, December 1, 2007 pp. S164 -S192.
8. Pietrobelli A, Faith MS, Allison DB, Gallagher D, Chiumello G, Heymsfield SB. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study. *J Pediatr.* 1998; 132:204–210.
9. Mei Z, Grimmer-Strawn LM, Pietrobelli A, Goulding A, Goran MI, and Dietz WH. Validity of body mass index compared with other body-

composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75:978–985

10. World Health Organization 2009. Population-based prevention strategies for childhood obesity: report of a WHO forum and technical meeting, Geneva, 15–17. December 2009.

11. De Onis M, Borghi E, Blössner M. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. Growth Assessment and Surveillance Unit, Department of Nutrition for Health and Development, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland.

12. Barker DJP. Review: rise and fall of Western diseases. In: Barker DJP (Ed). *Fetal and Infant Origins of Adult Disease*. London: BMJ Publishing, 1992

13. Barker DJP, Hales CN. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595–601

14. Hales CN, Desai M, Ozanne SE. The thrifty phenotype hypothesis: how does it look after 5 years? *Diabet Med* 1997; 14: 189–95

15. Cook JT, Levy JC, Page RC, Shaw JA, Hattersley AT, Turner RC. Association of low birth weight with beta cell function in the adult first degree relatives of non-insulin dependent diabetic subjects. *BMJ* 1993; 306: 302–6

16. Phillips DI, Barker DJ, Hales CN, Hirst S, Osmond C. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia* 1994; 37: 150–4

17. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303: 1019–22.

18. Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark PMS. Type 2 (non insulindependent) diabetes mellitus, hypertension and hiperlipidemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36: 62–7

19. Gluckman P, Hanson MA, Cooper C. Effect of in utero and early life conditions on adult Health and disease. *New England Journal Medicine*. 2008. Vol. 359, 61- 73.

12. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Eur J Cancer Care* 2005, 14(1):53-62.
13. Dalmaso P, Pastore G, Zuccolo L, Maule MM, Pearce N, Merletti F, and Magnani C. Temporal trends in the incidence of childhood leukemia, lymphomas and solid tumors in north-west Italy. 1967-2001. A report of the Childhood Cancer Registry of Piedmont. *Haematologica* 2005, 90:1197-1204.
14. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 2008, 371:1030-1043.
15. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, Friedman DL, Marina N, Hobbie W, Kadan-Lottick NS, Schwartz CL, Leisenring W, and Robison LL. Childhood Cancer Survivor Study: Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006, 355:1572-82.
16. Usvasalo A, Raty R, Knuutila S, Vettenranta K, Harila-Saari A, Jantunen E, Kauppila M, Koistinen P, Parto K, Riikonen P, Salmi TT, Silvennoinen R, Elonen E, Saarinen-Pihkala UM. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults in Finland. *Haematologica* 2008;93(8):1161-1168.
17. Hutter JJ. Childhood Leukemia. *Pediatrics in Review* 2010; 31; 234. American Academy of Pediatrics.
18. Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Cancer Group. *Blood* 101:3809-3817, 2003.
19. Smith MA, Seibel NL, Altekruze SF, Ries LA, Melbert DL, O'Leary M, Smith FO, Reaman GH. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol* 2010, 28:2625-2634.
20. Odame I, Reilly JJ, Gibson BES, Donaldson MDC. Patterns of obesity in boys and girls after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Arch Dis Child* 1994, 71:147-149.
21. Van Dongen-Melman JE, Hokken-Koelaga AC, Hahlen K, De Groot A, Tromp CG, Egeler RM. Obesity after successful treatment of ALL in childhood. *Pediatr Res* 1995, 38:86-90.
22. Arguelles B, Barrios V, Buno M, Madero L, Argente J. Anthropometric parameters and their relationship to serum growth

hormone-binding protein and leptin levels in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective study. *Eur J Endocrinol* 2000, 143:243-250.

23. Withycombe JS, Post-White JE, Meza JL, Hawks RG, Smith LM, Sacks N, Seibel NL. Weight patterns in children with higher risk ALL: a report from the children's oncology group (COG) for CCG 1961. *Pediatr Blood Cancer* 2009, 53:1249-1254.

24. Baillargeon J, Langevin AM, Lewis M, Grady JJ, Thomas PJ, Mullins J, Estrada J, Pitney A, Sacks N, Pollock BH. Therapy-related changes in body size in Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2005, 103:1725-1729.

25. Lughetti L, Bruzzi P, Predieri B, Paolucci P. Obesity in patients with acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Italian Journal of Pediatrics* 2012, 38:4.

26. Zee P, Chen CH. Prevalence of obesity in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986, 8:294-299.

27. Sainsbury CPQ, Newcombe RG, Hughes IA. Weight gain and height velocity during prolonged first remission from ALL. *Arch Dis Child* 1985, 60:832-836

28. Wieland Kiess, Susann Bluhera, Thomas Kapellena, Antje Gartena, Juergen Klammta, Juergen Kratzschb, Antje Koerner. Physiology of obesity in childhood and adolescence. *Current Paediatrics* 2006 ,16:123–131

29. Pere A. Borrás, Lucía Ugarriza. Obesidad infantil: ¿nos estamos equivocando? Principales causas del problema y tendencias de investigación. *Apunts Med Esport* 2013; 48:63-68

30. Yvonne Bottcher, Antje Korner, Peter Kovacs, Wieland Kiess. Obesity genes: implication in childhood obesity. *Pediatrics and Child Health* 2011 ,22:31-36

31. A. Solomon, JA. Martínez. Participación del sistema nervioso y del tracto gastrointestinal en la homeostasis energética. *Rev Med Univ Navarra* 2006, 50: 27-37.

32. Silvana Obici and Luciano Rosseti. Minireview: Nutrient Sensing and the Regulation of Insulin Action and Energy Balance. *Endocrinology* 2003, 144:5172–5178.

33. C.A.J Brouwer, J.A. Gietema, W.A. Kamps, E.G.E. de Vries, A. Postma. Changes in body composition after childhood cancer treatment: Impact on future health status-A review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2007, 63:32-46.
34. H.Jansen, A. Postma, R.P. Stolk, W.A.Kamps. Acute lymphoblastic leukemia and obesity: increased energy intake or decreased physical activity? *Support Care Cancer* 2009, 17:103-106.
35. John J. Reilly, Jonathan C Ventham, Judith, M. Ralston, Malcolm Donaldson, Brenda Gibson. Reduce Energy Expenditure in Preobese Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Research* 1998, 44:557-562.
36. Adriana Aparecida Siviero-Miachon, Angela Maria Spinola-Castro, Gil Guerra-Junior. Detection of metabolic syndrome features among childhood cancer survivors: A target to prevent disease. *Vascular Health and Risk Management* 2008, 4:825-836.
37. I. Razzouk, R. Rose, Suradej Hongeng, Wallace, P, Smeltzer, Zacher, Ching-Hon-Pui, M. Hudson. Obesity in survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2007, 25:1183-1189.
38. G. Garmey, Qi Liu, A. Sklar, R. Meacham, C. Mertens, A. Stovall, Yutaka Yasui, L. Robinson, C. Oeffinger. Longitudinal Changes in Obesity and Body Mass Index Among Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology* 2008, 26:4639-4645.
39. Mohamed Didi, Elizabeth Didcock, Helena A. Davies, Amanda L. Ogilvy-Stuart, Jeremy K.H. WALES, Stephen M. Shalet. High incidence of obesity in young adults after treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J PEDIATR* 1995, 127:63-67.
40. F Craig, A D Leiper, R Stanhope, C Brain, S T Meller, S S Nussey. Sexually dimorphic and radiation dose dependent effect of cranial irradiation on body mass index. *Arch Dis Child* 1999, 81:500-504.
41. M Jarfelt, B Lannering, I Bosaeus, G Johannsson and R Bjarnason. Body composition in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *European Journal of Endocrinology* 2005, 153:81-89.

42. Gutierrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernandez S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martinez M, Hernandez-Avila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.