



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FACTORES DE RIESGO PARA EL
DESARROLLO DE OBESIDAD EN
NIÑOS CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dr. José Antonio Orozco Morales

DIRECTOR DE TESIS:
DRA. LETICIA MARGARITA GARCÍA MORALES

TUTOR DE TESIS:
DR. SALVADOR ESTEVA SOLSONA

TUTOR METODOLÓGICO:
M EN C. ALFONSO REYES LÓPEZ



MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



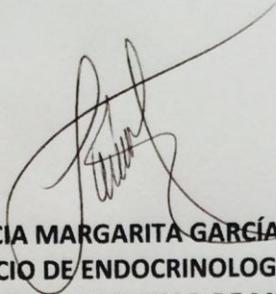
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

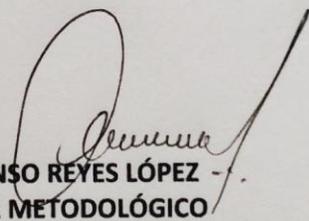
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

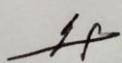
**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO.
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**DRA. LETICIA MARGARITA GARCÍA MORALES
JEFE DE SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA
PROFESORA TITULAR DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNAM
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
TUTOR DE TESIS**



**ALFONSO REYES LÓPEZ -
TUTOR METODOLÓGICO
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**DR. SALVADOR ESTEVA SOLSONA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
2DO. TUTOR DE TESIS**

DEDICATORIA

A mi mamá, por todas las grandes y pequeñas cosas que has hecho por mí; te amo por cuidarme, verme crecer, y creer en mí, pero sobre todo por el amor incondicional que me brindas día con día. Gracias por enseñarme a soñar,
Pero sobre todo por hacerme tan feliz.

A mi abue, por el amor y cariño que me brindas, por enseñarme que un abrazo y una sonrisa cambian el mundo, te lo dedico por tu bondad y tu gran corazón.

A mi papá, por ser el mejor padre del mundo, y porque donde estés, sé que me cuidas todos los días y estarás conmigo siempre, así como tú viajas en mi mente y corazón.

A mi familia y amigos, por su apoyo constante, y sobre todo, por su amor.

Mein Lutz,
Danke mein Schatz!, Du machst mich so glücklich und Du bist die Leuchte meines Leben;
Mein Herz gehört Dir....Ich Liebe Dich!

ESPECIALMENTE

A la Doctora Leticia García, por su apoyo incondicional; por ser un ejemplo de ser humano, gracias por apoyarme en todo momento, le tengo una gran admiración Doctora.

Al Dr. Salvador por sus grandes enseñanzas, por ser un excelente maestro, un gran amigo y por escucharme siempre que lo necesito, gracias infinitas por todo, pero sobre todo gracias por ser mi ejemplo a seguir, y porque con sus palabras y consejos este trabajo se pudo lograr.

Por último y con un gran aprecio, al Maestro. Alfonso Reyes, por siempre darme palabras de aliento, por creer en nuestro trabajo y por el gran apoyo, Muchas gracias!

*“Their laughter can make a heart melt!
Their strength will make a grown person cry!
Their strength and courage helps you cope!
If you’ve ever seen a child fight cancer, it will change your life forever!!!”*

Gracias a ustedes por cambiar mi vida.

INDICE

1.	RESUMEN.....	6
2.	MARCO TEÓRICO.....	7
	a. Obesidad Infantil.....	7
	b. Leucemia Linfoblástica Aguda	13
	c. Obesidad Infantil y Leucemia Linfoblástica Aguda	15
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	30
4.	PREGUNTA A INVESTIGAR.....	31
5.	JUSTIFICACIÓN.....	32
6.	OBJETIVOS.....	33
7.	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	34
	a. Método.....	34
	b. Definición de Variables.....	35
8.	PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	39
9.	LIMITACIÓN DE ESTUDIO.....	39
10.	RESULTADOS.....	40
11.	DISCUSIÓN.....	51
12.	CONCLUSIONES.....	56
13.	CRONOGRAMA.....	57
14.	BIBLIOGRAFÍA.....	58

RESUMEN

OBJETIVO: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia maligna más frecuente en la infancia. En diversos estudios se ha reportado que los pacientes pediátricos que recibieron tratamiento contra la LLA, presentaban elevaciones en el IMC a partir del diagnóstico. Desde entonces varios estudios han reportado la presencia de obesidad en los pacientes sobrevivientes de dicha enfermedad, realizando estudios para identificar los factores relacionados, las etapas del tratamiento con mayor riesgo, los diversos tratamientos y diversas situaciones que puedan explicar la etiología de la obesidad en estos pacientes. El objetivo de nuestro estudio fue identificar los factores de riesgo asociados al aumento del índice de masa corporal (IMC) durante o posterior al tratamiento en pacientes con LLA.

MATERIAL Y MÉTODO: Se realizó un estudio ambispectivo, retrolectivo, longitudinal, de tipo Cohorte, en el que se estudiaron 106 pacientes pediátricos mexicanos del Hospital Infantil de México sobrevivientes a la leucemia linfoblástica aguda, entre 2008 a la fecha. Se analizó el estado nutricional al momento del diagnóstico, durante el tratamiento, a la remisión de la enfermedad y en la última consulta.

RESULTADOS: Al momento del diagnóstico de LLA, dependiendo del estado nutricional (tomando en cuenta el IMC de cada paciente), se encontró que el 22.6% de los pacientes tenía desnutrición, el 56.6% se encontraba eutrófico, el 14.2% tenía sobrepeso y el 6.6% de la población en estudio tenía obesidad. Al momento de la remisión de la enfermedad el 21.7% de los pacientes tenía sobrepeso y el 26.4% de la población en estudio tenía obesidad

CONCLUSIONES: En nuestro estudio encontramos que el 22.6% de los pacientes tenía sobrepeso y el 20.7% de la población en estudio obesidad. Dichas cifras se correlacionan con lo reportado en la literatura, donde la ganancia de peso observada en niños tratados por LLA persiste posterior al terminar el tratamiento, aumentando las complicaciones crónicas y los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con sobrepeso y obesidad. Los hallazgos en el estudio sugieren buscar medidas para prevenir la obesidad en pacientes con LLA, así como identificar los grupos de alto riesgo para comenzar a trabajar desde el momento del diagnóstico de la enfermedad.

MARCO TEÓRICO

OBESIDAD INFANTIL

La prevalencia de 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 menores de 18 años tienen sobrepeso (1), 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 diabetes 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 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, acoso y aislamiento social (1).

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

DEFINICIÓN

La obesidad se produce cuando la ingesta supera el gasto energético (6). 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, contribuyen a 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 a la estatura, es una herramienta útil para evaluar la grasa corporal. El IMC se define como el peso (en kilogramos) dividido por la estatura al cuadrado (en metros). Los valores del IMC se correlacionan con 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 percentiles 85 y 95 para la edad, captan niveles de riesgo diferentes y minimizan 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, y 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.

EPIDEMIOLOGÍA

La obesidad infantil es uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI. El problema es mundial y está afectando progresivamente a muchos países subdesarrollados. La prevalencia ha aumentado a un ritmo alarmante; se calcula que en 2012 había 42 millones de niños con sobrepeso en todo el mundo, de los que cerca de 35 millones viven en países en vías de desarrollo.

El aumento de la obesidad infantil en la última década ha sido espectacular. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), 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 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.

FISIOPATOLOGÍA

TEORÍA DEL 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 diabetes mellitus tipo 2 (DM2), 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 (12).

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), en la que se 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 DM2. Ambos investigadores describieron la

asociación del bajo peso al nacer con el desarrollo posterior de DM2 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, estudiando las distribuciones geográficas y socioeconómicas de las enfermedades crónicas (13). Las observaciones originales se han replicado en varias poblaciones (14) y se han ampliado para examinar antecedentes importantes en DM2, 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 DM2 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 DM2 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.

LA CONTRIBUCIÓN GENÉTICA A LA OBESIDAD.

Se han propuesto muchas hipótesis para explicar el origen de la epidemia de obesidad; aunque el impacto de los factores ambientales es significativo, es claro que la obesidad tiene un gran componente genético subyacente (20). Los avances en la genética han demostrado que la obesidad se correlaciona estrechamente con el porcentaje de ascendencia derivada de grupos étnicos con una elevada prevalencia de obesidad (21).

Esta clara base genética para la obesidad humana inició la búsqueda para identificar los genes causales con el fin de entender las vías y redes que controlan la masa corporal en los seres humanos y para proporcionar información que conduzca a un tratamiento racional y estrategias de prevención. Actualmente hay un número de teorías que explican la base genética de la obesidad, pero no existe un consenso actual en el campo, probablemente como consecuencia de las interacciones genéticas complejas que afectan la susceptibilidad a la obesidad (20).

La identificación de un número significativo de genes en formas raras de la obesidad no se ha traducido a una explicación de la genética subyacente a la obesidad común. Este es, sin duda, una consecuencia del hecho de que, en contraste con las formas familiares, la obesidad es una enfermedad poligénica sin patrón de herencia mendeliana (22).

Los conocimientos proporcionados por la investigación genética han llevado al desarrollo de una serie de teorías para explicar las bases fisiológicas de la obesidad; estas teorías se superponen sustancialmente. (20)

Existen grupos de individuos dentro de varias poblaciones, que a pesar de ser expuestos a un ambiente propicio a la obesidad conservan un peso normal; lo que sugieren que los factores innatos, no ambientales, hacen que algunas personas sean más susceptibles a la obesidad y les impiden perder peso, mientras que otros parecen estar protegidos contra esta ganancia ponderal (23). Concluyendo así, que existen factores genéticos que son la base de la respuesta del individuo a la obesidad (24).

La contribución de los determinantes genéticos es indiscutible. Los estudios realizados en familias de gemelos y con hijos adoptivos indican claramente una fuerte base genética con las estimaciones de heredabilidad para el IMC que oscilan entre el 40% y el 70% en adultos y niños (25). La obesidad presente en uno o ambos padres es uno de los factores más importantes que conducen a un mayor riesgo de obesidad infantil mientras que el riesgo es mayor cuando ambos padres tienen un IMC alto.

A continuación se muestra un listado de genes relacionados con obesidad multifactorial según los registros de un meta-análisis realizado en 2010 (20):

GEN	Símbolo	Fenotipo	valor de p	Odds ratio
Ectonucleótido Pirofosfatasa/ Fosfodiesterasa 1	ENPP1	Obesidad	6×10^{-3} (adultos)	1.5 (adultos)
			6×10^{-4} (niños)	1.69 (niños)
Proteína convertasa subtilisina/ kexin tipo 1	PCSK1	Obesidad	7×10^{-8} (adultos)	1.34 (adultos)
			2×10^{-12} (niños)	1.22 (niños)
Nicotinamida Fosforibosiltransferasa	NAMPT	Obesidad Severa	8×10^{-3} (adultos)	NA
			6×10^{-5} (niños)	NA
Laminina A/C	LMNA	Obesidad Circunferencia de cintura	1×10^{-2}	1.25
			3×10^{-3}	1.14
Receptor secretagogo de la Hormona de Crecimiento	GHSR	Obesidad	7×10^{-4}	2.74
Supresor de la señal de citocina1	SOCS1	Obesidad	4.7×10^{-2}	NA
Supresor de la señal de citocina3	SOSC3	IMC	3×10^{-3}	NA
Factor Krüppe-like	KLF7	Obesidad	1×10^{-3}	0.90
Proteína relacionada con la Miotubularina 9	MTMR9	IMC	5×10^{-4}	1.40
Homologo like-delta 1	DLK1	Obesidad	2×10^{-3}	1.34
Receptor de cannabinoides tipo 1	CNR1	Obesidad	1.1×10^{-6} (adultos)	1.85 (adultos)
			3×10^{-5} (niños)	1.52 (niños)
TBC1 (tre-2/USP6,BUB2,cdc16) familiar dominante tipo 1	TBCC1D1	Obesidad	7×10^{-6}	NA
Receptor de neuropeptido Y 2	NPY2R	Obesidad	2×10^{-3} (adultos)	1.40 (adultos)
			2×10^{-2} (niños)	1.20 (niños)

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA 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 (26). Italia, Estados Unidos, Suiza y Costa Rica son los países con mayor incidencia de LLA a nivel mundial (27).

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 (28). 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 (29). Se ha estimado que en los Estados Unidos, alrededor de 1 de cada 640 adultos entre las edades de 20 y 39 años es un sobreviviente de cáncer infantil

DEFINICIÓN

La 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 (30).

La proliferación celular leucémica es por lo general monoclonal (31). 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.

EPIDEMIOLOGÍA

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 mayor incidencia en pacientes masculinos. También se han observado diferencias raciales en la incidencia. En comparación con los niños blancos, los niños afroamericanos tienen una incidencia mucho menor de LLA especialmente durante el rango de edad de 2 a 5 años. La leucemia se produce con una frecuencia ligeramente mayor entre los niños hispanos que entre los caucásicos, pero la magnitud de esta diferencia no es tan pronunciada como la diferencia observada entre caucásicos y afroamericanos.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO

El tratamiento estándar de la LLA infantil incluye diferentes fases (inducción a la remisión, consolidación, intensificación y fase de mantenimiento) en las que se da quimioterapia sistémica en combinación con quimioterapia intratecal para el sistema nervioso central (SNC), y algunas sesiones de quimioterapia en altas dosis. El tratamiento en el SNC ha sido un componente esencial en la prevención de la recaída meníngea y su introducción ha contribuido a un aumento constante en la supervivencia a largo plazo (28).

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 (32).

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 (33).

OBESIDAD INFANTIL Y LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Como resultado de los avances en el tratamiento de la LLA en la edad pediátrica, cerca del 80% (4/5 pacientes) de los niños y adolescentes que reciben un diagnóstico oportuno y una terapia adecuada sobrevive a largo plazo (28).

Sin embargo, tres décadas después del diagnóstico de cáncer, casi el 75% de los sobrevivientes tienen un problema de salud crónico (29). En consecuencia, el aumento de pacientes con complicaciones crónicas ha impulsado a los sistemas de salud a realizar estudios para detectar los factores de riesgo relacionados con los efectos secundarios del tratamiento, con el objetivo de mejorar la calidad de vida y el seguimiento a largo plazo de los sobrevivientes (34).

En 1986, un estudio retrospectivo realizado en el St. Jude Children's Research Hospital, examinó a 414 pacientes pediátricos que recibieron tratamiento contra la LLA, realizando mediciones periódicas encontrando elevaciones en el IMC a partir del diagnóstico, donde el principal incremento de peso se observó durante el primer año de tratamiento (35).

Desde entonces varios estudios han reportado la presencia de obesidad en los pacientes pediátricos con LLA, realizando estudios para identificar los factores relacionados, las etapas del tratamiento con mayor riesgo, los diversos tratamientos y diversas situaciones que puedan explicar la etiología de la obesidad (34).

OBESIDAD DURANTE EL TRATAMIENTO DE LLA

Los niños tratados por LLA están normalmente bien nutridos al momento del diagnóstico (36, 37). El primer año de tratamiento se ha documentado como el período de mayor ganancia ponderal (38,39). En algunos grupos de estudio, en el final de la etapa de consolidación el porcentaje de pacientes con sobrepeso podría ser alrededor de 50% (36).

Según estudios realizados anteriormente, muchos factores pueden influir en la tasa de aumento o pérdida de peso durante el tratamiento. 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 puede conducir a la pérdida de peso (39).

Por otra parte, la tendencia de aumento de peso durante el tratamiento puede estar influenciada por el peso al momento del diagnóstico (40), siendo el estado nutricional del paciente al momento del diagnóstico un factor que podría predisponer al desarrollo de obesidad o proteger contra el desarrollo de la misma.

En 2005, un estudio realizado en 141 pacientes pediátricos hispanos con LLA, describió el patrón de ganancia de peso durante el tratamiento con quimioterapia relacionado con el estado nutricional (valorado con IMC) al momento del diagnóstico. En los pacientes con un IMC normal al momento del diagnóstico, el IMC aumentó sustancialmente entre el inicio y 12 meses, aumentó moderadamente entre 12 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 al diagnóstico, se describió una ligera disminución global del peso durante todo el tratamiento (40).

Se han reportado diferencias en el aumento de peso de pacientes con LLA dependiendo del género. Las pacientes del sexo femenino con LLA, presentan obesidad principalmente en la etapa 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 (34).

OBESIDAD EN LOS SOBREVIVIENTES DE LLA

Se han estudiado los daños causados en el sistema nervioso central, las alteraciones en vías neuroendocrinas y el metabolismo ocasionados por la quimioterapia y la radioterapia en los niños que reciben quimioterapia o radioterapia (34). El tratamiento con radioterapia, especialmente de 20Gy o más, como terapia en la edad pediátrica para LLA ha sido reportado como un factor de riesgo para presentar obesidad (41).

Si el aumento de peso se inicia desde el comienzo de la terapia, este continúa después de que termina el tratamiento (35). Desde 1985 se realizaron estudios en pacientes sobrevivientes de LLA en la edad pediátrica que detectaba la presencia de sobrepeso y obesidad en la edad adulta (42).

Para 1986 en EUA un estudio nacional de salud realizado en 414 sobrevivientes de LLA en la edad pediátrica, reportó aumentos estadísticamente significativos en sobrepeso y obesidad en los pacientes durante el primer año de tratamiento.

Al final del tratamiento, 35% de los niños estaban por encima del percentil 80 de peso para la edad (P/E) y el 12% estaban por encima de la percentil 95. Esta distribución se mantuvo durante un período de 4 años de seguimiento (35).

Posteriormente se realizaron estudios relacionando la presencia de sobrepeso y obesidad en pacientes con LLA en la edad pediátrica. Sin embargo hay que tener en cuenta que los datos publicados son difíciles de interpretar debido a varias razones. En primer lugar, el análisis de los datos auxológicos en pacientes sobrevivientes de cáncer infantil se realizaron en su mayoría en estudios transversales o estudios longitudinales de forma retrospectiva (43).

Sumado a esto, las diferencias en los protocolos de tratamiento, las definiciones de obesidad y sobrepeso (uso de diferentes valores de referencia) y el relativamente pequeño tamaño de las muestras de cada estudio (particularmente en relación con la heterogeneidad de tratamiento en algunos estudios) podrían influir en la tasa de prevalencia del sobrepeso y obesidad entre los estudios (34).

Por otra parte, la mayoría de los estudios realizados anteriormente analizan cambios en el peso de los niños tratados tanto con quimioterapia y radioterapia, así como quimioterapia sola. Por lo tanto, desentrañar la contribución adversa de estas dos principales modalidades terapéuticas ha resultado difícil. Dicho problema se resolvió aproximadamente hasta principios del siglo XXI cuando se reporto en el estudio de Oeffinger a la radioterapia, mayor o igual a 20Gy, como un factor de riesgo para presentar obesidad en pacientes con LLA (41).

A continuación se enlistan los resultados de estudios que muestran la variación de la prevalencia de obesidad al momento del diagnóstico y al final de la terapia en sobrevivientes de la LLA en la edad pediátrica:

Estudio	Número de Pacientes	Definición Obesidad (IMC > percentila)	Prevalencia de Obesidad al momento del diagnóstico	Prevalencia de Obesidad al final de la terapia
<i>Odame et al</i> (36)	40	> 97.7	5%	43% (niñas) 26% (niños)
<i>Van Dongen-Melman et al</i> (37)	113	>90	8%	30%
<i>Reilly et al</i> (110)	98	>97.7	2%	9%
<i>Mayer et al</i> (111)	39	>97.7	3%	38% con radioterapia 38% sin radioterapia
<i>Withycombl et al</i> (39)	1638	>95	14	23%
<i>Chow et al</i> (107)	165	Sobrepeso: > 85-94% para la edad Obesidad: > 95% para la edad	Sobrepeso: 12% Obesidad: 10.9%	Sobrepeso: 17% Obesidad: 21.2%

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A

OBESIDAD EN LOS SOBREVIVIENTES DE LLA

1. ESTILO DE VIDA

Los factores ambientales intervienen en el desarrollo de la obesidad durante y después del tratamiento de la LLA. Durante el tratamiento, los pacientes generalmente experimentan cambios en su estilo de vida rutinaria. El aumento de la ingesta de energía y la reducción de la actividad física habitual son comúnmente considerados los principales factores responsables del aumento de peso (34).

La disminución de actividad física puede comenzar durante la hospitalización del paciente. Puede ser debido a una serie de factores, incluyendo la capacidad de ejercicio disminuida, disfunción motora, disminución del interés en las actividades recreativas y la sobreprotección de los cuidadores primarios (34).

En el paciente con LLA se presentan cambios fisiopatológicos en el sistema cardio-respiratorio, así como en sistemas hormonales (como la disminución de la secreción de la hormona de crecimiento) que pueden contribuir a reducir la actividad física (44).

Un factor de riesgo a los que están expuestos estos pacientes son las reacciones adversas a los medicamentos, que lleven a la disminución de la actividad física, como la presencia de miopatía relacionada al uso de esteroides, neuropatía relacionada con la vincristina, daño cardíaco relacionado con el uso a largo plazo de antracíclicos y el incremento de la ingesta de energía así como disminución de la actividad física relacionados con el uso de dexametasona (44, 45).

Existe la hipótesis de que la hiperfagia inducida por el daño hipotalámico o por efecto de los corticosteroides, puede ser un importante contribuyente a la obesidad en los pacientes que reciben tratamiento para la LLA. Por lo que, el aumento en la ingesta calórica y la disminución de la actividad física durante y después de la terapia podrían estar influenciadas por las modalidades de tratamiento recibido (34).

2. DAÑO HIPOTALÁMICO OCASIONADO POR LA RADIOTERAPIA

El daño a la región hipotalámica ocasionado por la radiación podría estar involucrado en el aumento de peso en la LLA. Se reporta en la literatura que dicha alteración puede deberse a la deficiencia hormonal y a la alteración de los mecanismos neurológicos involucrados en el control de la ingesta de alimentos (29).

En 1999, se desarrolló un estudio donde se comprobó un severo aumento en los valores de IMC en mujeres sobrevivientes de LLA, tratadas con dosis bajas de radioterapia (18-20 Gy); 14% de estas pacientes tenían un IMC $>30 \text{ kg/m}^2$ en la vida adulta (46), lo que sugería que cierta dosis de radioterapia tenía un efecto perjudicial sobre la función reguladora del SNC. Este hallazgo fue confirmado posteriormente por otros autores.

Los pacientes tratados por LLA en la edad pediátrica, presentan un mayor índice de obesidad cuando el tratamiento incluye radioterapia (con dosis tan bajas como 20 Gy). Las dosis bajas de radiación podrían dañar las vías más radio-sensibles del SNC, las que se incluye el hipotálamo, que juega un papel fundamental en la regulación de la termogénesis y la saciedad (41).

Por otra parte, se ha observado que existe diferencia en cuanto a la vulnerabilidad del sistema nervioso en niños y niñas. De acuerdo con esto, se ha observado mayor frecuencia de pubertad precoz en niñas sobrevivientes a LLA sometidas a radiación, así como mayor deterioro en el crecimiento que en varones (34, 46).

3. EFECTOS DE DE LA QUIMIOTERAPIA

Aunque existen evidencias de que el riesgo de presentar obesidad es mayor en los pacientes pediátricos tratados con protocolos que incluyen la radiación craneal como parte del tratamiento, los niños tratados con protocolos más modernos experimentan también un aumento de peso (47). Los pacientes que no fueron sometidos a radioterapia son considerados en los estudios para evaluar los efectos causados por la quimioterapia (48).

A principios de la década de los noventa, un estudio realizado por Vaisman y colaboradores, demostró en forma específica que la quimioterapia, como Metotrexate y 6 mercaptopurina, afectaba el metabolismo energético, la síntesis y el recambio de proteínas, provocando una alteración de la composición corporal de los pacientes pediátricos que eran sometidos a utilizar estos fármacos (49).

En 1998, otro estudio realizado por Birkebaek, observó el aumento de peso durante el período de tratamiento de LLA, lo que indica que la quimioterapia podría ser un factor importante en la etiología de la ganancia de peso durante el tratamiento (50). Otros estudios han mostrado cambios en el valor de IMC hasta 6 años después del diagnóstico.

Ya para finales del siglo XX se conocía que existían cambios en el valor de IMC en los pacientes tratados con “nuevos protocolos” que no utilizaban radioterapia como parte del tratamiento de LLA.

En un estudio realizado en Escocia, se encontró que en 126 pacientes diagnosticados con LLA entre 1990 y 1997, presentaron cambios en los valores de IMC. En 59 pacientes hubo un aumento significativo en del IMC desde el diagnóstico hasta 3 años después y la prevalencia de obesidad aumentó del 1.7% al momento del diagnóstico hasta 15.3% a los 3 años (51).

Se ha observado que la prevalencia de obesidad es mayor en pacientes previamente tratados con quimioterapia para combatir LLA. La tasa de aumento de peso varía entre los estudios. Existe un porcentaje de obesidad después de unos años de quimioterapia que varían entre el 15% y el 22% en varones, y el 9% y el 50% en mujeres (34, 52).

En el 2007, se documentó que el 33.7% de 100 jóvenes adultos sobrevivientes previamente tratados únicamente con quimioterapia tenían obesidad (53). Por último, en 2011, se publicó en la revista *Cáncer* los resultados de una cohorte de pacientes sobrevivientes de LLA que recibieron quimioterapia sin radiación en la ciudad de Cambridge, observando que la frecuencia de sobrepeso y obesidad, según lo determinado por las normas de la OMS, se acercaba hasta el 50% de pacientes (particularmente en mujeres), 3 años posterior al final de la quimioterapia (frente a un 30% al momento del diagnóstico) (54).

4. DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO

La deficiencia de GH (GHD) es la alteración endocrinológica más frecuente observada después de la radioterapia craneal, y sus efectos metabólicos incluyen los datos compatibles con el síndrome metabólico, como la obesidad visceral, hipertrigliceridemia, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), hipertensión y alteraciones en los niveles de glucemia (34).

Si la deficiencia de GH contribuye a la obesidad en sobrevivientes de LLA es un motivo de controversia. Teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes presenta aumento en el nivel de IMC al momento del tratamiento, cuando la

mayoría de los individuos irradiados son todavía capaces de producir cantidades normales de GH, es poco probable que GHD inducida por la radiación sea responsable de los primeros cambios en la composición corporal. Sin embargo, parece factible que la deficiencia de GH podría desempeñar un papel en el mantenimiento de aumento de la adiposidad, una vez establecida (55).

En un análisis de 50 sobrevivientes de cáncer infantil, entre ellos 28 sobrevivientes de LLA, la reducción espontánea de la secreción de GH se asoció con obesidad (56).

La deficiencia de GH ocurre también en pacientes que no reciben radiación, como lo han demostrado varios estudios donde se observó que hasta el 20% de todos los adultos sobrevivientes tratados sin ninguna radiación craneal presenta deficiencia de GH, lo que contribuye en el aumento de peso al final de la quimioterapia y datos clínicos de síndrome metabólico (57).

Por lo tanto, se plantea la hipótesis de un efecto central de la quimioterapia, la cual puede actuar a través del deterioro de la secreción de GH y conducir a consecuencias metabólicas adversas en adultos jóvenes sobrevivientes (34).

5. CORTICOSTEROIDES

De los fármacos utilizados para tratar a los pacientes con LLA, los glucocorticoides son el único con un efecto conocido sobre el aumento de peso. Los corticosteroides pueden promover la obesidad a través de una gama de posibles mecanismos: efectos sobre el apetito, regulación de la ingesta de energía, alteración de la oxidación de sustratos y alteraciones en el gasto de energía.

Otras teorías son que el tratamiento con glucocorticoides provoca un aumento de la adiposidad mediante la supresión de la secreción de la hormona de crecimiento o que causan resistencia a la leptina y a la insulina (58).

Desde hace varias décadas se sospecha del papel de los corticosteroides en el desarrollo de obesidad en los pacientes con cáncer, aunque sólo recientemente algunos estudios han comprobado su efecto negativo en el balance de energía. Sin embargo, dichos resultados deben interpretarse en relación con los cambios en la dosificación entre las épocas de tratamiento.

Desde la década de 1970, la dosificación acumulada de corticosteroides ha aumentado hasta entre un 60-80% debido a la adición de pulsos de corticosteroides durante la fase de inducción, intensificación y mantenimiento (31).

Además, durante los últimos 15 años se ha incrementado el uso de dexametasona en todos los protocolos. La dexametasona difiere de prednisona en varios aspectos, incluida una duración sustancialmente más larga de la acción y una mejor penetración en el SNC, así como una mayor incidencia de necrosis avascular, hiperglucemia y miopatía (59). Lo que ha llevado a realizar varios estudios para relacionar el grado de aumento de peso con la dosis o el tipo de esteroide utilizado.

En 2001, un estudio realizado en el Reino Unido evaluó el consumo de energía en niños tratados por LLA, observando un incremento significativo del mismo durante la fase de mantenimiento. La magnitud del aumento de la ingesta de energía fue sustancial, en torno al 20%, en promedio, durante el curso de 5 días de dexametasona (6.5 mg/m²sc/día) o prednisolona (40 mg/m²sc/día), detectando una tendencia al aumento marcado en el consumo de energía durante el tratamiento con dexametasona en comparación con prednisolona (60).

Teniendo en cuenta estos resultados, es lógico sospechar que, durante la fase de intensificación, cuando se utilizan glucocorticoides por un período más largo que en el mantenimiento, la contribución al balance energético positivo puede ser aún mayor.

En varios estudios a lo largo de los años, se ha realizado comparación entre diferentes tipos de esteroide y los efectos a corto y largo plazo. En algunos, el efecto de la dexametasona en el aumento de IMC era claro, pero parecía ser temporal (37); otros estudios, no han encontrado relación entre el uso de corticosteroides y el aumento de IMC a pesar de dosis altas de dexametasona durante la terapia (48, 61).

Sin embargo otros estudios demuestran el efecto negativo de los esteroides en el tratamiento de los pacientes con LLA sobre el balance energético. Demostraron que la grasa corporal se incrementó en los sobrevivientes tratados con prednisolona a 12 años después del diagnóstico, mientras que era normal en el grupo tratado con dexametasona (62).

Los factores individuales y genéticos pueden afectar los efectos de los glucocorticoides sobre la ganancia de peso. De hecho, un polimorfismo selectivo en el gen del receptor de glucocorticoides puede aumentar la sensibilidad a los efectos de glucocorticoides, incluyendo el aumento de peso (39).

6. REBOTE DE ADIPOSIDAD TEMPRANO

Uno de los mecanismos que pueden contribuir a la obesidad a largo plazo en los sobrevivientes de LLA es un rebote de adiposidad (RA) temprano. El rebote de adiposidad es el período de la niñez, por lo general entre los 5 y 7 años, cuando el IMC y otros índices de adiposidad comienzan a aumentar después de llegar a su punto más bajo. Si el RA se produce más tempranamente, es más probable que un niño presente sobrepeso u obesidad en la edad adulta (63).

Aunque los mecanismos que subyacen a este proceso son desconocidos, es claro que el rebote de adiposidad es un período crítico para el desarrollo de obesidad en adultos (64). Debido a que el pico de incidencia de LLA se produce en la época del RA y el exceso de peso es típico en todos los pacientes, especialmente en el primer año de tratamiento, esto llevaría a que los pacientes pediátricos en edades pequeñas con LLA se caracterizarían por un rebote de adiposidad precoz (34).

La influencia del RA en el futuro riesgo de obesidad está relacionada con el tiempo, pero no con el IMC cuando se produce el RA. Por lo tanto, el balance energético positivo en los niños que se encuentran en tratamiento para la LLA es suficiente para producir un rebote de adiposidad temprano, incluso en niños sin obesidad ni sobrepeso, que podría afectar el peso en etapas posteriores de la vida.

7. EL PAPEL DE LA LEPTINA

La leptina, una hormona derivada de los adipocitos, es el producto del gen “ob” y regula la saciedad y el gasto de energía. Se produce en el tejido adiposo, se libera a la circulación, para posteriormente unirse a receptores hipotalámicos específicos, actúa como una señal de retroalimentación hormonal para regular la ingesta de alimentos y la tasa metabólica (65).

Normalmente, un aumento en el nivel de leptina provoca una disminución del apetito y la ingesta de alimentos, así como un aumento de gasto de energía. Con el aumento de la masa grasa, aumenta el nivel de leptina de forma exponencial, lo que refleja la cantidad de grasa almacenada (66).

Los niveles de leptina elevados en suero, por encima de un umbral de 25-30ng/ml, no se traducen en aumentos proporcionales en los niveles de leptina cefalorraquídeos o cerebrales, lo que resulta en resistencia a la leptina. Probablemente también existe una alteración de la relación normal entre los

niveles de leptina y el IMC en la LLA, según lo confirmado por Davies y colaboradores (58).

En un estudio realizado por Arguelles y colaboradores, en el que se estudiaron 26 niños pre-púberes con LLA durante 36 meses después del diagnóstico, se encontró una correlación significativa entre los niveles de leptina en suero y de todos los parámetros antropométricos durante el seguimiento de los pacientes (peso, IMC, pliegues cutáneos). Los niveles de leptina en suero se encontraron elevados 6 meses después del diagnóstico y 1 año después de la quimioterapia. El primer aumento en los niveles séricos de leptina parece ser secundaria al aumento de la grasa corporal y el uso de corticosteroides que estimulan la síntesis de leptina (38)

Otro estudio prospectivo longitudinal, realizado por Wallace y colaboradores, donde se midieron los niveles de leptina y su relación con el IMC de 19 niños con LLA durante las primeras 16 semanas de tratamiento, encontró una estrecha correlación entre las concentraciones de leptina en suero y el IMC, y después de 4 semanas de dosis altas de esteroides la relación leptina/IMC se incrementó (68).

En el estudio de Arguelles y colaboradores, no se encontraron diferencias en los niveles de leptina en suero entre niñas y niños, así como entre los pacientes radiados y no radiados (38). Por el contrario, en el estudio de Birkebaek, la leptina en suero fue significativamente mayor en los pacientes tratados con radiación craneal en comparación con el grupo no radiado (50).

Los resultados en estudios posteriores, confirman lo mencionado anteriormente. El estudio de Karaman y colaboradores, en donde se dio seguimiento a 93 sobrevivientes de la LLA infantil después de un seguimiento de 10.21 ± 4.9 años, demostró un aumento significativo del IMC sólo en el grupo tratado con radiación craneal, así como mayores niveles de leptina en las mujeres que pertenecían a dicho grupo comparado con las mujeres del grupo control (69).

Con el propósito de explicar estos datos, se ha especulado que el daño inducido por la radiación al eje hipotálamo-hipofisario puede resultar en una interrupción de la señal de la leptina. Por otra parte, una diferencia relacionada con el sexo en la concentración de leptina ya era conocida en la literatura (70).

Por último, los polimorfismos del receptor de leptina pueden influir en la respuesta a la exposición a la radioterapia craneal y, por lo tanto, la susceptibilidad individual a la obesidad (71).

8. MARCADORES TEMPRANOS DE OBESIDAD

PAPEL DE LOS FACTORES PERINATALES

La epidemia de obesidad entre los adultos parece estar precedida por un aumento de la prevalencia de obesidad en la edad pediátrica (72). El período fetal puede ser de un detonante de los factores de riesgo para presentar obesidad en etapas futuras de la vida (73,74).

En los últimos años, una gran cantidad de estudios se han centrado en la identificación de determinantes tempranos o "señales de advertencia" del desarrollo futuro de obesidad (75). Con base en la evidencia reciente, experiencias tempranas de la vida intrauterina y determinados factores postnatales pueden inducir cambios permanentes en la función fisiológica que programan la regulación a largo plazo del balance energético (76).

La restricción temprana del crecimiento es considerada como factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular en un período posterior; en relación con la obesidad, el exceso de nutrición fetal parece un factor de riesgo más importante (76). Está bien establecido que un alto peso al nacer se asocia con un IMC elevado y el riesgo de obesidad en etapas posteriores de la vida (77).

El sobrepeso materno previo al embarazo y la diabetes gestacional se asocian a la presencia de obesidad en la descendencia, posiblemente debido a efectos genéticos, pero quizá también debido a un ambiente obesogénico intrauterino (78,79). Esta asociación transgeneracional implica que la obesidad materna puede, por su efecto sobre la descendencia, inducir un ciclo vicioso de aceleración y predisposición a presentar obesidad en generaciones futuras (80,81).

Por otra parte, una elevada ganancia de peso en la etapa gestacional se ha asociado con un mayor riesgo de sobrepeso en niños de 2 a 14 años de edad así como en adultos jóvenes (82,83). Por lo tanto, las recomendaciones para una ganancia de peso en la etapa gestacional, se deben tomar en cuenta para valorar los efectos a largo plazo sobre la descendencia (84,85).

Al conocer estos factores de riesgo, actualmente existe una justificación sólida para intervenir durante etapas tempranas en la vida de los recién nacidos en riesgo de desarrollar obesidad infantil, con intervenciones que se han centrado en la modificación de factores como la alimentación saludable en la madre y una lactancia materna duradera, mayor de 6 meses (86,87, 88). Los factores de riesgo prenatales que se consideran actualmente son:

❖ Elevada ganancia de peso en la etapa gestacional.

En el 2009 se desarrollaron las guías por el Instituto Nacional de Salud de los EUA y la Academia Nacional de nutrición para el aumento de peso durante el embarazo con el objetivo de reducir las consecuencias negativas para la salud tanto para la madre como para el feto, de la ganancia inadecuada o excesiva de peso durante la etapa gestacional (89).

En Europa, la cohorte perinatal de Copenhague consiste en el estudio de 9,125 individuos nacidos en el Hospital Universitario de Copenhague de 1959-1961 (90). En dicha corte se realizó un estudio sobre el elevado aumento de peso gestacional (GWG) y su relación con la obesidad infantil (91). Encontrando que un elevado aumento de peso gestacional se asocia con un mayor índice de masa corporal en la infancia hasta la edad adulta y con un mayor riesgo de obesidad en los adultos, demostrado que se debe evitar una ganancia excesiva de peso durante el embarazo (91).

❖ Madre con sobrepeso u obesidad antes del embarazo.

Desde finales de siglo XX, se ha reportado una fuerte asociación entre la presencia de sobrepeso u obesidad en la madre antes del embarazo con la presencia de obesidad infantil en la descendencia.

- a) Hawkins et al (92) encontraron que los hijos de madres que tenían sobrepeso antes del embarazo eran 1.37 veces más propensos a tener sobrepeso a los 3 años de edad que los hijos de madres con peso normal.
- b) Reilly et al (93) reportaron que los niños de madres que eran obesas antes del embarazo eran 4.25 veces más propensos a tener sobrepeso a los 7 años de edad en comparación con los hijos de madres no obesas.
- c) Por último, Rooney et al (94) encontraron que los hijos de madres que eran obesas antes del embarazo tenían 2.36 veces mayor riesgo de sobrepeso entre los 9 y 14 años de edad, en comparación con los hijos de madres no obesas.

Encontrado así una mayor probabilidad de sobrepeso u obesidad en los hijos que tuvieron padres que fueron clasificados con IMC mayor de 25 (75).

En 1999, una revisión sistemática donde se estudio predictores tempranos en la infancia de obesidad en la edad adulta, se identificó una fuerte correlación positiva entre la antropometría de la descendencia y la antropometría de los padres (95).

Esto sugiere que el medio ambiente influye fuertemente en los componentes genéticos, como la predisposición genética para seleccionar los alimentos grasos o incapacidad para realizar actividad física (75).

Además, algunos genes implicados en la regulación homeostática, la supresión del apetito y el mantenimiento del equilibrio de energía se han relacionado con modelos de obesidad (96). Es probable que la relación entre el sobrepeso de los padres y los niños este influenciada por genes y el estilo de vida.

❖ Bajo peso al Nacer.

El Bajo peso al nacer (BPN) ha sido definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el peso al nacer inferior a 2,500gr (97). La prevalencia global de BPN es de 15.5%, lo que significa que alrededor de 20.6 millones de estos niños nacen cada año, el 96.5% de ellos lo hace en países en desarrollo.

Existe una variación significativa en las tasas de bajo peso al nacer a través de las regiones de las Naciones Unidas (97), con mayor incidencia en el centro-sur de Asia (27.1%) y la más baja en Europa (6.4%).

El BPN puede ser consecuencia de parto prematuro (definido como el parto antes de las 37 semanas completas de gestación), o debido a un tamaño pequeño para la edad gestacional (PEG), que se define como el peso para la edad gestacional <percentil 10 o ambos. Además, dependiendo de la referencia de peso al nacer utilizado, una proporción variable pero pequeña de BPN nacen a término y no son PEG.

La Restricción del Crecimiento Intrauterino (RCIU), definida como un ritmo más lento de crecimiento fetal, es generalmente responsable de PEG. El Bajo peso al nacer por lo tanto define un grupo heterogéneo de infantes: algunos nacen más temprano, algunos nacen a término, pero son PEG, y algunos cuantos nacen temprano y PEG.

Nacer con BPN es generalmente reconocido como una desventaja para el niño. Los niños con BPN tienen mayor riesgo de retraso del crecimiento y el desarrollo, de contraer enfermedades infecciosas, enfermedades crónicas y mayor riesgo de muerte durante la infancia y la niñez (97).

❖ Elevado Peso al Nacer

El peso al nacer puede modificar la susceptibilidad genética a la ganancia de peso y el riesgo futuro de obesidad. (98) Varios estudios (92, 93, 94, 99, 100) han identificado el alto peso al nacer como un factor de riesgo potencial para la obesidad infantil.

En un estudio realizado en la provincia de Quebec, Canadá, donde se estudiaron a 1,550 niños, se encontró que los bebés que pesaron $\geq 4,000$ gr al nacer eran 2.3 veces más propensos a presentar sobrepeso a la edad de 4.5 años de edad, en comparación con los bebés que pesaron entre 3,000 gr y 4,000 gr (100).

Como lo mencionado anteriormente para la presencia de obesidad o sobrepeso en la madre, el peso al nacer también es considerado un factor de riesgo para presentar obesidad en etapas futuras de la vida, como lo reportado por:

- a) Rooney et al (94) encontraron que los bebés que pesaron ≥ 8.5 libras (3.860 kg) fueron 2.17 veces más propensos a presentar sobrepeso entre los 4 y 5 años de edad en comparación con los bebés que pesaron entre 3.180-3.850 kg.
- b) Ye et al (99) encontraron que los bebés que pesaron ≥ 4.250 kg eran 2.17 veces más propensos a tener sobrepeso entre los 3 y 6 años de edad, en comparación con los bebés que pesaron entre 3 y 3.250 kg.
- c) Reilly et al (93) encontraron que por cada 100 gr de incremento en el peso al nacer, la probabilidad de sobrepeso a los 7 años de edad aumenta en 1.05.

❖ El papel de la Lactancia materna.

La evidencia del efecto protector de la lactancia materna contra la obesidad infantil está comprobada. La lactancia materna en cualquier momento durante el primer año de vida reduce las probabilidades de sobrepeso en la infancia en un 15% en comparación con los niños que recibieron alimentación a base de fórmula (75).

En el 2004 se realizó un meta-análisis de nueve estudios observacionales (101), que encontró que la lactancia materna reduce las probabilidades de obesidad en la infancia en un 22%, en comparación con la alimentación con fórmula.

Las posibles explicaciones biológicas incluyen altos niveles de insulina en plasma en los bebés alimentados con fórmula que podrían estimular el depósito de grasa y los factores bio-activos de la leche materna que podría modular el crecimiento.

Weyermann y colaboradores encontraron una disminución significativa en las probabilidades de sobrepeso a los 2 años de edad para los bebés que fueron amamantados durante más de 6 meses en comparación con los bebés que fueron amamantados durante menos de 3 meses (102).

Con la epidemia de obesidad infantil, las complicaciones que se conocen del daño ocasionado por este estado pro-inflamatorio y dado que la obesidad puede ser programada en el útero y durante la infancia temprana, las medidas preventivas deben iniciarse antes de la concepción, durante el embarazo y continuarse a lo largo de la primera infancia (75).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente, cerca del 80% de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) que reciben un diagnóstico oportuno y una terapia adecuada sobreviven a largo plazo. Desde hace poco más de 30 años, varios estudios han reportado la presencia de obesidad en pacientes pediátricos sobrevivientes de LLA.

Los sobrevivientes de LLA infantil presentan cambios en los valores de IMC que surgen durante el tratamiento y persisten en el seguimiento posterior a finalizar la quimioterapia. Los pacientes deben adiestrados en llevar una dieta adecuada y consejos de estilo de vida saludable antes, durante y después del tratamiento de LLA, para minimizar estos cambios en relación al peso, reduciendo así la morbilidad asociada a mediano y largo plazo.

La relación que existe entre los diversos tipos de tratamiento y la ganancia de peso entre los pacientes sobrevivientes de LLA no es clara, ya que los resultados reportados por estudios anteriores han sido inconsistentes. Se han estudiado diversos factores de riesgo, dentro de los cuales se encuentran el uso de radioterapia, deficiencia de hormona de crecimiento, rebote temprano de adiposidad, corticosteroides, y diversos esquemas de quimioterapia; sin embargo, los estudios tienen varias limitaciones, como el tamaño de la muestra, la falta de criterios para definir obesidad y la corta duración de los años de seguimiento de los pacientes.

PREGUNTA A INVESTIGAR

¿Cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de obesidad durante o posterior al tratamiento en niños mexicanos con Leucemia Linfoblástica Aguda?

JUSTIFICACIÓN

En el HIMFG atendemos una gran cantidad de pacientes con leucemia; la LLA tiene un porcentaje alto de supervivencia (85%), por lo cual en nuestra consulta se ha incrementado la atención a pacientes sobrevivientes de cáncer con sobrepeso u obesidad.

En promedio, el 75% de los sobrevivientes llega a presentar un problema de salud crónico, que impacta negativamente en la morbilidad y la mortalidad. La obesidad puede afectar la respuesta al tratamiento a la LLA; los pacientes obesos son considerados en mayor riesgo de recaída en comparación a los pacientes con peso normal, sobre todo si son mayores de 10 años de edad al momento del diagnóstico (108) e igualmente presentan una mayor tasa de mortalidad (109).

Al identificar los factores de riesgo para el desarrollo de sobrepeso u obesidad durante o posterior al tratamiento de la LLA, se podrán realizar intervenciones tempranas para su prevención, disminuyendo su prevalencia y las comorbilidades asociadas.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

- Identificar los factores de riesgo asociados al aumento del índice de masa corporal durante o posterior al tratamiento en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Analizar el estado nutricional de pacientes con leucemia antes y durante el tratamiento, y en la remisión de la leucemia.
- Identificar el período de mayor riesgo para desarrollo de sobrepeso u obesidad durante el tratamiento de LLA.
- Evaluar comorbilidades asociadas con obesidad y sobrepeso en los pacientes sobrevivientes de LLA.
- Establecer recomendaciones para la prevención del desarrollo de obesidad y sobrepeso en los pacientes sobrevivientes de LLA.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO:

Estudio longitudinal ambispectivo.

UNIVERSO DE ESTUDIO:

Pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez sobrevivientes a la leucemia linfoblástica aguda, entre 2008 a la fecha.

MÉTODO:

Se analizará el estado nutricional al momento del diagnóstico, y semestralmente hasta la remisión de la enfermedad y en la última consulta. Se identificarán los factores de riesgo a los que estuvieron expuestos y que se relacionan con el aumento de IMC.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Edad de 0 a 18 años.
- Sexo indistinto, hombres o mujeres.
- Ser tratados el Hospital Infantil de México Federico Gómez
- Remisión de Leucemia Linfoblástica Aguda.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Recaídas de la enfermedad.

VARIABLES DE ESTUDIO:

- ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)
- BAJO PESO AL NACER (BPN)
- ELEVADO PESO AL NACER
- LACTANCIA MATERNA ÓPTIMA (Mínimo 6 meses)

Variables Confusoras:

- Edad.
- Sexo.
- Tiempo de evolución

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

1) ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

Definición Operacional: El IMC se define como el peso (en kilogramos) dividido por el cuadrado de la altura (en metros). Los valores del IMC se correlacionan con los niveles de grasa corporal (8) y también se correlacionan con los riesgos de salud concurrentes. El índice de masa corporal (IMC) es una medida del peso corporal ajustado a la estatura, es una herramienta útil para evaluar la grasa corporal.

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 percentiles 85 y 95 para la edad, captan niveles de riesgo diferentes y minimizan 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, y 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.

Se definirá a todos los pacientes con Obesidad si su IMC Cuando el IMC excede el percentil 95; mientras que los pacientes con IMC entre valores de percentil 85 a percentil 94 para la edad, se consideran como pacientes con sobrepeso.

Tipo de Variable: Numérica continua.

Escala de medición: Kg/m² (Kilogramos /metro²)

2) BAJO PESO AL NACER (BPN)

Definición Operacional: El bajo peso al nacer (BPN) ha sido definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el peso al nacer inferior a 2,500 gramos (97). La prevalencia global de BPN es de 15.5%, lo que significa que alrededor de 20.6 millones de estos niños nacen cada año, el 96.5% de ellos lo hace en países en desarrollo.

Existe una variación significativa en las tasas de bajo peso al nacer a través de las regiones de las Naciones Unidas (97), con mayor incidencia en el centro-sur de Asia (27.1%) y la más baja de Europa (6.4%). Nacer con PBN es generalmente reconocido como una desventaja para el niño. Los niños con BPN tienen mayor riesgo de retraso del crecimiento y el desarrollo, de contraer enfermedades infecciosas, enfermedades crónicas y mayor riesgo de muerte durante la infancia y la niñez (97).

Se definirá a todos los pacientes con bajo peso al nacer cuando el peso al nacer fuera inferior a 2,500 gramos.

Tipo de Variable: Numérica continua.

Escala de medición: gramos (gr)

3) ELEVADO PESO AL NACER

Definición Operacional: El elevado peso al nacer, considerado como el peso del bebé mayor de 4,000 gramos al nacer, en los estudios realizados en la provincia de Quebec, Canadá, demostró que estos pacientes eran 2.3 veces más propensos a presentar sobrepeso a la edad de 4.5 años de edad, en comparación con los bebés que pesaron entre 3,000 y 4,000 gr al nacer (100).

El peso al nacer puede modificar la susceptibilidad genética a la ganancia de peso y el riesgo futuro de obesidad (98). Varios estudios (92, 93, 94, 99, 100) han identificado el alto peso al nacer (>4000gr) como un factor de riesgo potencial para la obesidad infantil.

Se definirá a todos los pacientes con elevado peso al nacer cuando el peso al nacer fuera mayor de 4,000 gramos.

Tipo de Variable: Numérica continua.

Escala de medición: gramos (gr)

4) LACTANCIA MATERNA ÓPTIMA

Definición Operacional: La OMS promueve activamente la lactancia natural como la mejor forma de nutrición para los lactantes y niños pequeños. La OMS recomienda la lactancia exclusivamente materna durante los primeros seis meses de vida. A los seis meses deben introducirse alimentos sólidos, como purés de frutas y verduras, a modo de complemento de la lactancia materna durante dos años o más. Esto se considera una lactancia materna óptima (112).

La lactancia materna es una de las formas más eficaces de asegurar la salud y la supervivencia de los niños. Combinada con la alimentación complementaria, la lactancia materna óptima previene la malnutrición y puede salvar la vida. A nivel mundial, menos del 40% de los lactantes menores de seis meses reciben leche materna como alimentación exclusiva. Un asesoramiento y apoyo adecuados en materia de lactancia materna es esencial para que las madres y las familias inicien y mantengan prácticas óptimas de amamantamiento.

Además de los beneficios inmediatos para los niños, la lactancia materna propicia una buena salud durante toda la vida. Los adolescentes y adultos que fueron amamantados de niños tienen menos tendencia a sufrir sobrepeso u obesidad (112). Son también menos propensos a sufrir diabetes de tipo 2 y obtienen mejores resultados en las pruebas de inteligencia.

Se definirá a todos los pacientes con Lactancia materna óptima, si recibieron lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses de vida.

Tipo de Variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal. Negativo o positivo.

VARIABLES CONFUSORAS:

1) Edad:

Tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento del paciente y el momento de la remisión de la Leucemia Linfoblástica Aguda.

Tipo de Variable: Numérica Continúa.

Escala de medición: Se reporta en años.

2) Sexo:

Conjunto de características genóticas y fenotípicas de los seres humanos que los clasifica dentro de un grupo.

Tipo de Variable: Dicotómica nominal. Masculino/Femenino

3) Tiempo de evolución:

Tiempo transcurrido entre la fecha de remisión de la Leucemia Linfoblástica Aguda y el diagnóstico de obesidad.

Tipo de Variable: Numérica Continúa, en meses.

MÉTODO

Se realizó un estudio ambispectivo, retrolectivo y prospectivo, longitudinal, de tipo Cohorte, en el que se estudien pacientes pediátricos mexicanos del Hospital Infantil de México sobrevivientes a la leucemia linfoblástica aguda, entre 2008 a la fecha.

Se analizó el estado nutricional al momento del diagnóstico, y semestralmente hasta la remisión de la enfermedad y en la última consulta. Se identificarán los factores de riesgo a los que estuvieron expuestos y que se relacionan con el aumento de IMC.

Se analizaron las características clínicas y laboratoriales de cada paciente, al momento del diagnóstico y al momento de la observación del estudio. Se identifican variables confusoras, tales como la edad, edad al diagnóstico y tiempo de evolución.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se evaluarán por medio del cálculo de t de Student. El análisis de las variables se realizará utilizando la prueba de la X^2 . Se valorará el uso de regresión logística (ante la necesidad de ajustar por variables confusoras).

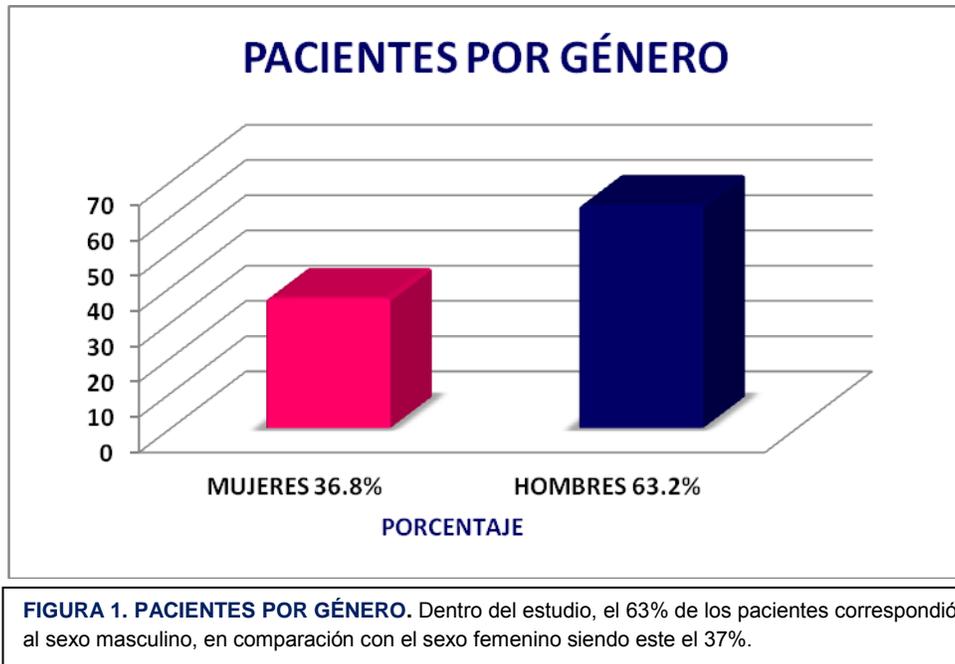
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Los datos publicados en los diferentes protocolos utilizan diferentes valores de referencia para la presencia de sobrepeso y obesidad en pacientes con LLA en la edad pediátrica, influyendo en la tasa de prevalencia del sobrepeso y obesidad entre los estudios.

Por otra parte, en la búsqueda de los factores de riesgo para obesidad en pacientes pediátricos sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda, se ha encontrado que no todos los pacientes cuentan con información como peso de la madre en el período previo al embarazo o el aumento de peso en el mismo; limitando nuestro estudio en cuanto a factores de riesgo perinatales. Por lo que dichos factores no se pudieron incluir al realizar nuestro estudio.

RESULTADOS

El estudio se llevo acabó con la revisión de 106 expedientes de pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico Leucemia Linfoblástica Aguda en remisión de la misma, entre 2008 a la fecha. Los pacientes con recaída de la enfermedad fueron eliminados del estudio.



En base al estado nutricional se encuentran 4 grupos.

La valoración nutricional se realizó en 3 períodos de la evolución de la enfermedad:

- 1) Al momento del diagnóstico.
- 2) Al momento de la remisión de la LLA.
- 3) Al momento de realizar el estudio.

Se realizó una valoración global del estado nutricional y posteriormente se dividieron los grupos por género.

Estado nutricional al momento del Diagnóstico

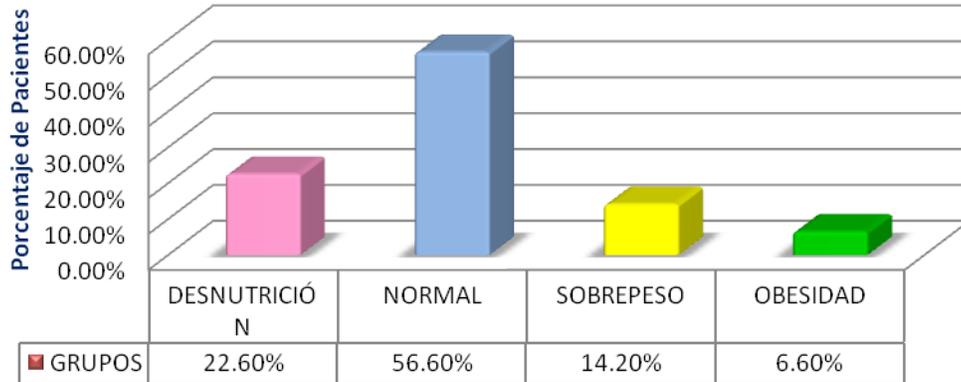


FIGURA 2. Estado nutricional al momento del diagnóstico de LLA. Al momento del diagnóstico de LLA, se encontró que el 22.6% de los pacientes tenía desnutrición, el 56.6% se encontraba eutrófico, el 14.2% tenía sobrepeso y el 6.6% de la población tenía obesidad.

Estado Nutricional al momento de la Remisión

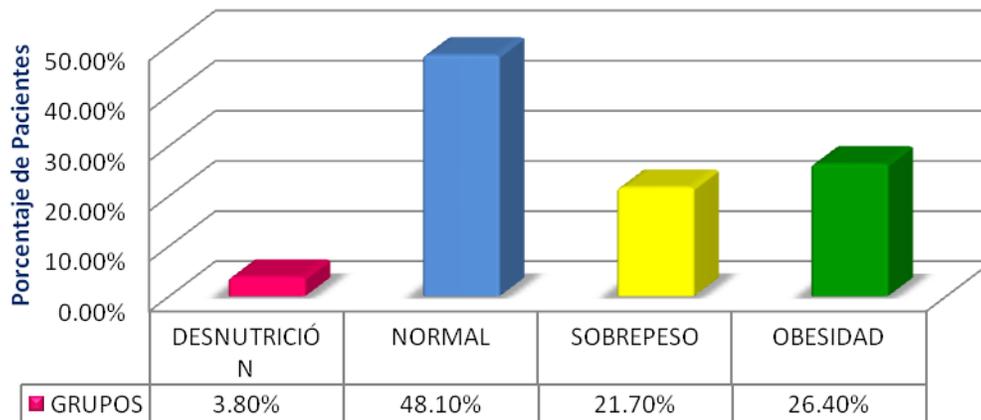


FIGURA 3. Estado nutricional al momento de la Remisión de LLA. Al momento de la Remisión de LLA, se encontró que el 3.8% de los pacientes tenía desnutrición, el 48.1% se encontraba eutrófico, el 21.7% tenía sobrepeso y el 26.4% de la población en estudio tenía obesidad.

Estado Nutricional al momento del Estudio

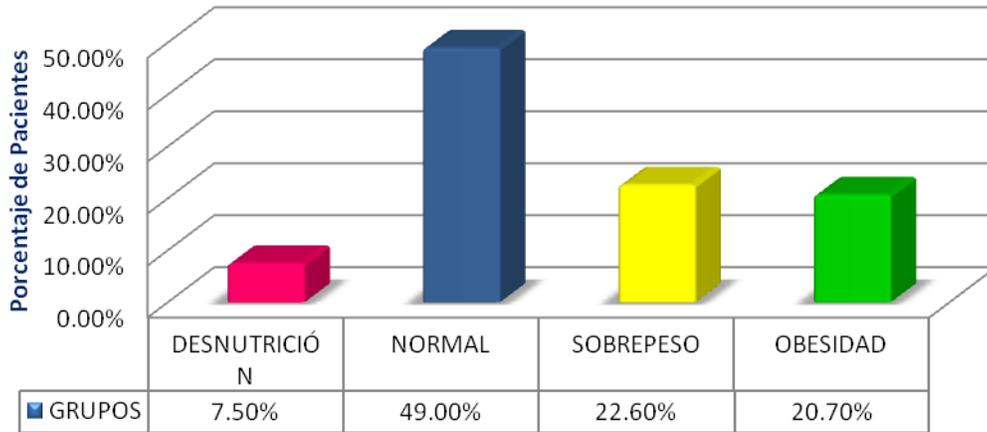


FIGURA 4. Estado nutricional al momento del Estudio. Al momento de realizar el estudio, dependiendo del estado nutricional, se encontró que el 7.5% de los pacientes tenía desnutrición, el 49% se encontraba eutrófico, el 22.6% tenía sobrepeso y el 20.7% obesidad.

PROMEDIO DE EDAD

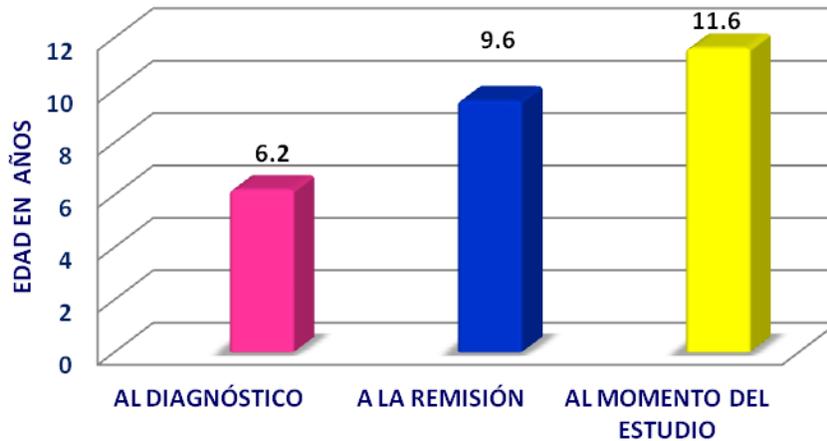


FIGURA 5. PROMEDIO DE EDAD. La edad al diagnóstico de LLA fue de 6.2 años, al momento de la remisión 9.6 años y los pacientes tenían en promedio 11.6 años al momento de realizar el estudio.

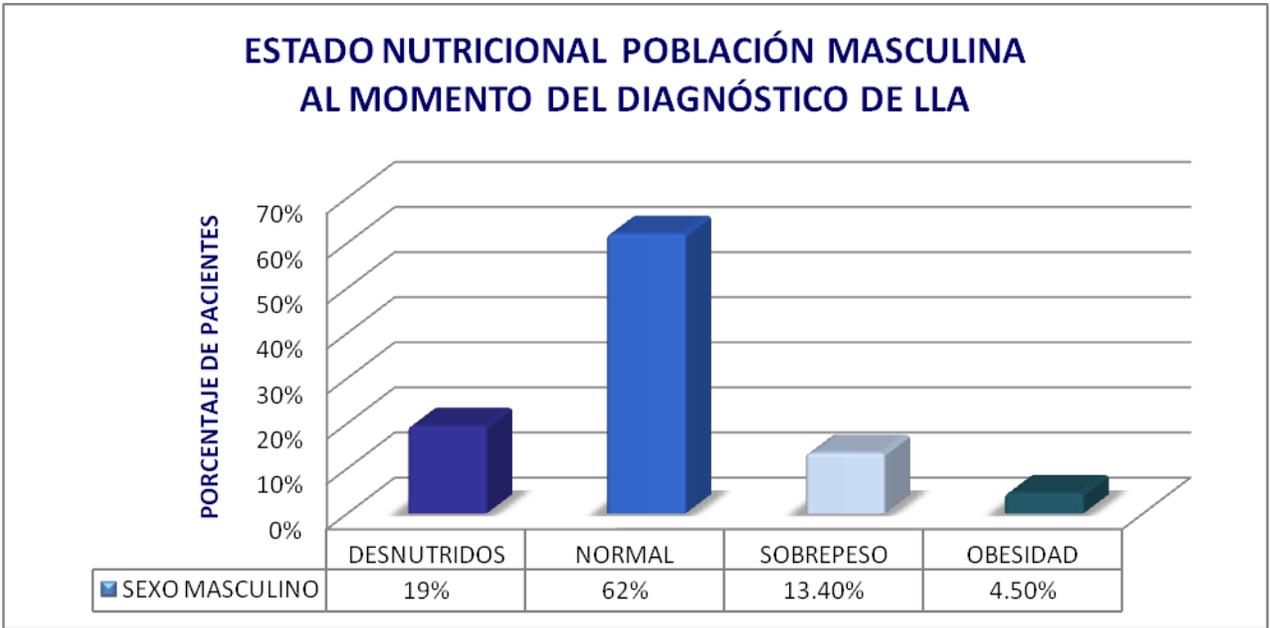


FIGURA 6. ESTADO NUTRICIONAL POBLACIÓN MASCULINA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE LLA. Al momento del diagnóstico, en pacientes del género masculino se encontró que el 19% tenía desnutrición, el 62% se encontraba eutrófico, el 13.4% tenía sobrepeso y el 4.5% tenía obesidad.

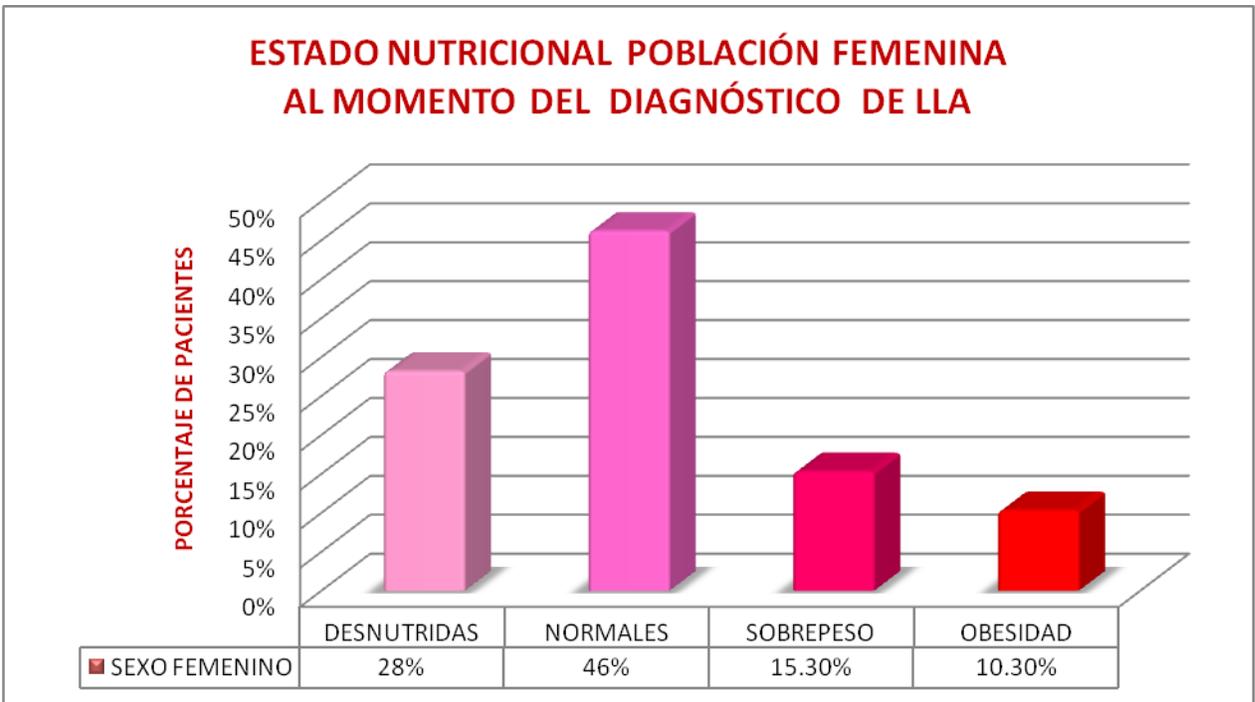


FIGURA 7. ESTADO NUTRICIONAL POBLACIÓN FEMENINA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE LLA. Al momento del diagnóstico, en pacientes del género femenino se encontró que el 28% tenía desnutrición, el 46% se encontraba eutrófico, el 15.3% tenía sobrepeso y el 10.3% obesidad.

ESTADO NUTRICIONAL POBLACIÓN MASCULINA AL MOMENTO DE LA REMISIÓN

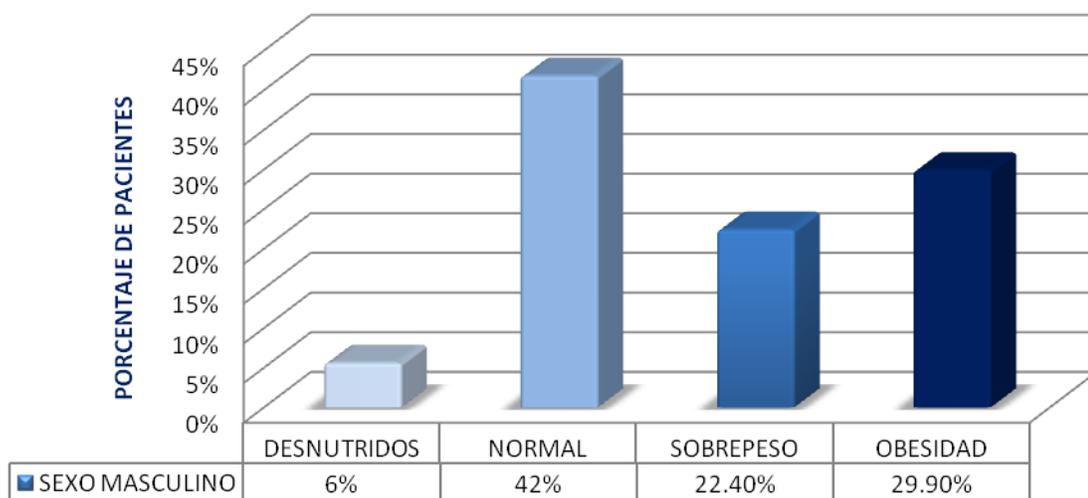


FIGURA 8 ESTADO NUTRICIONAL POBLACIÓN MASCULINA AL MOMENTO DE LA REMISIÓN. En pacientes masculinos se encontró que el 6% tenía desnutrición, el 42% se encontraba eutrófico, el 22.4% tenía sobrepeso y el 29.9% tenía obesidad.

ESTADO NUTRICIONAL POBLACIÓN FEMENINA AL MOMENTO DE LA REMISIÓN

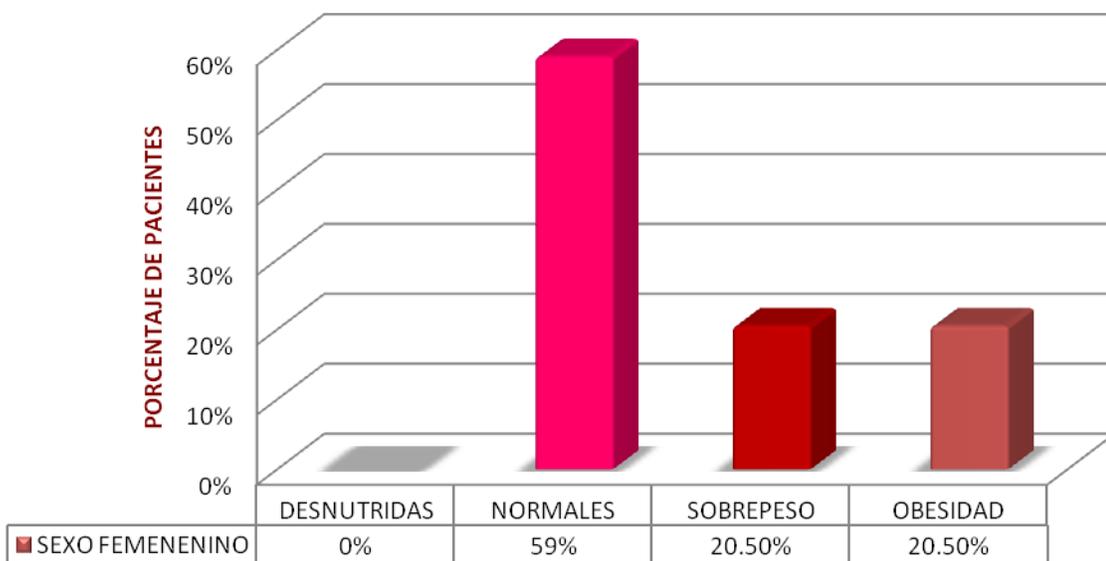


FIGURA 9 ESTADO NUTRICIONAL POBLACIÓN FEMENINA AL MOMENTO DE LA REMISIÓN. Al momento de la remisión de LLA, en las niñas se encontró que ningún paciente tenía desnutrición, el 59% se encontraba eutrófico, el 20.5% tenía sobrepeso y el 20.5% tenía obesidad.

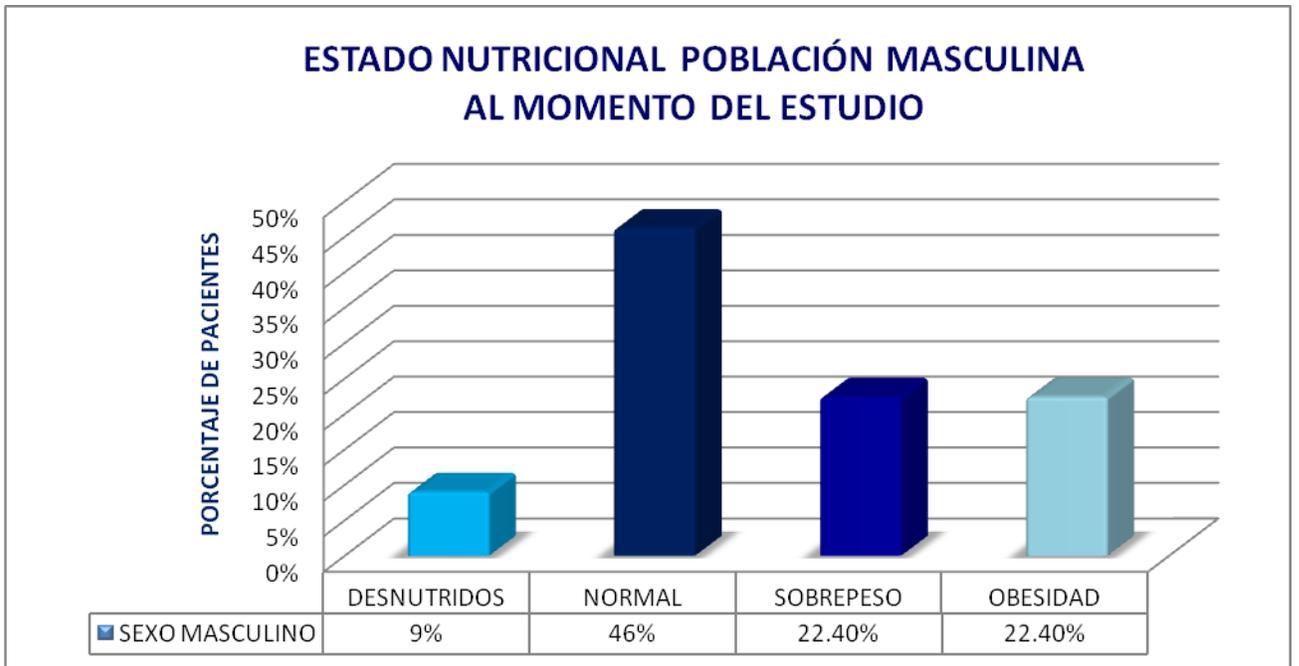


FIGURA 10 ESTADO NUTRICIONAL POBLACIÓN MASCULINA AL MOMENTO DEL ESTUDIO Al momento de realizar el estudio, en los niños se encontró que el 9% tenía desnutrición, el 46% se encontraba eutrófico, el 22.4% tenía sobrepeso y el 22.4% tenía obesidad.

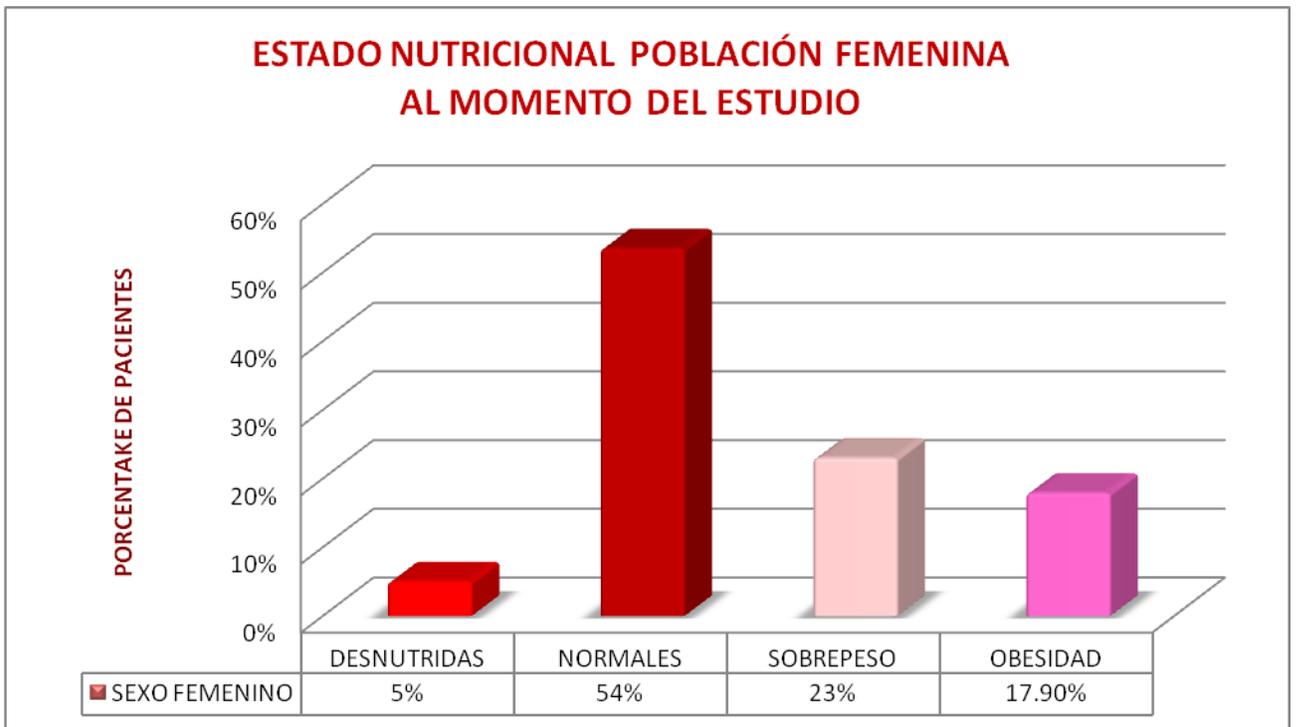


FIGURA 11 ESTADO NUTRICIONAL POBLACIÓN FEMENINA AL MOMENTO DEL ESTUDIO Al momento del estudio, en las niñas se encontró que el 5% tenía desnutrición, el 54% se encontraba eutrófico, el 23% tenía sobrepeso y el 17.9% tenía obesidad.

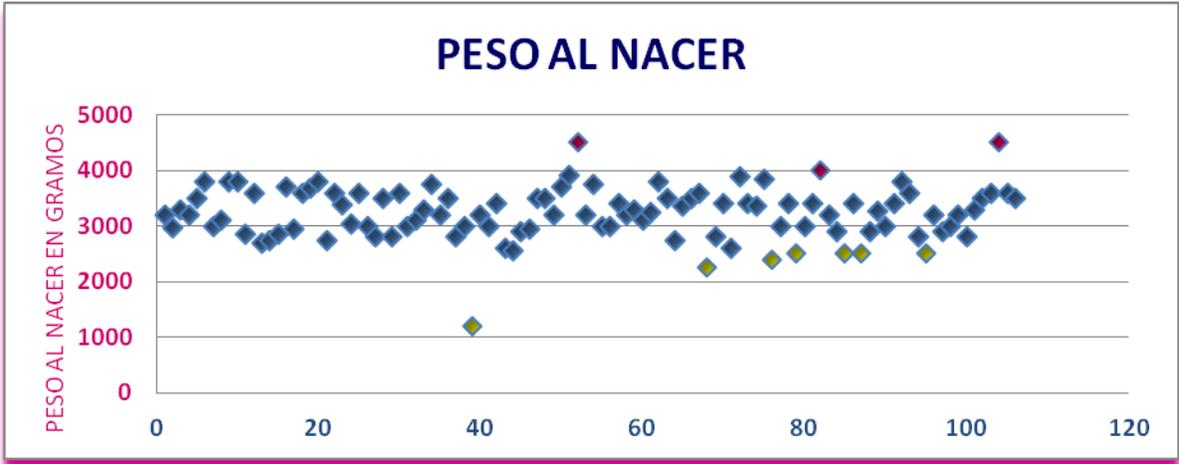


FIGURA 12 PESO AL NACER. Peso al nacer en los 106 pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México sobrevivientes a la leucemia linfoblástica aguda. ◆ Bajo peso al nacer 6.6%. ◆ adecuado peso al nacer 90%. ◆ Alto peso al nacer 2.8%

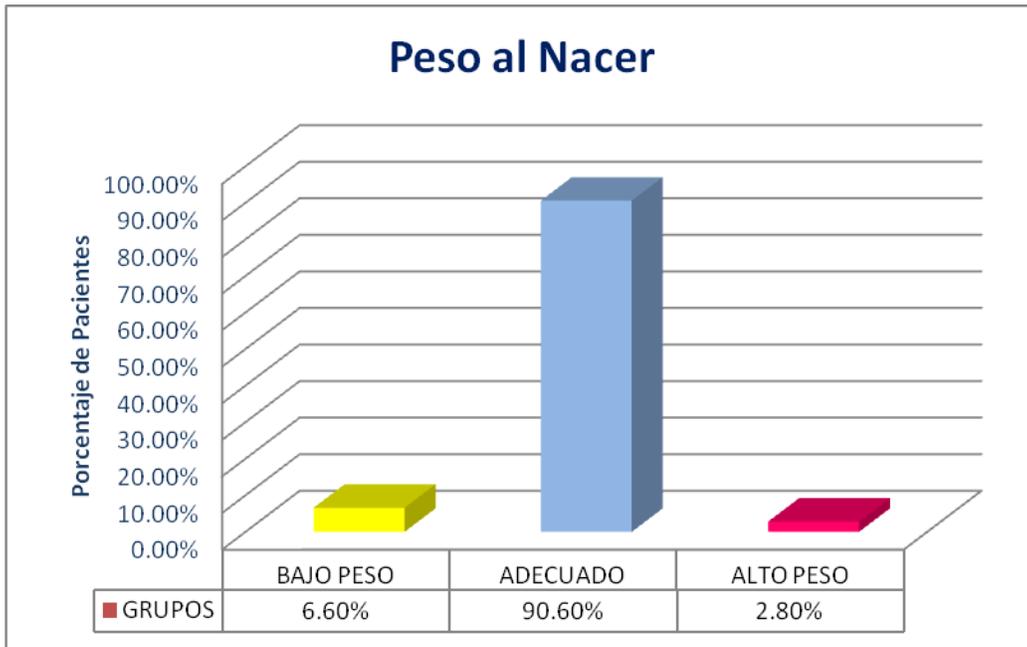


FIGURA 13 PESO AL NACER (PORCENTAJE) Peso al nacer en los 106 pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México sobrevivientes a la leucemia linfoblástica aguda. Bajo peso al nacer 6.6%, Adecuado peso al nacer 90%, Alto peso al nacer 2.8%,

La evidencia del efecto protector de la lactancia materna contra la obesidad infantil está comprobada. La lactancia materna en cualquier momento durante el primer año de vida reduce las probabilidades de sobrepeso en la infancia en un 15% en comparación con los niños que recibieron alimentación a base de fórmula.

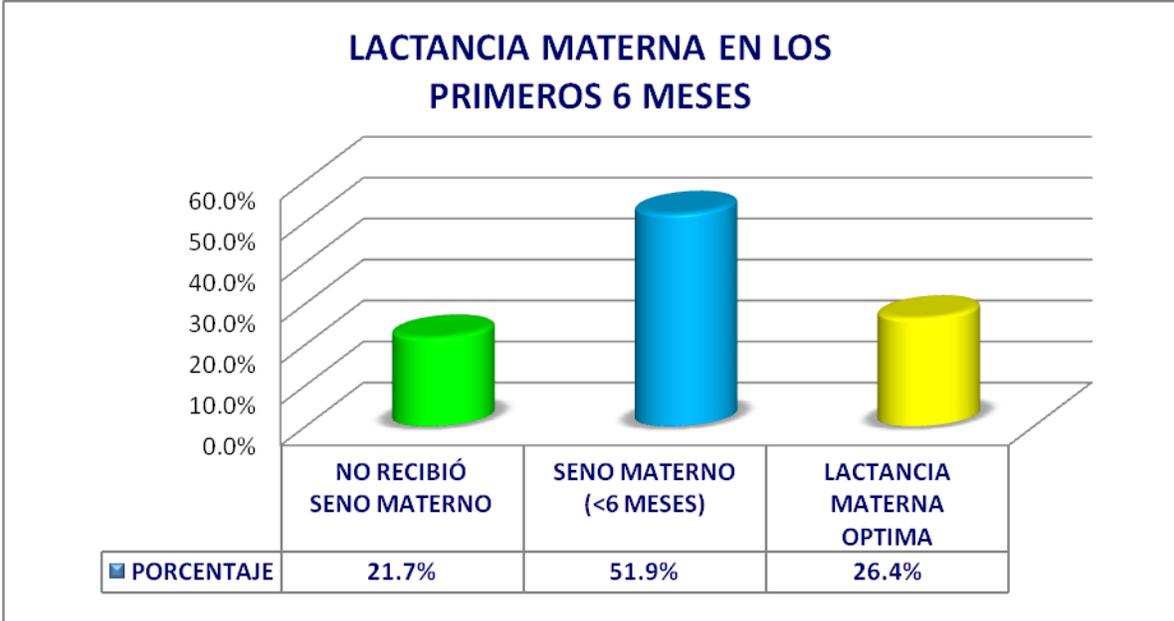


FIGURA 13 LACTANCIA MATERNA. El 26.4% de los pacientes recibió seno materno exclusivo durante los primeros 6 meses. 21.7% de los pacientes no recibió seno materno y el 51.9% aunque recibió seno materno, fue por un período menor de 6 meses.

Correlacionado a nivel mundial, sabemos que menos del 40% de los lactantes menores de seis meses reciben leche materna como alimentación exclusiva. Un asesoramiento y apoyo adecuados en materia de lactancia materna es esencial para que las madres y las familias inicien y mantengan prácticas óptimas de amamantamiento.

El ambiente obesogénico, definido como la suma de las influencias que el entorno, las oportunidades o las condiciones de vida tienen en la promoción de la obesidad de los individuos o de las poblaciones, juega un papel fundamental a la hora de entender cómo se generalizan ciertos hábitos alimenticios y de actividad física en la población.

No contamos con el reporte del estado nutricional durante el período del embarazo, que descarte o confirme la presencia de obesidad o desnutrición en dicho momento, factor muy importante relacionado con el postulado original de Barker en la hipótesis del fenotipo ahorrador, donde el elemento central es la mala nutrición durante el período fetal y los primeros años de vida. Se realizó una búsqueda del aumento de peso en la madre durante el embarazo.

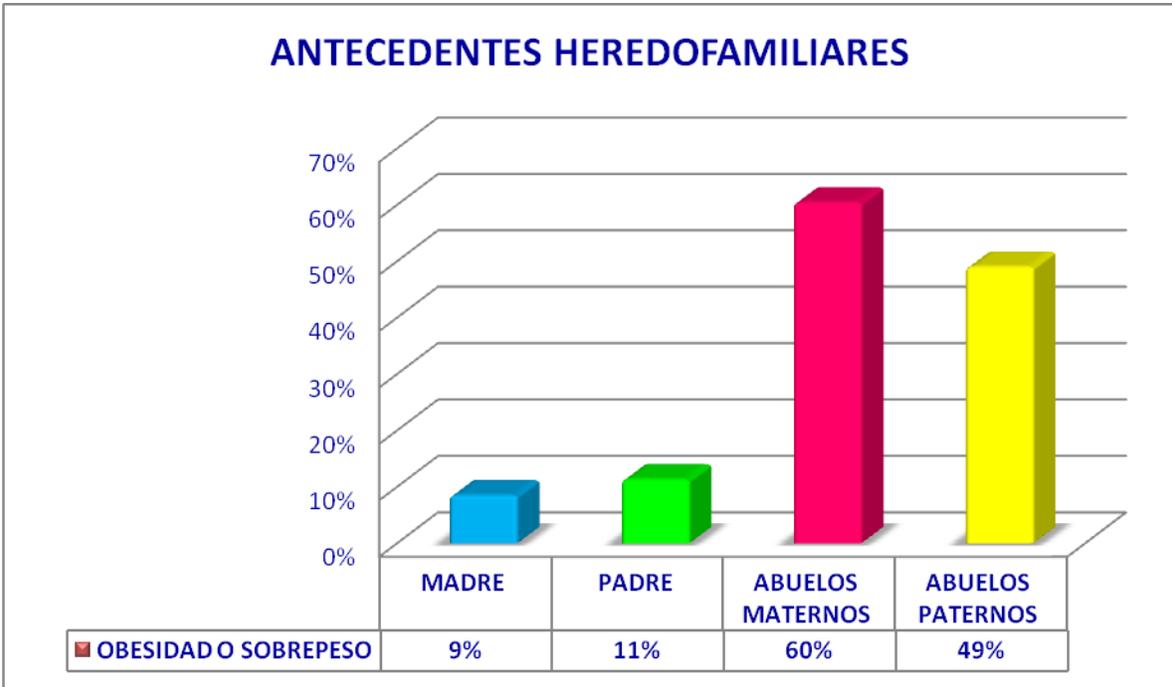


FIGURA 14 ANTECEDENTES HEREDO-FAMILIARES DE OBESIDAD Y SOBREPESO. El 9% de las madres y el 11% de los padres de los pacientes presentan sobrepeso u obesidad. El 60% de los abuelos maternos y el 49% los abuelos paternos presentaron obesidad o sobrepeso,

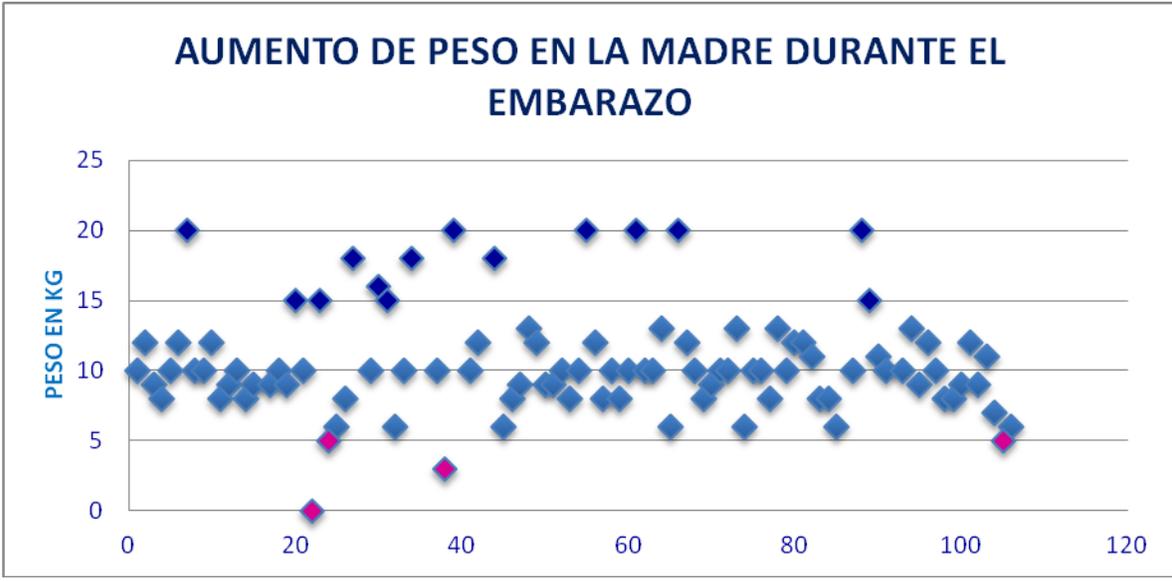


FIGURA 15 AUMENTO DE PESO EN LA MADRE DURANTE EL EMBARAZO.
Ganancia en Kilogramos durante el período gestacional. Menor de 5Kg ◆ **5.1-14.9Kg** ◆ **Mayor de 15Kg** ◆ .
 No contamos con el reporte del estado nutricional durante el período del embarazo, lo que descarte o confirme la presencia de obesidad o desnutrición dicho momento,

En cuanto al tratamiento recibido, el esquema de quimioterapia 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. Desde 1980, el grupo Berlín-Frankfurt-Münster (BFM) mostró que el uso de la inducción intensiva, la consolidación, y una fase de intensificación; producía aproximadamente una tasa de curación del 70% de los pacientes.

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. Dependiendo de la clasificación al momento del diagnóstico, en cuanto a la clasificación riesgo, por diversos factores, el tipo de quimioterapia otorgado en el Hospital Infantil de México se clasifica en 2 protocolos utilizados al momento del iniciar fase de mantenimiento y consolidación. **(Figura 16).**

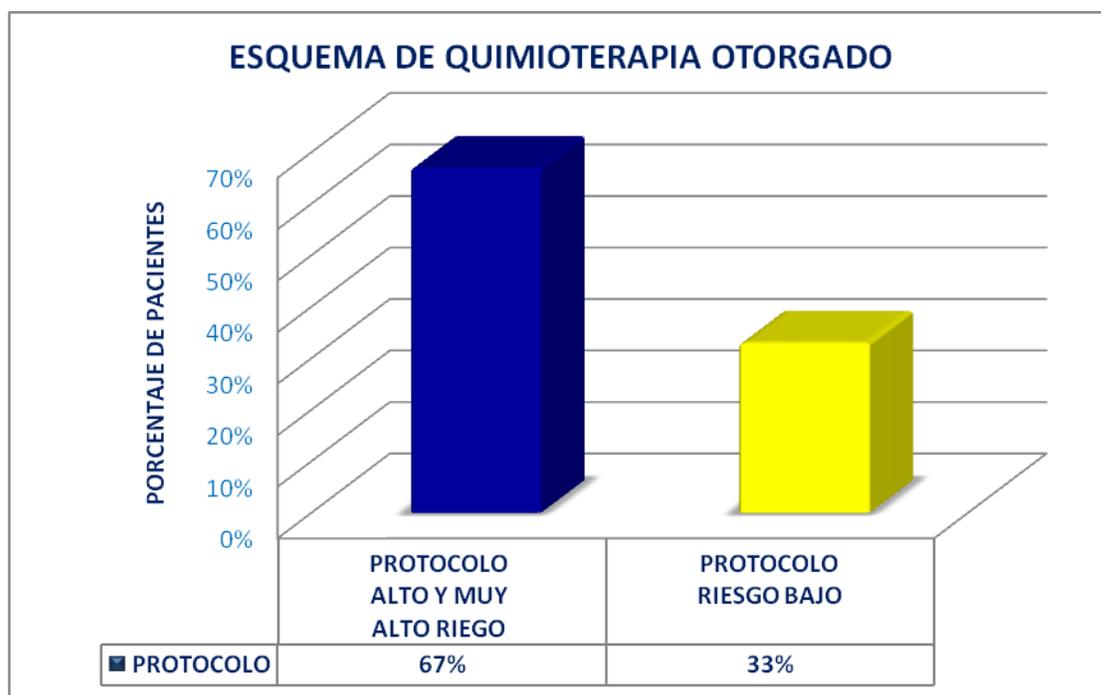


FIGURA 16 ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA OTORGADO. Dependiendo del tipo de Leucemia, en cuanto a la clasificación riesgo, por diversos factores, el tipo de quimioterapia otorgado se clasifica en 2 protocolos utilizados al momento del iniciar fase de mantenimiento y consolidación. 67% de los pacientes recibieron quimioterapia con protocolo de alto y muy alto riesgo, mientras que el 33% de los pacientes recibió quimioterapia de riesgo bajo.

El tratamiento en el SNC ha sido un componente esencial en la prevención de la recaída meníngea y su introducción ha contribuido a un aumento constante en la supervivencia a largo plazo. 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 (33).

Con el objetivo de disminuir la toxicidad y las reacciones adversas de la radiación intracraneal, desde 1999 se ha disminuido el uso de radioterapia por la quimioterapia intratecal. El número de pacientes con diagnóstico de LLA e Infiltración a SNC fue de 11, los cuales recibieron esquema de radioterapia (**Figura 17**).

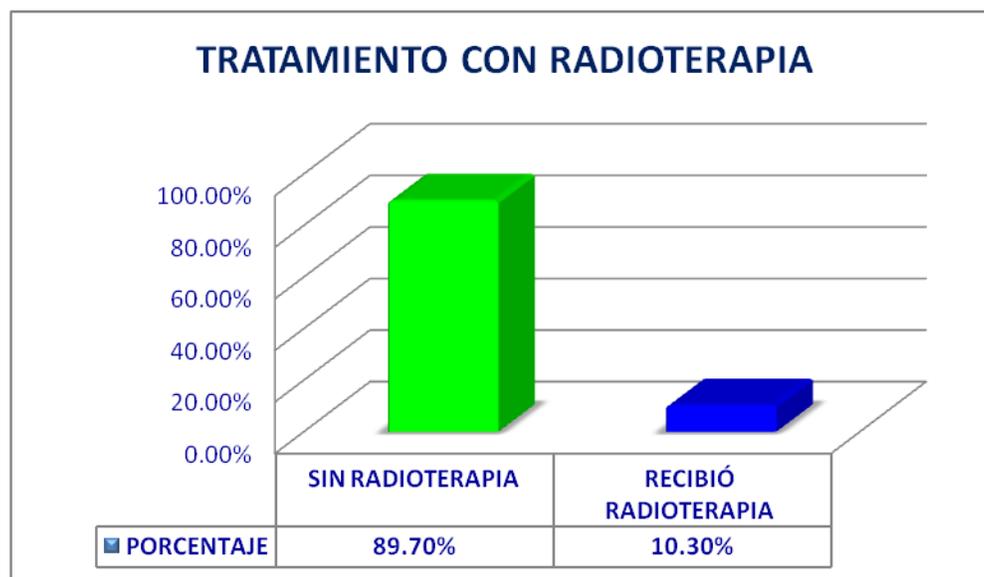


FIGURA 17 TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA. EL 10.3% de los pacientes dentro del estudio recibió tratamiento con Radioterapia (18Gy). La indicación fue infiltración al Sistema Nervioso Central al diagnóstico.

DISCUSIÓN

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 (26).

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 (29).

Sin embargo, tres décadas después del diagnóstico de cáncer, casi el 75% de los sobrevivientes tienen un problema de salud crónico (29). En consecuencia, el aumento de pacientes con complicaciones crónicas ha impulsado a los sistemas de salud a realizar estudios para detectar los factores de riesgo relacionados con los efectos secundarios del tratamiento, con el objetivo de mejorar la calidad de vida y el seguimiento a largo plazo de los sobrevivientes (34).

En 1986 se encontró que los pacientes pediátricos que recibieron tratamiento contra la LLA, presentaban elevaciones en el IMC a partir del diagnóstico, el principal incremento de peso se observó durante el primer año de tratamiento (35).

Desde entonces varios estudios han reportado la presencia de obesidad en los pacientes sobrevivientes de dicha enfermedad, realizando estudios para identificar los factores relacionados, las etapas del tratamiento con mayor riesgo, los diversos tratamientos y diversas situaciones que puedan explicar la etiología de la obesidad en estos pacientes.

El objetivo de nuestro estudio fue identificar los factores de riesgo asociados al aumento del índice de masa corporal (IMC) durante o posterior al tratamiento en pacientes con LLA, al identificar dichos factores, se podrán realizar intervenciones tempranas para su prevención, disminuyendo su prevalencia y las comorbilidades asociadas.

Evolución del Estado Nutricional

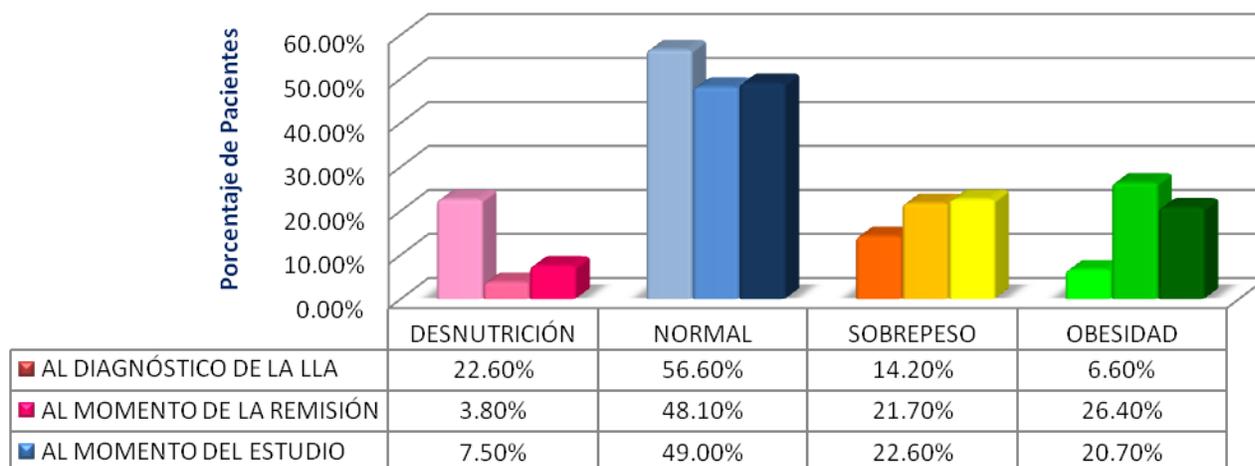


FIGURA 20 EVOLUCIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL. Al momento del diagnóstico de LLA, dependiendo del estado nutricional en base al IMC de cada uno de los niños, se encontró que el 14.2% tenía sobrepeso y el 6.6% de la población en estudio tenía obesidad. Conforme a la evolución clínica dichas cifras se modificaron, encontrando que al momento de la remisión de la enfermedad el 21.7% de los pacientes tenía sobrepeso y el 26.4% de la población en estudio tenía obesidad. Al momento de realizar el estudio, se reporta que en la última visita al hospital, el 22.6% tenía sobrepeso y el 20.7% de la población en estudio tenía obesidad.

En nuestros pacientes al momento del diagnóstico de LLA, se encontró que el 14.2% tenía sobrepeso y el 6.6% de la población en estudio tenía obesidad. Conforme a la evolución clínica dichas cifras se modificaron, encontrando que al momento del remisión de la enfermedad el 21.7% de los pacientes tenía sobrepeso y el 26.4% de la población en estudio tenía obesidad, mostrando un aumento considerable del número de pacientes con obesidad y sobrepeso, siendo estadísticamente significativo con un valor de $p < 0.05$ (**p 0.014**).

Al momento de realizar el estudio, se reporta que en la última visita al hospital, el 22.6% tenía sobrepeso y el 20.7% de la población en estudio tenía obesidad (**Figura 20**). Al realizar el análisis estadístico, aplicando el Test de Fisher, se encontró que el valor de **p 0.000** cuando se comparaba el estado nutricional de los pacientes al momento del diagnóstico y su estado nutricional actual, hablando de la significancia estadística de nuestro estudio.

Además, dichas cifras se correlacionan con lo reportado en la literatura; donde la ganancia de peso observada en niños tratados por LLA persiste posterior a terminar el tratamiento. Lo anterior es alarmante ya que hasta el 50% de los sobrevivientes de LLA en la edad pediátrica siguen siendo obesos en la edad adulta, aumentando las complicaciones crónicas y los factores de riesgo cardiovascular demostrados en pacientes con obesidad (103).

Lo reportado en la literatura nos señala que la obesidad infantil es uno de los problemas de salud más graves del siglo XXI, que aumenta el riesgo de diversas enfermedades, una mortalidad prematura, y confiere una reducción importante en la calidad de vida.

Los pacientes sobrevivientes de LLA analizados en nuestro estudio (**Figura 21**) presentan cambios en los valores de IMC con respecto al tiempo de evolución, presentando un incremento al terminar el tratamiento con quimioterapia, el cual persiste en el transcurso del seguimiento, período conocido como vigilancia.

Lo observado en las gráficas nos muestra que los niños tratados por LLA están en su mayoría eutróficos en el momento del diagnóstico y nos remarca la ganancia de peso observada en niños tratados por LLA al finalizar el tratamiento, así como dicho aumento persiste al iniciar el periodo de vigilancia.

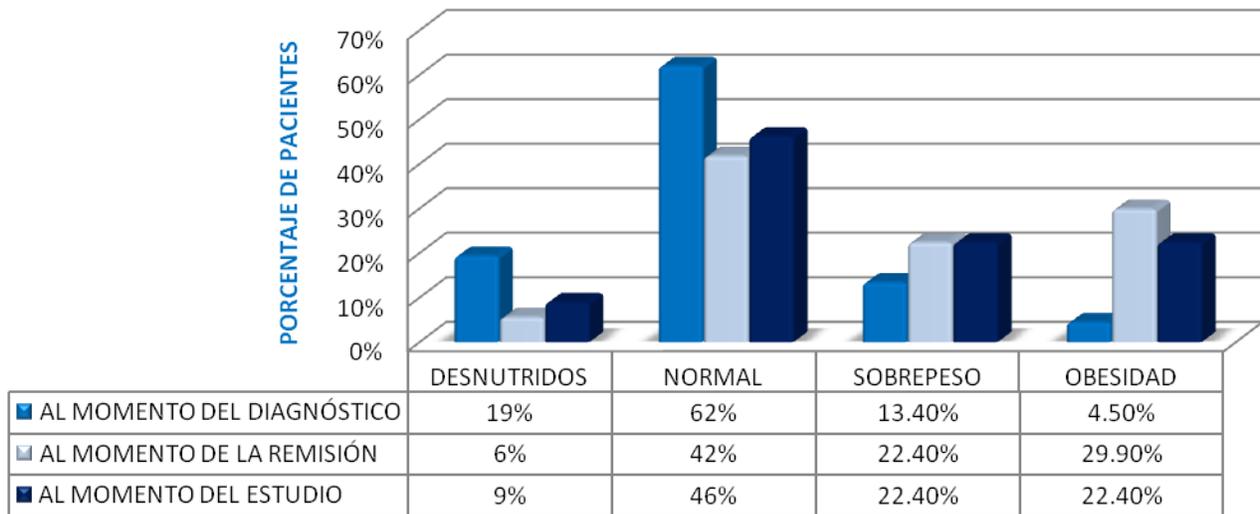
Es por ello que dichos pacientes deben ser educados y adiestrados a llevar una dieta adecuada y consejos de estilo de vida antes, durante y posterior al tratamiento de LLA, que puede minimizar estos cambios en relación al peso, disminuyendo la morbilidad asociada a obesidad a largo plazo, evitando así que dichos pacientes sigan presentando elevaciones en el IMC, mejorando la sobrevida de dicha población.

Según estudios realizados anteriormente, muchos factores pueden influir en la tasa de aumento o pérdida de peso durante el tratamiento, siendo esta una explicación del por qué no todos los niños tienen exceso de peso durante el tratamiento y como en el momento de la remisión el 42% de los pacientes masculinos se encuentran eutróficos, al igual que el 59% de las pacientes del sexo femenino.

En total al momento de la remisión de la enfermedad, 48.1% de los pacientes se encontraba eutrófico y el 49% de la población al estudio tenía un adecuado estado nutricional para la edad y el sexo.

Los niños tratados por LLA están normalmente bien nutridos en el momento del diagnóstico con un porcentaje del 56.6% considerado como eutrófico; según estudios realizados anteriormente, muchos factores pueden influir en la tasa de aumento o pérdida de peso durante el tratamiento. Eso explica por qué no todos los niños tienen exceso de peso durante el tratamiento.

EVOLUCIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL POBLACIÓN MASCULINA



EVOLUCIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL POBLACIÓN FEMENINA

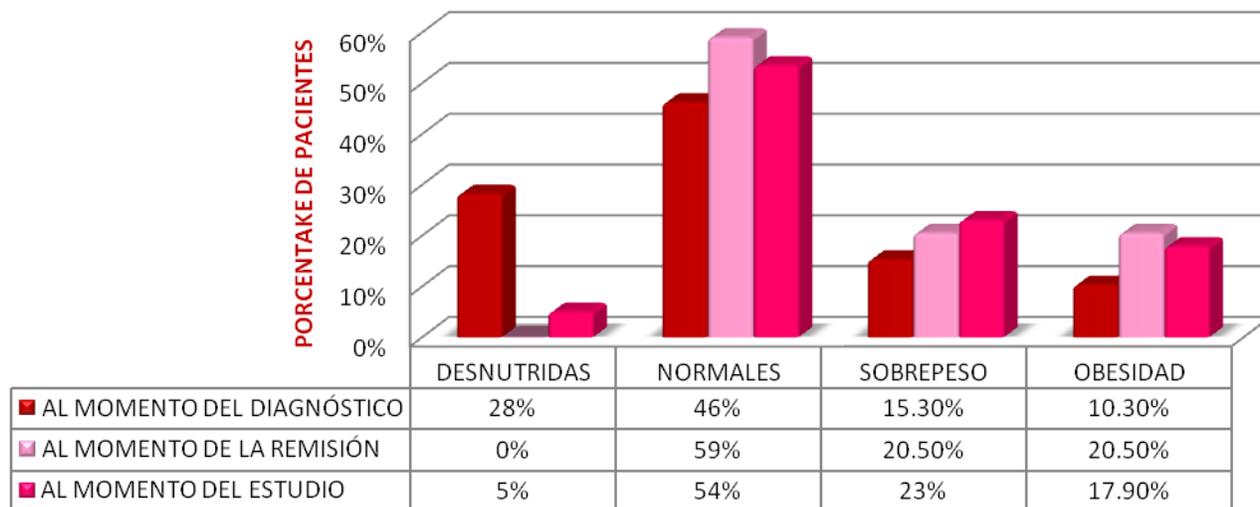


FIGURA 21 EVOLUCIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL, COMPARACIÓN EN POBLACIÓN MASCULINA Y FEMENINO. Al momento del diagnóstico de LLA, dependiendo del sexo y el estado nutricional en base al IMC de cada uno de los pacientes, se encontró que en los pacientes del sexo masculino el 13.4% tenía sobrepeso y el 4.5% de la población en estudio tenía obesidad, comparado con los pacientes del sexo femenino donde el 15.3% tenía sobrepeso y el 10.3% tenía obesidad. Conforme a la evolución clínica dichas cifras se modificaron, encontrando que al momento del remisión de la enfermedad se encontró que en los pacientes del sexo masculino el 22.4% tenía sobrepeso y el 29.9% de la población en estudio tenía obesidad, comparado con los pacientes del sexo femenino donde el 20.5% tenía sobrepeso y el 20.5% tenía obesidad. Al momento de realizar el estudio, se reporta que en la última visita al hospital, el 22.4% de los pacientes del sexo masculino tenía sobrepeso y el 22.4% obesidad, en comparación con el sexo femenino donde el 23% de los tenía sobrepeso y el 17.9% obesidad.

En un niño que cursó con un padecimiento oncológico, posterior a recibir diversos tipos de tratamientos, la tendencia de aumento de peso puede estar influenciada por múltiples factores. Tales como el estado nutricional del paciente al momento del diagnóstico, los factores perinatales (peso al nacer, presencia de obesidad en la madre, aumento de peso durante el embarazo, lactancia materna), los cuales se mencionaron que son factores de riesgo para desarrollar obesidad en la edad pediátrica. Sin embargo, al igual que sucede con los diversos tipos de tratamiento y la ganancia de peso entre los pacientes sobrevivientes de LLA, la relación no es clara. Al realizar nuestro estudio, no encontramos una relación estadísticamente significativa en dichos factores.

Esto lo puede explicar la gran variabilidad en la historia de un paciente al ingresar a un manejo con quimioterapia y otro, ya que aunque reciben el mismo tipo de quimioterapia, los múltiples factores que pueden influir en la tasa de aumento o pérdida de peso durante el tratamiento son múltiples. Como la frecuencia de estomatitis, los problemas gastrointestinales, los múltiples cuadros de fiebre y neutropenia, los ingresos hospitalarios, las complicaciones propias de la quimioterapia, el tipo de nutrición que se les brinda a estos pacientes, entre otros. Apoyando a nuestro trabajo, están los múltiples estudios realizados anteriormente en pacientes sobrevivientes de LLA en donde los resultados reportados han sido inconsistentes.

Aun cuando los factores evaluados en el presente estudio no fueron estadísticamente significativos para el desarrollo de obesidad en pacientes con LLA de manera individual, consideramos que la fortaleza de nuestro estudio radica en que se refuerza la importancia de enfocar nuestra atención sobre dos factores modificables como lo son la alimentación y las características de la actividad física durante el tratamiento que no fueron evaluados en esta oportunidad, creándose una nueva pregunta a investigar, la cual nos lleva a pensar que estos dos factores son los que tienen un mayor peso en la génesis de obesidad y sobrepeso en los pacientes sobrevivientes de LLA.

Por último, la obesidad puede afectar los resultados de LLA; los pacientes obesos son considerados en mayor riesgo de recaída en comparación a los pacientes de peso normal, sin embargo, por los criterios de exclusión de nuestro estudio, dicha correlación no se realizó.

CONCLUSIONES

Los hallazgos en el estudio sugieren buscar medidas para prevenir la obesidad en pacientes con LLA, así como identificar los grupos de alto riesgo para comenzar a trabajar desde el momento del diagnóstico de la enfermedad. Teniendo en cuenta que el estilo de vida es el factor de riesgo que se puede modificar, la promoción de un estilo de vida saludable entre los pacientes con LLA y los sobrevivientes de la misma es imprescindible.

Por otra parte, las directrices sobre dieta, nutrición, programas de ejercicio y prevención de obesidad en los pacientes con LLA son una herramienta útil que deben de implementarse para mejorar la calidad de vida de los pacientes que cursan o cursaron con LLA.

Los pacientes sobrevivientes de LLA en la edad pediátrica son una población de alto riesgo para enfermedades metabólicas y riesgo cardiovascular. Por lo que es importante tener en cuenta que desde el momento del diagnóstico se debe tener una atención especial a las alteraciones metabólicas y el estrado nutricional del paciente con LLA.

El seguimiento de los sobrevivientes de cáncer tanto en edad pediátrica como en edad adulta es una parte importante del cuidado de salud general. Al detectar dichas poblaciones con elevación del IMC se pueden evitar las complicaciones cardiovasculares que acompañan a la obesidad, mejorando de este modo la calidad de vida, la sobrevida de los pacientes que padecieron LLA en la infancia.

Actualmente los pacientes pediátricos que se encuentran en manejo con quimioterapia por LLA, o en una etapa de vigilancia, y tienen sobrepeso u obesidad no están bajo un estilo de vida saludable, consecuencia de que no se realiza una detección del estado nutricional adecuado. Esto a pesar de que la identificación del sobrepeso u obesidad en pediatría es relativamente sencilla, utilizando el índice de masa corporal (IMC) como medida en relación con las percentiles para la edad y género. Nuestro trabajo abre una puerta a la investigación de los problemas de salud que se presentan en pacientes sobrevivientes de leucemia en la edad pediátrica, así como nuevas preguntas de investigación ya que son necesarios más estudios para determinar el impacto pronóstico de las intervenciones para evitar el sobrepeso y la obesidad en niños que con LLA, con dicha intervención mejoraremos la calidad de vida y sobrevida de los pacientes.

CRONOGRAMA

	INICIO	TERMINO
REVISIÓN DE EXPEDIENTES	OCTUBRE 2014	ENERO 2015
ENTREGA DE RESULTADOS		ENERO 2015
ANÁLISIS DE RESULTADOS	MARZO 2015	MAYO 2015
ESCRIBIR DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	MAYO 2015	JUNIO 2015
PRESENTACIÓN DEL ESCRITO FINAL		JUNIO 2015
PRESENTACIÓN CONGRESO NACIONAL ENDOCRINOLOGÍA		AGOSTO 2015
ESCRIBIR ARTICULO	MAYO 2015	NOVIEMBRE 2015

REFERENCIAS

1. Lobstein T, Baur L, Uauy R, IASO International Obesity Task Force. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity Review*, 2004;5:4–104.
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. (www.who.int)
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*, 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*; 2007; 120: 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*, 2007; 120: 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. *Journal of Pediatrics*, 1998; 132: 204–210.
9. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli A, Goulding A, Goran MI, Dietz WH. Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 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. (www.who.int).

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. Fetal and Infant Origins of Adult Disease. London: British Medical Journal Books, 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? *Diabetic Medicine*, 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. *British Medical Journal*, 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 Ealth and disease. *New England Journal Medicine*, 2008; 359: 61- 73.
20. Walley AJ, Asher JE, Froguel P. The genetic contribution to non-syndromic human obesity. *Nature Reviews Genetics*; 2009; 10: 431-442.
21. Williams RC, Long, JC, Hanson RL, Sievers ML, Knowler WC. Individual estimates of European genetic admixture associated with lower body-mass index, plasma glucose, and prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians. *American Journal of Human Genetics*, 2000; 66; 577-578.
22. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *American Journal Clinic and Nutrition*, 2008; 87; 398–404.
23. Gortmaker SL, Swinburn BA, Levy D. Changing the future of obesity: science, policy, and action. *The Lancet*, 2011; 378; 838–847.

24. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 2010; 303: 235–241.
25. Bottcher Y, Korner A, Kovacs P, Kiess W. Obesity genes: implication in childhood obesity. *Pediatrics and Child Health*, 2011; 22:31-36.
26. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *European Journal of Cancer Care*, 2005; 14:53-62.
27. Dalmaso P, Pastore G, Zuccolo L, Maule MM, Pearce N, Merletti F, 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.
28. Pui CH, Robison LL. Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*, 2008; 371:1030-1043.
29. 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, Robison LL. Childhood Cancer Survivor Study: Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *New England Journal Medicine*, 2006; 355:1572-82.
30. 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; 93:1161-1168.
31. Hutter JJ. Childhood Leukemia. *Pediatrics in Review*, 2010; 31: 234-241.
32. 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 Oncology Group, 2003; 101:3809-3817.
33. Smith MA, Seibel NL, Altekruse 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2010; 28: 2625-2634.
34. Lughetti L, Bruzzi P, Predieri B, Paolucci P. Obesity in patients with acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Italian Journal of Pediatrics*, 2012; 38; 1-11.

35. Zee P, Chen CH. Prevalence of obesity in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *American Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 1986; 8: 294-299.
36. Odame I, Reilly JJ, Gibson BES, Donaldson MDC. Patterns of obesity in boys and girls after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child*, 1994; 71:147-149.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Razzouk BI, Rose SR, Hongeng S, Wallace D, Zacher M. Obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2007; 25(10): 1183-1189.
42. Sainsbury CPQ, Newcombe RG, Hughes IA. Weight gain and height velocity during prolonged first remission from ALL. *Arch Dis Child*, 1985; 60: 832-836
43. Brouwer CAJ, Gietema JA, Kamps WA, de Vries EGE, Postma A: Changes in body composition after childhood cancer treatment: impact on future health status- a review. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2007; 63: 32-46.
44. Jansen H, Postma A, Stolk RP, Kamps WA. Acute lymphoblastic leukemia and obesity: increased energy intake or decreased physical activity? *Support Care Cancer*, 2009; 17: 103-106

45. Halton JM, Atkinson SA, Barr RD. Growth and body composition in response to chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer*, 1998; 11:81-84.
46. Craig F, Leiper AD, Stanhope R, Brain C, Meller ST, Nussey SS. Sexually dimorphic and radiation dose dependent effect of cranial irradiation on body mass index. *Arch Dis Child*, 1999; 81: 500-504.
47. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Yasui Y, Fears T, Stovall M, Vik TA, Inskip PD, Robison LL, Childhood Cancer Survivor Study: Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*, 2003; 21:1359-1365.
48. Murphy AJ, Wells JCK, Williams JE, Fewtrell MS, Davies PS, Webb DK: Body composition in children in remission from acute lymphoblastic leukemia. *Am J Clin Nutr*, 2006; 83:70-74.
49. Vaisman N, Stallings VA, Chan H, Weitzman SS, Clarke R, Pencharz PB. Effect of chemotherapy on the energy and protein metabolism of children near the end of treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Am J Clin Nut*, 1993; 57:679-84.
50. Birkebaek NH, Clausen N. Height and weight pattern up to 20 years after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child*, 1998; 79:161-164
51. Ventham J, Reilly JJ, Dinaldson MDC, Gibson BES. Pattern and timing of weight gain in Scottish children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Proceedings of the Nutrition Society*, 1998; 57:334.
52. Garmey EG, Liu Q, Sklar CA, Meacham LR, Mertens AC, Stovall MA, Yasui Y, Robinson LL, Oeffinger KC. Longitudinal changes in obesity and body mass index among adults survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*, 2008; 26:4639-4645.
53. Razzouk BI, Rose RS, Hongeng S, Wallace D, Smeltzer MP, Zacher M, Pui CH, Hudson MM. Obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *J Clin Oncol*, 2007; 25:11833-1187.
54. Breene RAL, Williams RM, Hartle J, Gattens M, Acerini CL, Murray MJ. Auxological changes in UK survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated without cranial irradiation. *Br J Cancer*, 2011; 104:746-747.

55. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Adiposity in childhood cancer survivors: insights into obesity physiopathology. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2009; 53: 190-200.
56. Talvensaaari KK, Lanning M, Tapanainen P, Knip M. Long-term survivors of childhood cancer have an increased risk of manifesting the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81: 3051-3055.
57. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, O'Leary M, Dengel DR, Lee JM, Youngren NM, Glasser SP, Baker KS. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006, 107:1303-12.
58. Davies JH, Evans BA, Jones E, Evans WD, Jenney ME, Gregory JM. Osteopenia, excess adiposity and hyperleptinaemia during 2 years of treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia without cranial irradiation. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004; 60: 358-65.
59. Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, Gaynon PS, La MK, Johnston K, Erdmann GR, Gold S, Heerema NA, Hutchinson RJ, Provisor AJ, Trigg ME. 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*, 2003; 101: 3809-3817.
60. Reilly JJ, Brougham M, Montgomery C, Richardson F, Kelly A, Gibson BE. Effect of glucocorticoid therapy on energy intake in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86:3742-3745.
61. van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM, Hahlen K, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density, body composition, and height in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Med Pediatr Oncol*, 2000; 35:415-20.
62. van Beek RD, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hakvoort-Cammel FG, van der Sluis IM, Krenning EP, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. No difference between prednisolone and dexamethasone treatment in bone mineral density and growth in long term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 2006; 46:88-93.
63. Williams SM, Goulding A. Patterns of growth associated with the timing of adiposity rebound. *Obesity*, 2008; 17:335-341.
64. Dorosty AR, Emmett PM, Cowin IS, Reilly JJ. Factors associated with early adiposity rebound. *Pediatrics*, 2000; 105:1115-1118.

65. Lusting RH. The neuroendocrinology of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001; 30:765-785.
66. Elmquist JK, Flier JS. The fat brain axis enters a new dimension. *Science*, 2004; 304: 63-64.
67. Bray GA, York DA. Leptin and clinical medicine: a new piece in the puzzle of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82: 2771-2776.
68. Wallace AM, Tucker P, Williams DM, Hughes IA, Ahmed SF. Short-term effects of prednisolone and dexamethasone on circulating concentrations of leptin and sex hormone-binding globulin in children being treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Endocrinol*, 2003; 58:770-776.
69. Karaman S, Ercan O, Yildiz I, Bolayirli M, Celkan T, Apak H, Ozkan A, Onal H, Canbolat A. Late effects of childhood ALL treatment on body mass index and serum leptin levels. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2010; 23(7): 669-674.
70. Bulow B, Link K, Ahren B, Wilsson AS, Erfwth EM. Survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia, with radiation-induced GH deficiency, exhibit hyperleptinaemia and impaired insulin sensitivity, unaffected by 12 months of GH treatment. *Clin Endocrinol*; 2004, 61: 683-691.
71. Ross JA, Oeffinger KO, Davies SM, Mertens AC, Langer EK, Kiffmeyer WR, Sklar CA, Stovall M, Yasui Y, Robison LL. Genetic variation in the leptin receptor gene and obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*, 2004; 22: 3558-3562.
72. Olsen LW, Baker JL, Holst C, Sørensen TIA. Birth cohort effect on the obesity epidemic in Denmark. *Epidemiology*, 2006; 17: 292–295.
73. Oken E, Gillman MW. Fetal origins of obesity. *Obes Res*, 2003; 11: 496–506.
74. Lawlor DA, Chaturvedi N. Treatment and prevention of obesity-are there critical periods for intervention? *Int J Epidemiol*, 2006; 35:3–9.
75. Weng SF, Redsell SA, Swift JA, Yang M, Glazebrook CP. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Arch Dis Child*, 2012; 97:1019–1026.
76. Brisbois TD, Farmer A, McCargar LG. Early markers of adult obesity: a review. *Obesity reviews*, 2012; 13(4):347-67.

77. Rugholm S, Baker JL, Olsen LW, Schack-Nielsen L, Bua J, Sørensen TIA. Stability of the association between birth weight and childhood overweight during the development of the obesity epidemic. *Obes Res*, 2005; 13: 2187–2194.
78. Lawlor DA, Smith GD, O’Callaghan M, Alati R, Mamun AA, Williams GM et al. Epidemiologic evidence for the fetal over nutrition hypothesis: findings from the mater-university study of pregnancy and its outcomes. *Am J Epidemiol*, 2007; 165: 418–424.
79. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes*, 2000; 49: 2208–2211.
80. Fetita LS, Sobngwi E, Serradas P, Calvo F, Gautier JF. Consequences of fetal exposure to maternal diabetes in offspring. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91: 3718–3724.
81. Catalano PM. Obesity and pregnancy—the propagation of a viscous cycle? *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88: 3505–3506.
82. Oken E, Taveras EM, Kleinman KP, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Gestational weight gain and child adiposity at age 3 years. *Am J Obstet Gynecol*, 2007; 196: 322–328.
83. Li C, Goran MI, Kaur H, Nollen N, Ahluwalia JS. Developmental trajectories of overweight during childhood: role of early life factors. *Obesity*, 2007; 15: 760–771.
84. Wrotniak BH, Shults J, Butts S, Stettler N. Gestational weight gain and risk of overweight in the offspring at age 7 y in a multicenter, multiethnic cohort study. *Am J Clin Nutr*, 2008; 87: 1818–1824.
85. Committee on the Impact of Pregnancy Weight on Maternal and Child Health. Board on Children, Youth and Families Division of Behavioral and Social Sciences and Education and Food and Nutrition Board Institute of Medicine. *Influence of Pregnancy Weight on Maternal and Child Health: Workshop Report*. National Research Council and Institute of Medicine. National Academies Press: Washington, DC, 2007.
86. Gardner DS, Hosking J, Metcalf BS, et al. Contribution of early weight gain to childhood overweight and metabolic health: a longitudinal study (EarlyBird 36). *Pediatrics*, 2009;123: 67–73.

87. Anzman SL, Rollins BY, Birch LL. Parental influence on children's early eating environments and obesity risk: implications for prevention. *Int J Obes*, 2010; 34:1116–1124.
88. Grummer-Strawn LM, Mei ZG. Does breastfeeding protect against pediatric overweight? Analysis of longitudinal data from the Centers for Disease Control and Prevention Pediatric Nutrition Surveillance System. *Pediatrics*, 2004; 113: 81–86.
89. Rasmussena KM, Catalanob PM, Yaktinec AL. New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2009;21(6): 521-6.
90. Zachau-Christiansen B, Ross EM. *Babies: Human Development During the First Year*. JWArrowsmith Ltd: Bristol, 1975.
91. Schack-Nielsen L, Michaelsen KF, Gamborg M, Mortensen EL, Sørensen TIA. Gestational weight gain in relation to offspring body mass index and obesity from infancy through adulthood. *International Journal of Obesity*, 2010; 34(1): 67-74.
92. Hawkins SS, Cole TJ, Law C, et al. An ecological systems approach to examining risk factors for early childhood overweight: findings from the UK Millennium Cohort Study. *J Epidemiol Community Health*, 2009; 63:147–155.
93. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, et al. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *Br Med J (Clinical Research Edition)*, 2005; 330:1357–1359.
94. Rooney BL, Mathiason MA, Schauburger CW. Predictors of Obesity in Childhood, Adolescence, and Adulthood in a Birth Cohort. *Matern Child Health J*, 2010; 7:7.
95. Parsons TJ, Power C, Logan S, et al. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999; 23(8): 1–107.
96. Lenard NR, Berthoud HR. Central and peripheral regulation of food intake and physical activity: pathways and genes. *Obesity*, 2008;16:11–22.
97. WHO Guidelines; World Health Organization. Optimal feeding of low birthweight infants in low-and middle-income countries. Guidelines on 2011. Publications of the World Health Organization (www.who.int). 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland.

98. Hong J, Shi J, Qi L, et al. Genetic susceptibility, birth weight and obesity risk in young Chinese. *Int J Obes*, 2013; 37, 673-677.
99. Ye R, Pei L, Ren A, et al. Birth weight, maternal body mass index, and early childhood growth: a prospective birth cohort study in China. *J Epidemiol*, 2010; 20:421–428.
100. Dubois L, Girard M. Early determinants of overweight at 4.5 years in a mpopulation-based longitudinal study. *Int J Obes*, 2006;30:610–617.
101. Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2004; 28:1247–1256.
102. Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H. Duration of breastfeeding and risk of overweight in childhood: a prospective birth cohort study from Germany. *Int J Obes*, 2006;30:1281–1287.
103. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thickness to lipid in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr*, 1999; 69:308-317.
104. Lee L, Arrington RS. Metabolic Syndrome. *Pediatrics in review*, 2012; 33: 459-468.
105. Kavey REW, Allada V, Daniels ST, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, Parekh RS, Steinberger J. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation*, 2006; 114: 2710-2738.
106. Oeffinger KC, Buchanan GR, Eshelman DA, Denke MA, Andrews TC, Germak JA, Tomlinson GE, Snell LE, Foster BM. Cardiovascular risk factors in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2001; 23: 424-430.
107. Chow EJ, Pihoker C, Hunt K, Wilkinson K, Friedman DL. Obesity and hypertension among children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 2007; 110: 2313-2320

108. Butturini AM, Dorey FJ, Lange BJ, Henry DW, Gaynon PS, Fu C, Franklin J, Siegel SE, Seibel NL, Rogers PC, Sather H, Trigg M, Bleyer WA, Carroll WL. Obesity and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 2063-2069.
109. Rogers PC, Meacham LR, Oeffinger KC, Henry DW, Lange BJ: Obesity in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer*, 2005; 45(7): 881-891.
110. Reilly JJ, Ventham JC. Risk factors for excess weight gain in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000; 24:1537-1541.
111. Mayer EI, Reuter M, Dopfer RE, Ranke MB. Energy expenditure, energy intake and prevalence of obesity after therapy for acute lymphoblastic leukemia during childhood. *Horm Res*, 2000; 53:193-199.
112. WHO Programms; World Health Organization. 10 facts on breastfeeding 2014. Breastfeeding: Maternal, newborn, child and adolescent health. Publications of the World Health Organization (www.who.int). 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland.