



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL TELETON DE ONCOLOGIA**

**“SOBREPESO Y OBESIDAD ASOCIADO A ENFERMEDAD MÍNIMA  
RESIDUAL POSITIVA AL FINAL DE LA INDUCCIÓN EN PACIENTES  
CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL HOSPITAL INFANTIL  
TELETÓN DE ONCOLOGÍA”**

**TESIS  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN  
ONCOLOGIA PEDIATRICA**

**PRESENTA:  
DRA. ALEJANDRA ANTONIA GAMBOA CHAVEZ**

A handwritten signature in black ink, appearing to be "María del Pilar Cubría Juárez".

**Asesor de Tesis  
Dra. María del Pilar Cubría Juárez**



**Querétaro 2018**



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.

## Dedicatorias

A mis padres, porque creyeron en mí y porque me sacaron adelante, dándome ejemplos dignos de superación y entrega, porque en gran parte gracias a ustedes, hoy puedo ver alcanzada mi meta, ya que siempre estuvieron impulsándome en los momentos más difíciles de mi carrera, y porque el orgullo que sienten por mí, fue lo que me hizo ir hasta el final. Va por ustedes, por lo que valen, porque admiro su fortaleza y por lo que han hecho de mí.

A Emiliano te amo eres y serás mi primer gran amor.

A mi hermana por estar molestando todo el tiempo, te quiero mucho china!  
Roberto gracias por haber fomentado en mí el deseo de superación y el anhelo de triunfo en la vida.

Mil palabras no bastarían para agradecerles su apoyo, su comprensión y sus consejos en los momentos difíciles.

## INDICE

1. Introducción.....	4
2. Marco Teórico.....	5
3. Definición de problema.....	15
4. Justificación.....	15
5. Hipótesis.....	16
6. Material y método .....	16
7. Variables.....	17
8. Resultados.....	20
9. Discusión.....	24
10. Conclusiones.....	26
11. Referencias bibliográficas.....	27

## INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda, es el cáncer más frecuente en la niñez, representa el 25% de los diagnósticos de cáncer en menores de 15 años, con una incidencia anual de 30 a 41 casos por millón.

Cada año, en Estados Unidos, se diagnostican de 2,500 a 3,500 nuevos casos de leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos, con incidencia de 2.8 casos por cada 100,000 habitantes, existiendo un aumento gradual de su incidencia en los últimos 25 años.

El estado nutricional tiene gran relevancia en los pacientes pediátricos con cáncer, debido a que tanto la obesidad como la desnutrición son consideradas factores de mal pronóstico. El aumento de la obesidad infantil en la última década ha sido significativo. El sobrepeso y la obesidad se ubican en el quinto lugar mundial como riesgo para mortalidad.

Se ha observado que el incremento de la obesidad relacionada con los pacientes que tienen cáncer, en el caso específico aquellos que tienen leucemia.

El presente estudio pretende describir la relación entre la obesidad y el sobrepeso en niños que son diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda, a los cuales se les realiza enfermedad mínima residual (EMR), y averiguar si se podrían considerar como factor de riesgo a que la EMR, sea positiva. Recordar que la importancia clínica de la cuantificación de la EMR ya que ha sido ampliamente documentada en la literatura científica internacional demostrando una correlación significativa entre la positividad de EMR y el riesgo de recaída.

## MARCO TEÓRICO

El nombre de “cáncer” lo recibe de Hipócrates (460 – 370 A.C), por la palabra griega *karkinos* que significa cangrejo. Hipócrates fue el primer en establecer la diferencia entre los tumores benignos y malignos. La palabra leucemia (*Leukämie*) significa “sangre blanca” (del griego leuco = blanco y emia, sangre λευκός: “blanca” y emia, αἷμα: “sangre”) o Weisses Blut, término que fue propuesto por Rudolf Virchow (1821-1902) en 1846. <sup>(1)</sup>

El término “leucemia” fue acuñado por Rudolph Virchow, el renombrado patólogo alemán en 1856. Pionero en el uso del microscopio óptico en el campo de la patología. Virchow fue el primero en descubrir el anormal exceso de glóbulos blancos en pacientes con el síndrome descrito por Velpau y Beneth. Virchow no estaba seguro de la causa que producía el exceso de glóbulos blancos, por lo que decidió terminar el término puramente descriptivo de “leucemia” para darle nombre a esa patología. <sup>(2)</sup>

La LLA es el cáncer que se diagnostica con más frecuencia en los niños y representa aproximadamente 25% de los diagnósticos de cáncer en los niños menores de 15 años. En los Estados Unidos, la LLA se presenta con una tasa anual de aproximadamente 41 casos por millón de personas de 0 a 14 años y de aproximadamente 17 casos por millón de personas de 15 a 19 años. En los Estados Unidos, cada año se diagnostican con LLA alrededor de 3100 niños y adolescentes menores de 20 años. <sup>(3)</sup>

En América Latina la incidencia de la LLA es mayor a la reportada en otras partes del mundo, con tasas de hasta 120 pacientes por millón por año, por lo que existen argumentos que hacen sospechar que los pacientes con LLA en esta región, podrían tener algunas variaciones biológicas con respecto a otros lugares del mundo. <sup>(4)</sup>

La incidencia de LLA parece ser más alta en niños hispanos (43 casos por millón). La incidencia es mucho mayor en niños blancos que en niños negros: se observa una incidencia de LLA 3 veces más alta en niños blancos que en niños negros de 2 a 3 años. <sup>(3)</sup>

El cáncer infantil entre las edades de 4 a 15 años representa la segunda causa de mortalidad en México. <sup>(5)</sup>

En México aproximadamente cada año 7 000 niños adquieren la enfermedad y sólo 1 500 cuentan con seguridad social, dichos casos incidentes, sumados a los prevalentes, hacen que anualmente cerca de 18 000 niños y adolescentes requieren atención oncológica, de los cuales 10 000 corresponden a la población sin seguridad social, por lo cual no existe una base de datos fidedigna que lleve el control de estos pacientes. <sup>(6)</sup>

Como en toda enfermedad neoplásica, la secuencia de acontecimientos que derivan en la transformación maligna de una célula es multifactorial. En el caso de la LLA, estos eventos se producen durante el desarrollo de la estirpe linfóide. Estos precursores linfóides presentan una alta tasa de proliferación y de reordenamientos genéticos; características que favorecen la aparición de mutaciones espontáneas y de otras alteraciones citogenéticas que facilitan la transformación maligna. En más del 75% de las LLA de pacientes pediátricos, se pueden detectar anomalías genéticas primarias. Los modelos experimentales nos han permitido conocer que, para que se desarrolle una leucemia, son necesarias varias alteraciones genéticas. Los factores genéticos tienen un papel cada vez más importante en la etiología de las leucemias agudas <sup>(7)</sup>

Esta afirmación está basada en:

- 1) Casos múltiples de leucemia reportados dentro de la familia. El riesgo es 2-4 veces mayor si existe un hermano con LLA (en gemelos monocigóticos el riesgo es mayor durante la infancia; y existe una posibilidad del 25% de desarrollar leucemia antes de los 7 años de vida); grupos dentro de la misma generación y varias generaciones. <sup>(9)</sup>
- 2) Determinadas enfermedades genéticas cursan con mayor incidencia, tanto numérica como estructural. Entre ellas destacan los síndromes de Down, Klinefelter, Bloom y de Fanconi. Por último, también se registra una mayor propensión a presentar una leucemia aguda en enfermedades que cursan con inmunodeficiencia, entre las que destacan la ataxia telangiectasia, el síndrome de Wiskott-Aldrich, la agammaglobulinemia y el síndrome de Schwachman. <sup>(9)</sup>

El proceso de la leucemogénesis no está aclarado por completo, en los últimos años se han efectuado grandes avances en el conocimiento de los mecanismos que determinan la transformación maligna de las células precursoras de la hematopoyesis. En lo que respecta en las leucemias agudas, el hallazgo de alteraciones cromosómicas específicas y las contribuciones de las técnicas de biología molecular han permitido descubrir que un mecanismo fundamental de la leucemogénesis es la alteración de los protooncogenes. Cuando existe una lesión de estos genes, se alteran el crecimiento y la diferenciación celular, lo que constituye la transformación neoplásica de una clona celular, en este caso de precursores inmaduros de la hematopoyesis. Son varios los mecanismos por los que se puede alterar la actividad de los protooncogenes y convertirlos en oncogenes. <sup>(11)</sup>

Otro mecanismo de leucemogénesis sería la alteración de los genes supresores o antioncogenes. En condiciones normales, estos genes regulan la actividad de los protooncogenes. Por tanto, ya sea por mutación, traslación u otros trastornos, la lesión de los genes supresores determinaría una actividad incontrolada de los protooncogenes, lo que se traduciría en la transformación neoplásica de una clona celular. El gen supresor

más conocido es el p53, cuyas alteraciones se han detectado en pacientes con leucemia aguda, leucemia mieloide crónica y leucemia linfocítica crónica, entre otras neoplasias. <sup>(12)</sup>

Entre los factores medioambientales que pueden facilitar el desarrollo de leucemia, destaca la exposición a las radiaciones ionizantes. El aumento de incidencia de leucemia entre los supervivientes de Hiroshima y Nagasaki se relacionó con la proximidad a la explosión. Existe controversia sobre si los campos electromagnéticos (teléfonos móviles, torres de alta tensión, etc.). La exposición a diferentes productos químicos, como el benceno. <sup>(8)</sup>

Se ha dado mucha importancia al papel de los virus en el estudio de la etiología de las leucemias. Esto es debido a que la mayoría de las LLA se producen en un periodo de la vida en el cual el sistema inmune está en desarrollo y podría ser más susceptible a los efectos oncogénicos de determinados agentes virales. Hasta el momento, el virus de Ebstein-Barr, en la LLA-L3, y los HTLV I y II, han sido los únicos con una clara asociación <sup>(8)</sup>

Por su morfología, las leucemias linfoblásticas agudas se clasifican según la FAB (que debe su nombre a que fue practicada por el consejo Franco-Americano-Británico en 1976), y hay tres subtipos:

- 1) LLA típica o LLA-L1: en 75% de los casos con células B y alteraciones citogenéticas t (9:22), t (4:11) y t (1:19).
- 2) LLA atípica o LLA-L2: en 20%, y puede estar representada por células T y alteraciones citogenéticas 14q11 o 7q34.
- 3) LLA parecida al linfoma de Burkitt o LLA-L3: con células B en 5% y células similares al linfoma de Burkitt que tiene t (8:14), t (8:22), t (2:8). <sup>(13)</sup>

Por Inmunofenotipo:

1) LLA de Linaje B: expresa los antígenos llamados CD19, HLA-DR, y/o CD10 (cALLa – antígeno de LLA común, a menudo correlacionado con pronóstico favorable). La LLA de linaje B tiene una tasa de supervivencia de 75% a 85% con tratamiento moderno. Hay tres tipos principales de células de linaje B reflejando el estadio de maduración de la célula B leucémica. Los antígenos e inmunoglobulinas (SIg para inmunoglobulina de superficie, Cylg para inmunoglobulina citoplasmática) están expresados en la superficie celular dependiendo del estadio de maduración/diferenciación celular. Los tres tipos principales de LLA de linaje B son:

- early pre-B, sin expresión de SIg o Cylg, pero suele expresar el antígeno CD10
- pre-B, expresan Cylg, y suele tener CD10
- B-cell, expresan SIg, y puede tener CD10 <sup>(14)</sup>

2) LLA de Células T: Expresan antígenos de superficie de células T; como lo son CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5 CD7 CD8. <sup>(14)</sup>

Se puede clasificar el perfil de expresión genética que provee una visión de las células leucémicas que no se limita solo a la patogénesis, sino que también aporta marcadores



diagnósticos y objetivos terapéuticos. La LLA puede ser clasificada genéticamente de acuerdo a:

Número modal de cromosomas

**Hiperdiploidía** - > 50 cromosomas por célula, index de ADN (ID) 1.16 o mayor

Asociado con menor edad (1 -10 años) Recuento medio leucocitario bajo <sup>(4)</sup>

Mayor sensibilidad a los antimetabolitos,

Suele mostrar sobre-expresión o mutaciones del FLT3

En general, mejor pronóstico con mayores tasas de supervivencia

**Hipodiploidía** - < 46 cromosomas por célula

Generalmente asociada con pobres resultados <sup>(4)</sup>

Factores pronósticos

Dentro de los factores pronósticos se encuentran la edad, los pacientes menores de un año y mayores de 10 años son considerados pacientes de alto riesgo, por lo que en estos grupos de edad es de consideración la ejecución de un tratamiento más agresivo con el fin de obtener resultados más favorables, los pacientes pediátricos en el grupo de edad entre 1 y 9 años tienen un mejor pronóstico. <sup>(13)</sup>

El sexo también es un factor pronóstico de consideración; las pacientes de sexo femenino tiene un mejor pronóstico que los pacientes de sexo masculino, esto se debe en parte a la aparición de recaídas testiculares que puede presentarse con un mayor riesgo de recaída, debido a factores que no se entienden completamente, se ha descrito que los pacientes pediátricos afro descendientes o los hispanos con diagnóstico de LLA tienen una tasa de curación más baja que los niños de otras razas. <sup>(13)</sup>

Los pacientes que presentan un recuento total de glóbulos blancos alto se clasifican como casos de alto riesgo y por lo general requieren un tratamiento más intensivo; ya que un recuento de 50,000 células/mm<sup>3</sup> es un punto de corte entre un mejor o peor pronóstico debido a la relación existente entre el número elevado de glóbulos blancos en sangre y otros factores pronósticos de alto riesgo, como las translocaciones cromosómicas. <sup>(13)</sup>

La determinación del inmunofenotipo de las células leucémicas permite identificar la línea celular afectada, estirpe T o B y constituye junto con la caracterización de anomalías cromosómicas los principales criterios predictores de respuesta al tratamiento. Los pacientes pediátricos con leucemia aguda de células pre-B o pre-B tempranas responden mejor al tratamiento que aquellos con leucemia de células T. <sup>(26)</sup>

La respuesta al tratamiento, cuantificado por la enfermedad mínima residual (EMR). En múltiples estudios se demostró que la ERM al final de la inducción es un importante factor pronóstico independiente del desenlace en los niños y los adolescentes con LLA de linaje B. Con estas técnicas, es posible detectar hasta un mínimo de una célula leucémica en 100 000 células normales y se puede detectar, de forma rutinaria, la ERM en un índice de 1 en 10 000 células y predecir que paciente tienen riesgo de recaída <sup>(26)</sup>

Las anomalías citogenéticas en LLA representan un amplio grupo de alteraciones que están asociadas por diversos mecanismos con el desarrollo de la proliferación celular descontrolada. Dentro de las más frecuentes encontramos la hipodiploidia cromosomas menores a 46, en particular este caso está relacionado con un mal pronóstico.

También se puede presentar la translocación entre los cromosomas 12 y 21 t(12;21), que es generalmente de buen pronóstico. La presencia de a translocaciones entre los cromosomas 9 y 22, o entre el 1 y el 19, tienen una tasa de curación baja; además los pacientes pediátricos con una translocación que afecta a los cromosomas 4 y 11 también tienen una menor tasa de resolución de la enfermedad.<sup>(27)</sup>

El grupo de las translocaciones cromosómicas que tienen importancia pronóstica pueden ser detectados en un número sustancial de casos de LLA pediátrica; incluyen la t(12;21) responsable de la fusión de gen TEL (ETV6) codificado en el cromosoma 12 al gen AML1 (CBFA2) codificado en el cromosoma 21 y se puede detectar entre el 20 y el 25% de los casos de LLA de células B precursoras, pero con rara incidencia en el subtipo de la leucemia de células T. Los pacientes con fusión TEL-AML1 tienen resultado clínico favorable.<sup>(27)</sup>

De la misma manera, el cromosoma Filadelfia (cromosoma Ph) producto de la t(9;22), está presente en aproximadamente el 4% de los casos de LLA pediátrica y confiere un mal pronóstico, especialmente cuando está asociada ya sea con un recuento alto de leucocitos totales o con una respuesta inicial lenta a la terapia.<sup>(27)</sup>

Otra translocación asociada con el desarrollo de LLA es la t(11;19) que se presenta en aproximadamente el 1% de los de LLA de precursores T o B. La translocación t(11;19) tiene un pronóstico desfavorable, sin embargo, es relativamente más favorable en los casos de LLA de células T que presentan esta translocación.<sup>(27)</sup>

### Principales factores asociados al pronóstico en leucemia Linfoblástica aguda

Factor pronóstico	Clasificación
<i>Edad</i>	Alto riesgo < 1 año > 10 años Riesgo Estandar Entre 1 y 9 años
<i>Sexo</i>	Sexo femenino: mejor pronóstico Sexo masculino: riesgo de recaídas testiculares
<i>Inmunofenotipo</i>	LLA pre-B o pre-B tempranas: mejor respuesta al tratamiento LLA de células T : pronóstico desfavorable
<i>Raza</i>	Afro descendientes o hispanos presentan una tasa de curación más baja que los niños de otras razas

Factor pronóstico	Clasificación
<i>Alteraciones citogenéticas</i>	
Hiperploidía	Cromosomas 4,6,10,14,17, 18, 21 y X
Hipodiploidía	
t(12;21) (p13; q22)	TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)
t(9;22)(q34;q11.2); Cromosoma Ph.	BCR-ABL1. Asociado con mal pronóstico
t(1;19)(q23; p13.3)	E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)
t(4; 11)	MLL-AF4. Asociado con mal pronóstico

Para el manejo quimioterapéutico de la leucemia linfoblástica aguda de células B se emplean combinaciones: aspariginasa, esteroides, ciclofosfamida, altas dosis de metotrexato, etopósido y citarabina. El tratamiento para el sistema nervioso central es un componente importante que consiste en administración de altas dosis de metotrexato y citarabina por vía sistémica e intratecal. <sup>(15)</sup>

El tratamiento de las leucemias linfoblásticas consiste:

1. Inducción de la remisión. En esta fase se pretende destruir la mayor parte de las células leucémicas y recuperar la hematopoyesis normal. Se prescriben medicamentos sin efectos mayores a la síntesis de ADN, como vincristina, prednisona y aspariginasa, sobre todo en niños, o antracíclicos como la doxorubicina. El objetivo de la primera fase del tratamiento (inducción de remisión) es inducir una remisión completa (RC). Esta fase suele durar cuatro semanas. En general, cerca de 98% de los pacientes recién diagnosticados con LLA de células B precursoras alcanzan la RC hacia el final de esta fase; los pacientes, lactantes o no, con LLA de células T o con recuentos leucocitarios altos en el momento de la presentación tienen tasas algo más bajas.

En los protocolos del Children's Oncology Group (COG), se administran tres fármacos para la inducción (Vincristina, corticoesteroides y Peg-asparaginasa) a pacientes de LLA de células B de riesgo estándar según el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) utilizan cuatro fármacos (Vincristina, corticoesteroides y Peg-asparaginasa más antraciclina) para la inducción de pacientes de LLA de células B y LLA de células T de riesgo alto según el NCI. Otros grupos utilizan cuatro fármacos para la inducción de todos los pacientes <sup>(16)</sup>

2. Tratamiento de Sistema Nervioso central. En el momento del diagnóstico, aproximadamente 3% de los pacientes tienen enfermedad en el sistema nervioso central (SNC3) (espécimen de líquido cefalorraquídeo, con  $\geq 5$  glóbulos blancos [GB]/ $\mu\text{l}$  con linfoblastos o parálisis de pares craneales). Sin embargo, a menos que se dirija una terapia específica al SNC, la mayoría de niños presentará con el tiempo leucemia manifiesta en el SNC ya sea que se detectaran o no linfoblastos en el líquido cefalorraquídeo en el momento del diagnóstico inicial. Por consiguiente, todos los niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) deben recibir una quimioterapia combinada sistémica junto con alguna forma de profilaxis del SNC. <sup>(16)</sup>

Todas estas modalidades terapéuticas tienen una función en el tratamiento y la prevención de la leucemia del SNC. La combinación de quimioterapia intratecal más quimioterapia sistémica dirigida al SNC es estándar; la radiación craneal se reserva para determinadas situaciones. Se utilizan los siguientes fármacos Metotrexate con Citarabina e hidrocortisona. Un objetivo principal de los protocolos clínicos actuales de LLA es administrar una terapia eficaz al SNC y, al mismo tiempo, reducir al mínimo los efectos tóxicos neurológicos y otros efectos tardíos. <sup>(16)</sup>

3. Tratamiento de consolidación o postremisión. Una vez se alcanza la remisión completa (RC), se administra tratamiento sistémico junto con la terapia dirigida al SNC. La intensidad de la quimioterapia posinducción varía considerablemente según la al grupo de riesgo, pero todos los pacientes reciben alguna forma de intensificación después de lograr la RC y antes de iniciar la terapia de mantenimiento. En esta fase el objetivo es destruir las células residuales que han superado la etapa previa. Aquí se administran altas dosis de metotrexato, con o sin 6-mercaptopurina, L-asparaginasa y Citarabina, o bien combinación de dexametasona, Vincristina, L-asparaginasa, doxorubicina, con o sin ciclofosfamida. <sup>(16)</sup>

4. Tratamiento de mantenimiento. Tiene como objetivo destruir las últimas células residuales leucémicas. Por razones aún no entendidas debe darse tratamiento a largo plazo; debido a que no se sabe el momento en que una enfermedad ha sido curada. Con la administración de medicamentos que intervienen en la síntesis de ADN, como mercaptopurina y metotrexato, se genera la mielosupresión. Estos fármacos son tolerados adecuadamente y se administran durante dos o tres años. <sup>(16)</sup>

## **ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL**

La remisión completa (RC) se define como la presencia de menos de 5% de blastos o células leucémicas a la observación morfológica por microscopía óptica, sin otra evidencia de compromiso por la enfermedad. El 97% de los pacientes con LLA alcanzan la RC luego de la fase de inducción. Sin embargo, en aproximadamente un 20% de los casos, el tratamiento fracasa. La principal causa de fracaso del tratamiento es la recaída de la enfermedad, que se define como la reaparición de la misma luego de alcanzada la RC y que ocurre debido a la persistencia y expansión de mínimas cantidades de células leucémicas residuales, indetectables por observación en la microscopía óptica, conocidas como enfermedad mínima residual (EMR). <sup>(17)</sup>

El término enfermedad mínima residual (EMR) se refiere a niveles bajos de enfermedad detectada en diversas situaciones clínicas. En cáncer, este concepto describe a las células anormales que puede haber aún en baja proporción: 1 célula maligna en 10,000 células

normales (0.01%), durante o tras finalizar la quimioterapia de inducción a la remisión. Al mismo tiempo el término se utiliza para referirse a un bajo grado de enfermedad potencialmente compatible con la recaída de un paciente que se encuentra en una remisión de largo plazo. La detección de EMR es de alto valor en el pronóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) <sup>(26)</sup>

La respuesta de la ERM discrimina el desenlace en subgrupos de pacientes definidos por edad, recuento leucocitario y anomalías citogenéticas. Los pacientes con índices más altos de ERM al final de la inducción tienen un pronóstico más precario que aquellos con índices más bajos o indetectables. Casi todos los grupos usan la ERM al final de la inducción como un factor que determina la intensidad de la terapia de pos-inducción; se asigna a los pacientes con índices más altos a tratamientos más intensivos. <sup>(6)</sup>

La evaluación morfológica de la leucemia residual en la sangre o la médula ósea es, a menudo, complicada y relativamente insensible. Tradicionalmente, se ha usado un punto de corte de 5% de blastocitos en la médula ósea (detectados con microscopio óptico) a fin de determinar el estado de la remisión. Esto corresponde a un índice de 1 en 20 células malignas. Si se desea detectar índices más bajos de células leucémicas, tanto en la sangre como en la médula, son necesarias técnicas especializadas, en las cuales se determinan los reordenamientos génicos singulares del receptor Inmunoglobulinas de las células T; los transcritos de fusión que se producen por translocaciones cromosómicas; o ensayos de Citometría de flujo, los cuales detectan los inmunofenotipos específicos de la leucemia. Con estas técnicas, es posible detectar hasta un mínimo de una célula leucémica en 100 000 células normales y se puede detectar, de forma rutinaria, la ERM en un índice de 1 en 10 000 células. <sup>(19)</sup>

En la década de los 90, distintos centros comenzaron a evaluar la respuesta al tratamiento con métodos de mayor sensibilidad y especificidad estudiando la EMR por técnicas de biología molecular. Estos estudios revelaron que la presencia de niveles mínimos de células leucémicas remanentes en etapas específicas del tratamiento provee información pronóstica muy importante. <sup>(18)</sup>

La importancia clínica de la cuantificación de la EMR ha sido ampliamente documentada en la literatura científica internacional demostrando una correlación significativa entre la persistencia de EMR y el riesgo de recaída. <sup>(17)</sup>

## OBESIDAD

Hoy en día, la obesidad es una enfermedad crónica que se está convirtiendo en un problema de salud. Se ha estudiado que la obesidad se ha asociado con una mayor incidencia de cáncer. <sup>(20)</sup>

La obesidad se define como un índice de masa corporal (IMC) equivalente a un percentil 95 para la edad y el sexo según las directrices de la Academia Americana de Pediatría. <sup>(20)</sup>

La obesidad es el resultado de un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético, consecuencia de dietas bajas en fibra, alta densidad energética, bebidas con alto contenido de glucosa y poca actividad física. Estos factores coexisten, primordialmente, en áreas urbanas, donde el estilo de vida y las actividades recreativas sedentarias crean las condiciones ideales para mantener la epidemia de obesidad. <sup>(21)</sup>

La prevalencia de la obesidad ha aumentado sustancialmente en comparación con el pasado, ahora es de alrededor del 15% entre niños y adolescentes en los Estados Unidos que presentan esta enfermedad; Por lo tanto, es un factor frecuentemente encontrado en oncología pediátrica. Los informes sobre la influencia de la obesidad en el resultado del tratamiento del cáncer y la toxicidad relacionada con el tratamiento son contradictorios, y existen pocos informes en cuanto a paciente pediátricos. <sup>(22)</sup>

En relación con el impacto pronóstico del exceso de peso corporal en la leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos, existen estudios diferentes que no encontraron diferencias en cuanto la recaída o en la supervivencia general de los pacientes pediátricos con LLA. En contraste, Butturini et al. Mostró que la obesidad en el diagnóstico puede predecir de forma independiente la probabilidad de recaída o cura en pacientes preadolescentes mayores de 10 años. <sup>(23)</sup>

En México, la prevalencia de obesidad en niños y adolescentes ha aumentado considerablemente.

“Los datos que arroja la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) en México, realizada en 2012, son que el problema de desnutrición ha ido disminuyendo en comparación con los resultados de estudios similares en años previos (1999 y 2006). Sin embargo, el panorama con respecto al sobrepeso y obesidad es totalmente distinto, la prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad en escolares, con los criterios de la OMS, fue de 34.4% (19.8 y 14.6%, respectivamente), lo que representa 5,664,870 escolares en sobrepeso u obesidad”. <sup>(24)</sup>

La obesidad está relacionada con mayor incidencia y mortalidad por diversos tipos de cáncer en adulto. Estudios previos en países desarrollados han demostrado que los niños y adultos obesos con leucemia presentan hasta un 30% más de riesgo de recaída que sus

similares no obesos. La obesidad en niños mayores de 10 años se asocia a un incremento en la recaída de la LLA de un 30 a un 50% ya un 35% más de propensión a sufrir un evento adverso grave inducido por medicamentos. <sup>(25)</sup>

Hay estudios en donde se observa que la obesidad en los pacientes pediátricos con LLA, se asocia con una pobre supervivencia libre de evento (EFS) al igual que con una enfermedad mínima residual (MRD) elevada o positiva en la médula ósea, siendo esta un indicador de pronóstico importante para recaída. <sup>(25)</sup>

**DEFINICION DEL PROBLEMA**

¿El sobrepeso y la obesidad son factores de importancia en el resultado de la EMR en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda, diagnosticados en Hospital Infantil Teletón de Oncología, en el periodo de 12 diciembre del 2013 a 31 de mayo del 2017?

**JUSTIFICACIÓN**

La leucemia es la enfermedad, la cual hasta hace algunos años era considerada una enfermedad fatal se ha transformado en una enfermedad con una posibilidad de curación cercana a 85-90%. Actualmente se espera que el 90% o más de los niños que la padecen sobrevivan libres de la enfermedad por 5 años o más y que la mayoría de ellos alcance la curación definitiva.

Se realiza este trabajo con la intención de averiguar si los pacientes pediátricos que presentan obesidad y sobrepeso al momento del diagnóstico de la enfermedad podrán presentar una EMR positiva y de ser positivo esto podría ser un factor de riesgo al inicio del tratamiento.



## **HIPOTESIS**

¿Si la obesidad o el sobrepeso al diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda, se asocia con Enfermedad mínima residual (EMR) positiva en la médula ósea, al término de la Inducción a la remisión?

## **OBJETIVOS**

1. Evaluar el efecto de la obesidad en el momento del diagnóstico sobre el resultado de la leucemia linfoblástica aguda pediátrica.
2. Evaluar el efecto del sobrepeso en el momento del diagnóstico sobre el resultado de la leucemia linfoblástica aguda pediátrica.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **Población en estudio**

Todos los pacientes que fueron diagnosticados con aspirado de médula ósea en el Hospital Infantil Teletón de Oncología, en el periodo de 12 diciembre del 2013 a 31 de mayo del 2017.

### **Tipo de estudio**

Retrospectivo,

### **Criterios de inclusión**

Pacientes que fueron diagnosticados con LLA utilizando muestras de aspirado de médula ósea en el Hospital Infantil Teletón de Oncología, en el periodo de 12 diciembre del 2013 a 31 de mayo del 2017.

### **Criterios de exclusión**

1. Traslados de otras unidades de salud
2. Abandono de tratamiento.
3. Fallecimiento por causa ajena a la Leucemia Linfoblástica Aguda o sus complicaciones.
4. Pacientes con Leucemia linfoblástica de linaje T
4. Expediente incompleto.

### **Selección y tamaño de la muestra**

Se utilizará a todo el universo como muestra, limitado por tiempo.

### VARIABLES

<b>SOBREPESO</b>	<p>En el caso de los niños menores de 5 años: -Es el peso para la estatura con más de dos desviaciones típicas por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS.</p> <p>En el caso de los niños de 5 a 19 años: -Es el IMC para la edad con más de una desviación típica por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS.</p>
<b>INMUNOFENOTIPO</b>	Determinar células B o T.
<b>SEXO</b>	Se categorizará en masculino o femenino
<b>EDAD</b>	Se considerará la edad en años cumplidos al momento del diagnóstico según consta en el expediente
<b>CLASIFICACIÓN DE GRUPOS DE RIESGO AL FINAL DE LA INDUCCIÓN (DÍA 32) BASADOS EN PROTOCOLO DANA- FARBER</b>	<p><b>Riesgo estándar (RS):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad mínima residual (EMR) &lt; 0.001 por PCR ó EMR &lt; 0.1 % por citometría de flujo en médula ósea al final de la inducción a la remisión el paciente debe continuar con protocolo para RS.</li> <li>• Pacientes de RS con EMR por PCR <math>\geq 0.001</math> ó EMR por citometría de flujo <math>\geq 0.1\%</math> (10x1-3) al final de inducción debe ser re- clasificado como muy alto riesgo.</li> </ul> <p><b>Alto riesgo (AR):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad mínima residual (EMR) &lt; 0.001 por PCR ó EMR &lt; 0.1 % por citometría de flujo en médula ósea al final de la inducción a la remisión el paciente debe continuar con protocolo para AR.</li> <li>• Pacientes de AR con EMR por PCR <math>\geq 0.001</math> ó EMR por citometría de flujo <math>\geq 0.1\%</math> al final de inducción debe ser re- clasificado como muy alto riesgo.</li> </ul> <p><b>Muy Alto riesgo (MAR):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad : 1 a 18 años</li> <li>• Anormalidades cromosómica: Presencia de gen MLL (como la translocación t(4:11) por cariotipo o por FISH)</li> <li>• Presencia de hipodiploidia &lt; 44</li> </ul>

	<p>cromosomas por cariotipo o por FISH</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los pacientes con t (9:22) y los pacientes menores de 1 año se excluyen de este protocolo</li> </ul>
<b>RIESGO AL DIAGNOSTICO</b>	<p><b>Riesgo estándar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad de 1 año a &lt; 10 años</li> <li>• Cuenta leucocitaria &lt; 50.000/mm<sup>3</sup> al diagnóstico</li> <li>• SNC 0: SIN evidencia de leucemia (blastos) en el LCR por citomorfología. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Paciente con SNC 2 al diagnóstico pero que al día 18 sea negativo continua en riesgo estándar, si al día 18 continua positivo se re-clasifica a Alto riesgo.</li> </ul> </li> <li>• Inmunofenotipo B</li> <li>• Anormalidades cromosómica: Ausencia de t (9:22), gen MLL y hipodiploidia &lt; 44 cromosomas determinado por Cariotipo, PCR o FISH.</li> </ul> <p><b>Alto riesgo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad de 10 a &lt;18 años</li> <li>• Cuenta leucocitaria ≥ 50.000 /mm<sup>3</sup> al diagnóstico</li> <li>• SNC Con Evidencia de leucemia por morfología <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacientes con SNC 3 al diagnóstico ó Punción lumbar traumática con blastos identificables.</li> <li>○ Paciente con SNC 2 al día 18.</li> <li>○ Evidencia clínica, parálisis del nervio craneal al diagnóstico.</li> </ul> </li> <li>• Inmunofenotipo T</li> <li>• Anormalidades cromosómica: t (1:19) y ausencia de Ausencia de t (9:22), gen MLL y hipodiploidia &lt; 44 cromosomas determinado por Cariotipo, PCR o FISH.</li> </ul>
<b>INDICE DE MASA CORPORAL</b>	<p>Es una razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo. Se determinara de la siguiente manera:</p>

	Bajo peso (IMC <18,5) Rango normal (IMC = 18,5-24,99) Sobrepeso (IMC = 25-29,99) Obesidad (IMC ≥30)
<b>ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL</b>	Se realizara al final de la inducción en el día 32 y se determinara con citometria de flujo. Se calificara como <b>Positivo</b> : Mayor a 0.01% de blastos o menos de 1 blasto en 10 000 células. Y como <b>Negativo</b> : Menor a 0.01% de blastos o menos de 1 blasto en 10 000 células.

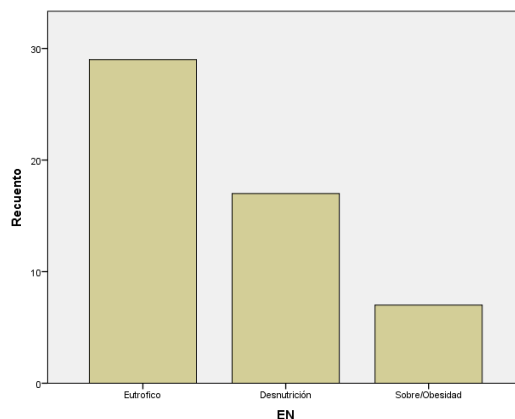
## ANALISIS ESTADISTICO

### RESULTADOS

En el presente estudio de investigación se incluyeron un total de 53 participantes (Tabla 1. Características de la población); 48 meses fue la mediana de edad, con predominio del género femenino (62.3%). Se evaluó el estado nutricional de los participantes, encontrándose en su mayoría eutróficos (54.7%), el resto presento alguna alteración nutricional (Figura 1). Se evaluó al momento de diagnóstico y posterior a la inducción el riesgo para desarrollar enfermedad mínima residual, los pacientes fueron clasificados en tres categorías, riesgo estándar, alto riesgo y muy alto riesgo (véase tabla 1). Todos los pacientes contaron con un inmunofenotipo B, solamente un participante presente B-T.

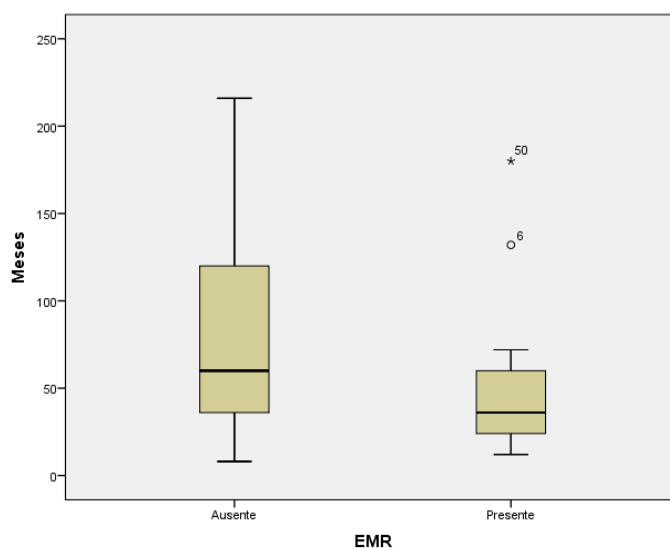
**Tabla 1. Características de la población, N = 53**

Edad (meses), mediana (RIQ)	48 (78)
Género (Mujeres), n (%)	33 (62.3)
Estado nutricional	
Eutrófico	29 (54.7)
Desnutrición aguda	17 (32.1)
Sobrepeso/Obesidad	7 (13.2)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ), mediana (RIQ)	16 (3.45)
Riesgo al Diagnóstico	
Riesgo estándar	24 (45.3)
Alta riesgo	19 (35.8)
Muy alto riesgo	10 (18.9)
Riesgo al final de la inducción.	
Riesgo estándar	18 (34)
Alta riesgo	18 (34)
Muy alto riesgo	17 (32.1)
Enfermedad mínima residual, n (%)	12 (22.6)
RIQ, rango intercuartile	



**Figura 1. Gráfico de barras, Evaluación nutricional participantes.**

Al comparar a los pacientes con y sin EMR residual encontramos lo siguiente (véase tabla 2): La mediana de edad en meses fue menor en el grupo con EMR (36 versus 60) sin presentar una diferencia estadísticamente significativa (Figura 2), la distribución del género femenino fue similar (65.9% versus 50%). El IMC no presentó diferencias entre las dos poblaciones, sin embargo, la clasificación basada en el estado nutricional sí, con un predominio de pacientes con sobrepeso/obesidad en el grupo con EMR (valor de  $p = 0.002$ ). La estratificación de riesgo al diagnóstico fue similar entre las EMR presente y ausente, sin embargo, esta presentó diferencias estadísticamente significativas al re-estratificar posterior a la inducción del tratamiento (valor de  $p = <0.001$ ).



**Figura 2. Cajas y bigotes, EMR y su relación con la edad (meses)**

**Tabla 2. Enfermedad mínimo residual (EMR)**

Variables	EMR ausente n = 41	EMR presente n = 12	Valor de p
Edad (meses), mediana (RIQ)	60 (84)	36 (42)	0.089 <sup>¥</sup>
Genero (Mujeres), n (%)	27 (65.9)	5 (50)	0.319*
Estado nutricional			0.002*
Eutrófico	23 (56.1)	6 (50)	
Desnutrición aguda	16 (30)	1 (8.3)	
Sobrepeso/Obesidad	2 (4.9)	5 (41.7)	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	16 (3.65)	16.5 (4.02)	0.490 <sup>¥</sup>
Riesgo al Diagnóstico			0.639*
Riesgo estándar	18 (43.9)	6 (50)	
Alta riesgo	16 (39.0)	3 (25)	
Muy alto riesgo	7 (17.1)	3 (25)	
Riesgo al final de la inducción.			< 0.001*
Riesgo estándar	18 (43.9)	0 (0)	
Alta riesgo	16 (39)	2 (16.7)	
Muy alto riesgo	7 (17.1)	10 (83.3)	

\* Valor de p obtenido a través de la prueba de chi cuadrada sin corrección de Yates.

¥ Valor de p obtenido a través de la prueba de U the Mann Whitney para muestras no paramétricas independientes.

Al evaluar los factores de riesgo con un modelo de regresión logística encontramos lo siguiente (véase tabla 3): En el análisis univariado solamente dos variables resultaron estadísticamente significativas, el sobrepeso/obesidad con un OR de 9.58 (IC95% 1.47 - 62.17, valor de p 0.017) y la clasificación de muy alto riesgo al final de la inducción, OR 24.2 (IC95% 4.33 - 135.9, valor de p < 0.001), el resto de variables no presentaron una asociación con la EMR. Al analizar estas dos variables en el análisis multivariado observamos una pérdida de la significancia estadística en sobrepeso/obesidad, la clasificación de muy alto riesgo al final de la inducción disminuyó su magnitud del efecto, pero persistió siendo estadísticamente significativa (OR 19.6, IC95% 3.02 - 121, valor de p < 0.001).

**Tabla 3. Análisis de regresión logística sobre enfermedad mínima residual**

Variables	Análisis univariado		
	OR	IC 95%	Valor de p
Edad (meses),	0.98	0.97 - 1.00	0.124
Genero (Mujeres)	1.92	0.52 - 7.09	0.324
Estado nutricional			
Eutrófico	0.78	0.21 - 2.83	0.709
Desnutrición aguda	0.23	0.02 - 2.18	0.205
Sobrepeso/Obesidad	9.58	1.47 - 62.17	0.017
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	1.05	0.86 - 1.28	0.602
Riesgo al Diagnóstico			
Riesgo estándar	-	-	-
Alta riesgo	0.56	0.12 - 2.62	0.464
Muy alto riesgo	1.28	0.24 - 6.61	0.763
Riesgo al final de la inducción.			
Riesgo estándar	-	-	-
Alta riesgo	0.31	0.065 - 1.61	0.165
Muy alto riesgo	24.2	4.33 - 135.95	< 0.001
Variables	*Análisis multivariado		
	OR	IC 95%	Valor de p
Sobrepeso/Obesidad	9.01	0.92 - 87.4	0.057
Riesgo al final de la inducción (Muy alto riesgo)	19.6	3.02 - 121	0.001

\* Valor de p del modelo (< 0.0001), prueba de Hosmer & Lemeshow valor de p 1.000,

Área bajo la curva 0.98, IC 95% 0.76 - 0.95.



## DISCUSION

En los pacientes con leucemia linfoblástica aguda es importante el tema de la nutrición desde el inicio del tratamiento, para lograr mejor tolerancia y reducir al máximo los efectos adversos que se reflejen en mejor supervivencia. La importancia de valorar oportunamente los factores pronósticos de una enfermedad como la leucemia linfoblástica aguda de la infancia es indudable, debido a que el cambio de régimen de tratamiento de riesgo habitual a alto influye decisivamente en el pronóstico. En este reporte se evaluó si el sobrepeso o la obesidad, de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda al momento del diagnóstico puede ser un factor desfavorable, ya sea por si solo o en conjunto con otros factores de riesgo, como la edad, género.

La obesidad en niños con leucemia linfoblástica aguda se ha descrito como un factor de mal pronóstico y de mayor riesgo de recaída. La fisiopatología de esta relación entre obesidad y la respuesta a la terapia aún no se ha dilucidado por completo. Los estudios exploraron cuestiones de las interacciones entre el huésped y la quimioterapia y las diferencias en la farmacodinamia de la quimioterapia en obesos vs individuos no obesos. Reporto que los niños obesos tienen un aumento de riesgo de daño hepático y pancreático asociado al tratamiento, siendo esto dos factores importantes de toxicidad por lo que limitan la dosis de la quimioterapia; y esto podría causar la disminución de la eficacia de la quimioterapia de inducción en este tipo de pacientes.

Los adipocitos representan un componente principal del microambiente de la médula ósea, llegando a ser particularmente prominente después de la quimioterapia de inducción. Se ha demostrado que las células de leucemia migran e integran dentro del tejido adiposo, aumentando así su exposición inmediata a las adipocinas; Además, la presencia de adipocitos marcadamente redujo la eficacia de los agentes de quimioterapia que forman la columna vertebral de la terapia de inducción (Vincristina, dexametasona, asparaginasa y daunorrubicina) en modelos de ratones murinos.

Además, los adipocitos y el aumento de la masa grasa han sido implicados en vías leucemogénicas a través de la producción de citosinas tales como leptina, adiponectina e interleucinas. Se ha demostrado que la adiposidad en la medula ósea, se correlaciona con la grasa corporal total en algunos, pero no todos los estudios, la investigación está en curso para determinar si la evasión de la leucemia de la terapia es un resultado del tejido adiposo del microambiente local o un efecto global de la obesidad, por ejemplo, a través de adipocinas circulantes o función inmune alterada.

El efecto recientemente identificado de la obesidad para aumentar el riesgo de ERM persistente plantea la cuestión de si los pacientes obesos deben considerarse como un grupo de mayor riesgo desde el momento del diagnóstico esto sería como un contraste con los factores de riesgo inmutable del huésped y la leucemia, el riesgo de obesidad

puede ser modificable y susceptible de intervención como sugerido en el protocolo CCG1961 en el que la normalización del IMC mitigó el impacto adverso en EFS.

En la última década, los regímenes de tratamiento para la LLA pediátrica han adoptado un enfoque estratificado de riesgo inclusivo de EMR para proporcionar un tratamiento efectivo para aquellos en mayor riesgo de recaída y toxicidad adicional en otros. Aproximadamente 1 de cada 5 de los niños con LLA de riesgo estándar permanecen positivos a EMR después de la inducción y se escalan rutinariamente para recibir aumento y toxicidad quimioterapia intensiva para reducir el riesgo de recaída.

## CONCLUSIONES

Este estudio busco la asociación entre la obesidad en el momento de diagnóstico y la persistencia de EMR al final de la inducción, una importante predictor de recaída de leucemia. La identificación de factores clínicos y biológicos asociados a pronóstico establece el concepto de una estrategia ajustada al riesgo. El análisis cuantitativo de EMR en niños con LLA es el factor pronóstico más importante para determinar la posibilidad de recaída. Permite intensificar el tratamiento en niños con respuesta inadecuada a la quimioterapia y potencialmente permitiría disminuir la toxicidad del mismo asociada en pacientes de bajo riesgo. La detección de EMR en la al final de la fase de inducción, permite intensificar el mismo y eventualmente disminuir el riesgo de recaídas. En conclusión, es importante evaluar el estado nutricional al diagnóstico de niños con leucemia linfoblástica aguda. Es necesario resaltar que el sobrepeso y la obesidad no sólo no fueron factores de mal pronóstico, aunque este hallazgo no fue estadísticamente significativo. Existe conexión entre la obesidad y la LLA, es algo seguro pero se deben confirmar en estudios más amplios y tomando en cuenta a diferentes poblaciones.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Virchow R. Weisses Blut. Neue Notizen aus Gebiete der Naturund Heilkunde 1845; 36; 11151-156.
2. Greaves, MF. Child Hood Leukaemia BMJ, 2002 -234 (7332) 283- 287.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M: SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2013. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2015. Available online. Last accessed August 02, 2017.
4. Dorantes-Acosta, Elisa Z. Comparación de las características clínicas al diagnóstico de niños con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular, con respecto al desenlace. Boletín médico del Hospital Infantil de México, 69(3), 190-196.
5. Rivero, R., Correa, C.. Incidence of childhood cancer among Mexican children registered under a public medical insurance program. International Journal of Cancer, 2012 132, p.1646–1650.
6. Perfil epidemiológico de cáncer en niños y adolescentes en México. (s.f).
7. Arya LS. Acute lymphoblastic leukemia: current treatment concepts. Indian Pediatric. 2000; 37:397-406.
8. Ortiz C. Notas sobre la historia de la Leucemia. Patología. Revista Latinoamericana. 2013. 51:58-69
9. Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, Wilson J, y col. Harrison. Principios de medicina interna. 4a ed. Madrid: McGraw-Hill. Interamericana, 2014;pp:781-92
10. Esparza SD, Sakamoto KM, Topics Leukemia: Acute Lymphoblastica Leukemia Men Gen Med 2005 7(1): 23
11. Jose Antonio Lozano. Leucemias Agudas. Elsevier. Vol. 21. Núm. 6. Junio 2002
12. Mayani H, Flores-Figueroa E, Pelayo R. Hematopoyesis. Cance-rología. 2007;2:95---107.2.
13. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, et al. Results oftreatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult, acute lymphocitic leukemia. J Clinic Oncol 2000;18(3):547.
14. Conter V, Arico M, Basso G, Biondi A, Barisone E, Messina C, et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia2010; 24:255-264.
15. Fajardo-Gutiérrez A, Juárez-Ocaña S, et al. General and specific incidence of cancer among children affiliated to the Mexican Institute of Social Security. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2007;45:579-592.
16. Lund B, Asberg A, Heyman M, Kanerva J, Harila-Saari A, Hasle H, et al. Risk factors for treatment related mortality in childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatric Blood Cancer 2011;56:551-559. doi:10.1002/pbc.22719.

17. Campana D. Should minimal residual disease monitoring in acute lymphoblastic leukemia be standard of care. *Curr Hematol Malig Resp* 2012; 7: 170-177.
18. Campana D. Advances in the immunological monitoring of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Best Practice and Research Clinical Haematology* 2002; 15: 1-19.
19. Van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grümayer ER, et al.: Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet* 352 (9142): 1731-8, 1998
20. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1893–907.
21. Popkin B. An overview on the nutrition transition and its health implications: The Bellagio meeting. *Public Health Nutr* 2002; 5(1A): 93-103.
22. Orgel E, Tucci J, et al. Obesity is associated with residual leukemia following induction therapy for childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;124:3932–8.
22. Orgel E, Sposto R, Malvar J, et al. Impact on survival and toxicity by duration of weight extremes during treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2014; 32(13):1331-1337.
23. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 Resultados Nacionales, Primera Edición.
24. Landier W, Wallace WH, Hudson MM. Long-term follow-up of pediatric cancer survivors: Education, surveillance, and screening. *Pediatric Blood Cancer.* 2006; 46(2):149–58.
25. Etan Orgel, 2014. Obesity is associated with residual leukemia following induction therapy for childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Journal Blog.* 3936-3937
26. A. Lassaletta. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría Integral*, XVI (2012), pp. 453-462
27. M.J. Borowitz, M. Devidas, S.P. Hunger, Children's Oncology Group. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood.* 111 (2008), pp. 5477-5485