



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
DR. EDUARDO LICEAGA

INFLUENCIA DE LA OBESIDAD EN EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN EN PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
HEMATOLOGIA

PRESENTA:

DR. Hugo Roberto Leytón Rivera

DIRECTOR DE TESIS:

***DRA. IRMA OLARTE CARRILLO DR.
CHRISTIAN OMAR RAMOS PEÑAFIEL***

CO DIRECTOR DE TESIS:

DR. ADOLFO MARTINEZ TOVAR

CIUDAD DE MEXICO, ENERO DE 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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS
DE POSGRADO HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
DR. EDUARDO LICEAGA

INFLUENCIA DE LA OBESIDAD EN EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN EN PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

TESIS DE POSGRADO PARA
OBTENER EL TÍTULO DE
HEMATOLOGIA

PRESENTA:

DR. Hugo Roberto Leytón Rivera

DIRECTOR DE TESIS:

***DRA. IRMA OLARTE CARRILLO DR. CHRISTIAN OMAR
RAMOS PEÑAFIEL***

CO DIRECTOR DE TESIS:

DR. ADOLFO MARTINEZ TOVAR

CIUDAD DE MEXICO, ENERO DE 2018



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
DR. EDUARDO LICEAGA

INFLUENCIA DE LA OBESIDAD EN EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN EN PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
HEMATOLOGIA

PRESENTA:
DR. HUGO ROBERTO LEYTON RIVERA

DIRECTOR DE TESIS:
DRA. IRMA OLARTE CARRILLO
DR. CHRISTIAN OMAR RAMOS PEÑAFIEL

CO DIRECTOR DE TESIS:
DR. ADOLFO MARTINEZ TOVAR

CIUDAD DE MEXICO, ENERO 2018

Dr. Lino E. Cardiel Marmolejo

Director de Educación y Capacitación en Salud
Hospital General de México "Dr. Eduardo
Liceaga"

Dr. Juan Collazo Jaloma

Jefe del Servicio de Hematología
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Dr. Christian Omar Ramos Peñafiel

Profesor Titular de Posgrado de la Especialidad de
Hematología Jefe del área clínica del Servicio de
Hematología
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Dra. Irma Olarte Carrillo

Investigadora en Ciencias Médicas
Laboratorio de Biología Molecular
204

Dr. Adolfo Martínez Tovar

Doctorado en Genética y Biología
Molecular Laboratorio de Biología
Molecular 204

Dr. Hugo Roberto Leytón Rivera

Residente de Hematología
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

DEDICATORIA

A Dios por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

A mis padres, Roxana Rivera y Hugo Julio Leytón por creer en mí y ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su sacrificio y apoyo incondicional, apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo. Todo este trabajo ha sido posible gracias a ustedes.

A mí querida familia que a pesar de la distancia física siempre los sentí junto a mí, animándome a seguir y demostrando que el amor nos mantendrá unidos por siempre.

A mi querida Vale, por ser mi compañera y colega, durante todo este arduo camino, compartiendo alegrías y fracasos, por todo su amor, apoyo y comprensión.

A mis maestros por confiar en mí, al Dr. Christian Ramos Peñafiel y Dra. Irma Olarte por ser mis tutores que me guiaron paso a paso con paciencia y perseverancia para poder entregar este trabajo. A Todos los médicos de base del servicio de Hematología que cada uno aportaron con valiosos conocimientos y experiencias personales a mi formación académica, que llevare por siempre conmigo en la vida profesional y también agradezco su cariño.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la División de estudios de Posgrado, UNAM, por aceptarme y darme la oportunidad de la formarme bajo su prestigiosa universidad.

De igual manera agradecer al Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, que me albergó y se convirtió en mi segundo hogar por estos años y me dio la oportunidad de crecer profesionalmente y personalmente, a todos su personal, pacientes y familiares que son el pilar fundamental para nuestra formación académica.

Al Servicio de Hematología Unidad 111D, Área de hospitalización a los médicos de base, personal de enfermería y compañeros residentes, al Laboratorio 204 de Hematología Especializada, en especial al personal de Biología Molecular, son un pilar fundamental para nuestros proyectos de investigación.

***ESTE TRABAJO FUE APOYADO POR LA DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
CON LOS NÚMEROS DE REGISTRO DI/15/103/03/057
DI/08/103/4/17***

INDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO.....	1
1. MARCO TEORICO	3
1.1.1 DEFINICIÓN DE CANCER EN GENERAL.....	3
1.1.2 EPIDEMIOLOGIA DE CANCER EN GENERAL.....	3
1.2.1 DEFINICIÓN DE OBESIDAD	4
1.2.2 EPIDEMIOLOGIA DE OBESIDAD EN EL MUNDO	5
1.2.3 EPIDEMIOLOGIA DE OBESIDAD EN MEXICO	6
1.2.4 CLASIFICACION DE SOBREPESO Y OBESIDAD.....	7
1.2.5 FACTORES EPIDEMIOLOGICOS ASOCIADOS AL EXCESO DE PESO	8
1.3.1 RELACIÓN DE CANCER Y OBESIDAD.....	9
1.3.2 ADIPOSIDAD Y CANCER.....	9
1.4.1 DEFINICIÓN DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA.....	12
1.4.2 CLASIFICACIÓN DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA.....	12
1.4.3 CLASIFICACION DE LOS RIESGOS.....	14
1.4.4 ESQUEMA DE TRATAMIENTO	15
1.4.5 CRITERIOS DE RESPUESTA.....	16
1.5.1 ASOCIACIÓN DE LEUCEMIA Y OBESIDAD	17
1.5.2 ASOCIACION DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN OBESIDAD	19
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
3. JUSTIFICACIÓN.....	20
4. HIPÓTESIS.....	20
5. OBJETIVOS.....	20
5.1 OBJETIVO GENERAL	20
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
6. METODOLOGÍA.....	21
6.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO.....	21
6.2 POBLACIÓN.....	21
6.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	21
6.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	21

<i>6.5 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES</i>	22
<i>6.6 PROCEDIMIENTO</i>	22
<i>6.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO</i>	23
7. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	23
8. RESULTADOS.	23
<i>8.1 ASOCIACIÓN DE LA OBESIDAD CON LA PRESENTACIÓN CLÍNICA.</i>	25
<i>8.2 ASOCIACIÓN DE LAS DIFERENTES VARIABLES SOBRE EL PRONÓSTICO</i>	25
9.DISCUSIÓN.	29
10.REFERENCIAS	31

“INFLUENCIA DE LA OBESIDAD EN EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN EN PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA”

RESUMEN ESTRUCTURADO

Las leucemias agudas son trastornos hematológicos malignos, los cuales tienen un alto impacto en la población general que son responsables de un gran número de muertes y la reducción de la calidad de vida relacionados con el cáncer, con una carga de los costos de atención médica sustancial en todo el mundo.

La malnutrición es frecuente desde el momento del diagnóstico, el término malnutrición abarca a los pacientes con desnutrición y a los que tienen sobrepeso y obesidad.

La obesidad también modifica la farmacocinética de numerosos medicamentos y los pacientes obesos podrían estar sobre tratados debido a la dosis capping en función del peso corporal ideal. La relación entre la obesidad y la carcinogénesis no está completamente establecida, pero parece proporcionar alguna manera el ambiente inflamatorio y la alteración metabólica para la selección clonal. En el contexto de la leucemia aguda, los adipocitos están presentes en la médula ósea donde promueven la supervivencia de células de leucemia y la resistencia al tratamiento a través de la producción de aminoácidos, ácidos grasos libres, inflamatorios y citoquinas.

OBJETIVO

Conocer la respuesta al tratamiento de inducción a la remisión de pacientes adultos con sobrepeso y obesidad que padecen leucemia aguda linfocítica linfoblástica.

METODOLOGÍA.

Se incluyó a pacientes mayores de 18 años y menores de 65 años del Hospital General de México que fueron diagnosticados con Leucemia Linfoblástica aguda que recibieron el esquema de inducción a la remisión institucional LAL 2007. En los años 2015 al 2017.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 128 pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica de Novo que iniciaron protocolo de inducción a la remisión. Al clasificar a los casos acorde a la edad, la mayoría de

los pacientes se encontraba por debajo de los 35 años ($n= 84$, 65.6%), siendo en su mayoría casos del género masculino (74.7% v 52.8%).

El peso promedio de todos los casos fue de 71.25kg (41- 122kg) siendo mayor para el género masculino (75.35 kg, rango de 45 a 122 kg) en comparación con el género femenino (65.41 kg, rango 41 a 100kg) para una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.001$, 95% IC). Al analizar el índice de masa corporal, el promedio de IMC fue de 26.57 (rango de 17,10 a 45,65), al asociar este con el género, no se identificaron diferencias significativas entre ellos (26.64 vs 26.52, $p= 0.895$, 95% IC). Al clasificar acorde a la Organización mundial de la salud, la mayor parte de los pacientes contaban al diagnóstico con un peso normal ($n= 48$,37.5%) seguido de aquellos casos con sobrepeso ($n= 44$, 34.4%) y obesidad grado I ($n=24$, 18.8%). Solo 5 casos contaron con obesidad grado III (IMC > 40) al momento del diagnóstico ($n=5$, 3.9%).

CONCLUSION

Finalmente, al analizar el riesgo de la obesidad sobre la recaída a médula ósea, la presencia de cualquier grado de obesidad (I a III) no se comportó como un factor de riesgo de falla (OR: 0.888 (0.4074- 1.9378), $p= 0.766$, 95% IC) e inclusive al considerar de manera individual los casos con IMC por encima de 30, tampoco se comportó como un factor de riesgo asociado a recaída (OR:0.615 (0.1755- 2,1588, $p=0.448$, 95% IC).

PALABRAS CLAVE: Leucemia linfoblástica aguda en adultos, índice de masa corporal, recaída de la enfermedad.

“INFLUENCIA DE LA OBESIDAD EN EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN EN PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

1 MARCO TEORICO

1.1.1 DEFINICIÓN DE CANCER EN GENERAL

El cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células. Puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo. Muchos tipos de cáncer se podrían prevenir evitando la exposición a factores de riesgo comunes como el humo de tabaco. Además, un porcentaje importante de cánceres pueden curarse mediante cirugía, radioterapia o quimioterapia, especialmente si se detectan en una fase temprana.

El cáncer puede empezar casi en cualquier lugar del cuerpo humano, el cual está formado de trillones de células. Normalmente, las células humanas crecen y se dividen para formar nuevas células a medida que el cuerpo las necesita. Cuando las células normales envejecen o se dañan, mueren, y células nuevas las remplazan.

Sin embargo, en el cáncer, este proceso ordenado se descontrola. A medida que las células se hacen más y más anormales, las células viejas o dañadas sobreviven cuando deberían morir, y células nuevas se forman cuando no son necesarias. Estas células adicionales pueden dividirse sin interrupción y pueden formar masas que se llaman tumores. ¹

1.1.2 EPIDEMIOLOGIA DE CANCER EN GENERAL

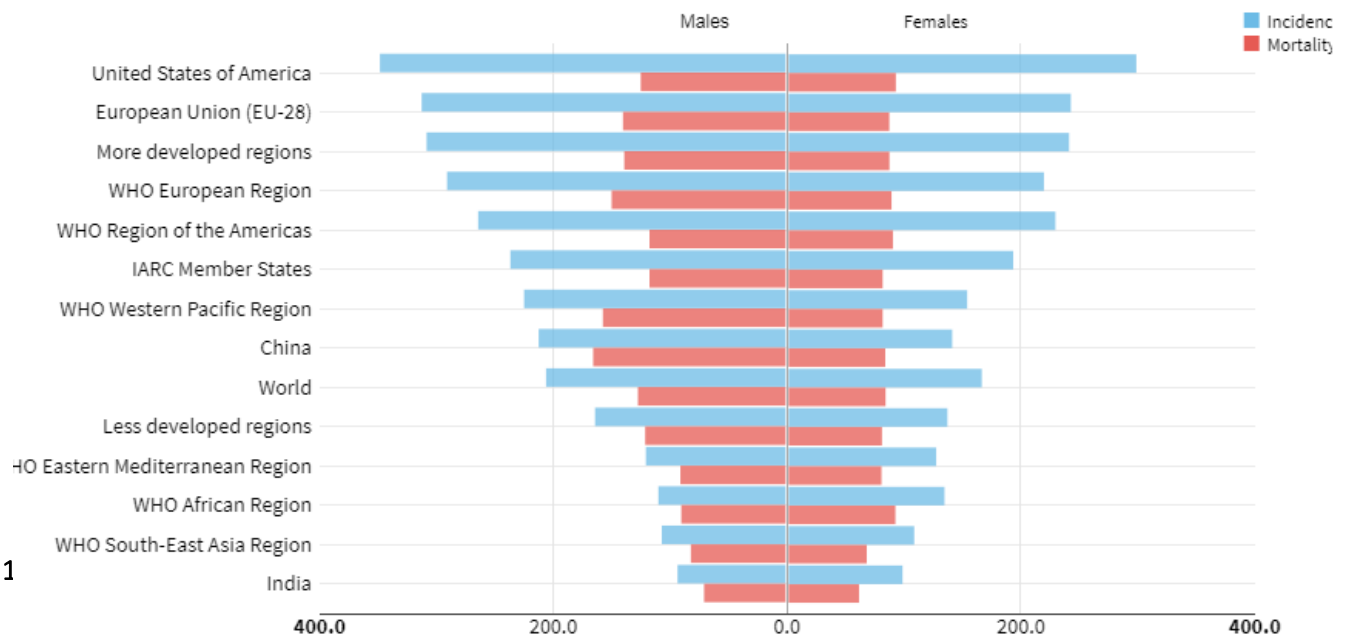
En 2012, en todo el mundo, hubo 14.1 millones de nuevos casos de cáncer, 8.2 millones de muertes por cáncer y 32.6 millones de personas que viven con cáncer dentro de los 5 años del diagnóstico; El 57% (8 millones) de esos nuevos casos de cáncer, el 65% (5,3 millones) de las muertes por cáncer y el 48% (15,6 millones) de los casos prevalentes de cáncer de 5 años ocurrieron en las regiones menos desarrolladas.²

La tasa general de incidencia de cáncer estandarizada por edad es casi un 25% mayor en hombres que en mujeres, con tasas de 205 y 165 casos por cada 100 000 personas-años, respectivamente. Las tasas

de incidencia de cáncer entre los hombres varían en un factor de casi 5 en las diversas regiones del mundo, con tasas anuales que van desde 79 casos por 100 000 hombres en África occidental hasta 365 casos por cada 100 000 hombres en Australia / Nueva Zelanda (con tasas altas del cáncer de próstata que constituye una contribución significativa a este último). Hay menos variación entre las mujeres, con tasas anuales de incidencia de cáncer que varían en un factor de alrededor de 3, que van desde 103 casos por 100 000 mujeres en el sur de Asia central hasta 295 casos por cada 100 000 mujeres en Norte América.

Hay menos variabilidad regional en la mortalidad que en la incidencia; las tasas de mortalidad en las regiones más desarrolladas son un 15% más altas en los hombres y un 8% más altas en las mujeres que las tasas correspondientes en las regiones menos desarrolladas. En los hombres, la tasa (por 100 000) es más alta en Europa central y oriental (173 muertes por año) y más baja en África occidental (69 muertes por año). En contraste, las tasas más altas en mujeres se observan en Melanesia (119 muertes por año) y África oriental (111 muertes por año), y las tasas más bajas se encuentran en América Central (72 muertes por año) y el sur de Asia central (65 muertes) por año).³ Como se muestra en la figura 1.

FIGURA 1.
TASAS ESTANDARIZADAS POR EDAD ESTIMADAS (MUNDO) EN EL MUNDO (POR 100 000)



De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la obesidad es una enfermedad crónica, caracterizada por el aumento de la grasa corporal, asociada a mayor riesgo para la salud.

La obesidad es una enfermedad de etiología multifactorial de curso crónico en la cual se involucran aspectos genéticos, ambientales y de estilo de vida. Se caracteriza por un balance positivo de energía, que ocurre cuando la ingestión de calorías excede al gasto energético, ocasionando un aumento en los depósitos de grasa corporal y, por ende, ganancia de peso.⁴⁻⁸

Esto representa una gran preocupación porque se piensa que la obesidad es responsable del 1% al 10% de gastos de salud, De hecho La obesidad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares (especialmente las cardiopatías y los accidentes vasculares cerebrales), hipertensión arterial, dislipidemias, enfermedades osteoarticulares y ciertos tipos de cáncer, como el de mama y próstata.⁹⁻¹⁰

1.2.2 EPIDEMIOLOGIA DE OBESIDAD EN EL MUNDO

En 2016, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones eran obesos.

En general, en 2016 alrededor del 13% de la población adulta mundial (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres) eran obesos.

Entre 1975 y 2016, la prevalencia mundial de la obesidad se ha casi triplicado.

En 2016, según las estimaciones unos 41 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso o eran obesos. Si bien el sobrepeso y la obesidad se consideraban antes un problema propio de los países de ingresos altos, actualmente ambos trastornos aumentan en los países de ingresos bajos y medianos, en particular en los entornos urbanos. En África, el número de menores de 5 años con sobrepeso ha aumentado cerca de un 50% desde el año 2000. En 2016, cerca de la mitad de los niños menores de cinco años con sobrepeso u obesidad vivían en Asia.

En 2016 había más de 340 millones de niños y adolescentes (de 5 a 19 años) con sobrepeso u obesidad.

La prevalencia del sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes (de 5 a 19 años) ha aumentado de forma espectacular, del 4% en 1975 a más del 18% en 2016. Este aumento ha sido similar en ambos sexos: un 18% de niñas y un 19% de niños con sobrepeso en 2016.

Mientras que en 1975 había menos de un 1% de niños y adolescentes de 5 a 19 años con obesidad, en 2016 eran 124 millones (un 6% de las niñas y un 8% de los niños).

A nivel mundial, el sobrepeso y la obesidad están vinculados con un mayor número de muertes que la insuficiencia ponderal. En general, hay más personas obesas que con peso inferior al normal. Ello ocurre en todas las regiones, excepto en partes de África subsahariana y Asia.¹¹⁻¹³

1.2.3 EPIDEMIOLOGIA DE OBESIDAD EN MEXICO

México se caracteriza por tener notables diferencias epidemiológicas entre las regiones, localidades urbano/rural y en los diferentes niveles socioeconómicos.¹⁴⁻¹⁷

La explicación de estas diferencias es la polarización de la transición epidemiológica y nutricional en las diferentes subpoblaciones y a que todos los servicios de salud están experimentando un proceso de cambio, ya que antes trataban con mayor frecuencia enfermedades agudas y en la actualidad buscan enfocarse en prevenir enfermedades crónicas no transmisibles como la obesidad, diabetes e hipertensión arterial.¹⁸⁻²³

La prevalencia de obesidad en México ha podido estimarse gracias a la información obtenida de diversas Secretaría de Salud (SS) y el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP). Por ello, se tiene conocimiento de la magnitud y la distribución del problema en nuestro país, su asociación con otros factores de riesgo e incluso algunas de sus consecuencias estratificadas por región, nivel socioeconómico y localidad.

La prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y adultos mexicanos se ha incrementado de manera alarmante en las últimas dos décadas. Entre 1988 encuesta nacional de nutrición (ENN I)²⁴ y 1999 (ENN II)²⁵ la prevalencia de sobrepeso en niños menores de cinco años (usando como referencia la National Center for Health Statistics [NCHS])²⁶⁻²⁷ aumentó aproximadamente un 27% (de 21.6 a 28.7%). Para el año de 1988 no se tienen datos nacionales para niños de 5 a 11 años, pero para 1999 la prevalencia de sobrepeso fue de aproximadamente un 25%, usando como referencia la clasificación propuesta por Musk, et al.²⁸, o de casi un 20% cuando se usó la clasificación de la International Obesity Task Force (IOTF)²⁹. En el caso de las mujeres en edad reproductiva, al comparar la prevalencia de sobrepeso y obesidad entre los años 1988 y 1999, se observó que la prevalencia incrementó cerca del 70% (de 35 a 59%). Al comparar las prevalencias en hombres y mujeres mayores de 20 años de

edad, entre los años 1994 (ENEC) ³⁰ y 2000 (ENSA 2000)³⁵, el sobrepeso (IMC de 25 a 29.9 kg/m²) aumentó cerca del 50% (de 24 a 35%) y la obesidad (IMC \geq 30 kg/m²) un 150% (de 9 a 24%).

Estos incrementos fueron observados en todas las regiones, en ambas localidades, y en todos los niveles socioeconómicos. Los aumentos relativos más altos en la prevalencia de obesidad fueron observados en la categoría de edad más joven (de 20 a 39 años), donde aumentó 6.9 puntos porcentuales durante el periodo de estudio (47%), seguidos por el grupo más viejo (de 60 a 75 años), que mostró un incremento de 7.6 puntos porcentuales para llegar a un 36%. La obesidad aumentó más en la región norte y centro (alrededor de 8 puntos porcentuales durante los seis años del periodo), seguidos del sur (aproximadamente seis puntos porcentuales) y Ciudad de México (tres puntos porcentuales).³¹

1.2.4 CLASIFICACION DE SOBREPESO Y OBESIDAD

Las clasificaciones más utilizadas para definir obesidad en adultos se describen en la tabla 1. A continuación, se describen algunas consideraciones de cada clasificación:

- Índice de masa corporal. Es el indicador más útil para evaluar la composición corporal a nivel poblacional, porque es de bajo costo, fácil aplicación y la forma de calcularlo no varía en función del sexo ni la edad en la población adulta. Si bien no es infalible, es una herramienta de tamizaje con un valor predictivo positivo sumamente alto.
- Circunferencia de cintura (CC). Es un indicador de adiposidad central muy útil para evaluar riesgo cardiovascular.

Al igual que el IMC, es de fácil aplicación, bajo costo y no invasivo. Aunque no ajusta para la estatura, debido a la poca variabilidad en gran parte de la población, esto no afecta de forma importante su valor predictivo. Entre sus desventajas está que es una medición que depende mucho del evaluador, a diferencia del IMC.

- Por fenotipo. Aunque es poco frecuente que se utilicen otros métodos para la evaluación y pronóstico de la obesidad, desde la perspectiva anatómica es posible reconocer cuatro tipos de exceso de peso de acuerdo con su fenotipo:

Exceso de masa corporal o porcentaje de grasa independientemente del sitio de acumulación (periférica). Exceso de grasa subcutánea en el tronco y el abdomen (androide). Exceso de grasa abdominal visceral (central). Exceso de grasa en la región glútea y femoral (ginecoide).³¹

Tabla 1. Clasificación de obesidad por IMC y CC

Por IMC* de acuerdo a la OMS y la Norma Oficial Mexicana (NOM)						
Fuente	Bajo peso	Normal	Sobrepeso	Obesidad		
OMS	< 18.5	18.5-24.9	25.0-29.9	Grado I 30.0-34.9	Grado II 35.0-39.9	Grado III >40.0
NOM	-	-	25.0-26.9	> 27		
Por el riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas de acuerdo con la CC*						
Riesgo de complicaciones metabólicas	Incrementado		Sustancialmente incrementado			
Hombres	≥ 94 cm		≥ 102 cm			
Mujeres	≥ 80 cm		≥ 88 cm			
Obesidad abdominal de acuerdo a los criterios de la <i>International Diabetes Federation</i> †						
Hombres	≥ 90 cm					
Mujeres	≥ 80 cm					

IMC: peso actual (kg)/estatura (m)²

IMC saludable* < 24

Peso saludable o IMC saludable = (24)x talla en (m²)

Rango de peso saludable: IMC saludable (escoger un IMC menor a 25) ejemplo: (24.9)x 1.60 m²

Peso saludable mínimo = 18.5 x 2.56 = 47.3

Peso saludable máximo = 24.9 x 2.56 = 63.7

*El IMC saludable se puede definir en el ámbito clínico entre 20 y 25 unidades en hombres y entre 19 a 24 en mujeres.

El personal de salud debe determinar cuál es el IMC saludable dentro de este rango tomando como base la constitución, la edad y las expectativas de cada paciente.

Si se toma el límite superior del rango, el peso despejado se puede denominar peso máximo normal.

†Adaptado de: WHO (2000) *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity.*

(Tomado de Obesidad en México: epidemiología y políticas de salud para su control y prevención *Simón Barquera Cervera, Ismael Campos-Nonato, Rosalba Rojas y Juan Rivera, Instituto Nacional de Salud Pública, Secretaría de Salud (SSA), México, Gaceta Médica de México. 2010; 146:397-407*)

1.2.5 FACTORES EPIDEMIOLOGICOS ASOCIADOS AL EXCESO DE PESO

Entre los factores epidemiológicos más frecuentes se encuentran aspectos demográficos, como la edad, sexo femenino, la raza. Socioculturales como el nivel de educación, los ingresos económicos. Los biológicos como el número de partos. Conductuales donde los más frecuentes son el aumento en cantidad y frecuencia de los alimentos, el consumo del tabaco, la ingesta de alcohol. Actividad física ya que se conoce que la persona sedentaria tiene más predisposición a presentar sobre peso u obesidad. Esto se debe a la mayor automatización de las actividades laborales.³² Todo esto se muestra en la tabla 2.

TABLA 2. FACTORES EPIDEMIOLOGICOS ASOCIADOS AL EXCESO DE PESO

DEMOGRAFICOS	SOCIOCULTURALES	BIOLOGICOS	CONDUCTUALES	ACTIVIDAD FISICA
Mayor edad	Menor nivel educacional	Mayor paridad	Mayor ingesta de alimentos	sedentarismo
Sexo femenino	Menor ingreso económico		Tabaquismo	
raza			Ingesta de alcohol	

1.3.1 RELACIÓN DE CANCER Y OBESIDAD

Se estima que el número de casos de cáncer causados por ser obesos es del 20% con el aumento del riesgo de neoplasias malignas influenciadas por la dieta, el cambio de peso y la distribución de grasa corporal junto con la actividad física. Informes de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer y el Fondo Mundial de Investigación del Cáncer (WCRF) han demostrado que existe la evidencia más fuerte de una asociación de obesidad con los siguientes tipos de cáncer: adenocarcinoma endometrial, esofágico, colorrectal, posmenopáusico de mama, próstata y renal, mientras que las enfermedades malignas menos comunes son la leucemia, el linfoma no Hodgkin, el mieloma múltiple, el melanoma maligno y los tumores tiroideos.³³

1.3.2 ADIPOSIDAD Y CANCER

El crecimiento tumoral sólido y la metástasis requieren la interacción de las células tumorales con las anomalías exclusivamente intrínsecas a las células. Debido a la naturaleza ubicua del tejido adiposo, muchos tipos de tumores sólidos crecen en contacto directo o próximo con adipocitos y componentes estromales y vasculares asociados con el tejido adiposo, como fibroblastos y otras células de tejido conectivo, células madre y progenitoras, células endoteliales, innatas y células inmunes adaptativas y señalización extracelular y componentes de la matriz. El exceso de adiposidad en la obesidad aumenta el riesgo de desarrollar cáncer e influye negativamente en el pronóstico de varios tipos de cáncer tipos, en parte debido a la interacción con las poblaciones de células de tejido adiposo.³⁴

La obesidad modifica dramáticamente el microambiente del tejido adiposo de numerosas maneras, incluida la inducción de la fibrosis y la angiogénesis, el aumento de la abundancia de células madre y la

expansión de las células inmunitarias proinflamatorias. Como muchos de estos cambios también se parecen a los cambios observados dentro del microambiente tumoral, la proximidad al tejido adiposo puede presentar un ambiente hospitalario para el desarrollo de tumores, proporcionando un vínculo crítico entre la adiposidad y la tumorigénesis.³⁵

La mayoría de los tumores se caracterizan por una respuesta inflamatoria crónica no resuelta que potencia la angiogénesis y, por lo tanto, permite la progresión del tumor. Hemos determinado que los adipocitos disfuncionales asociados a tumores contribuyen a la inflamación asociada a tumores. En tres modelos tumorales, el tejido adiposo asociado a tumores se caracterizó por membranas de adipocitos delgadas y frágiles, necrosis, expresión robusta del factor proinflamatorio HMGB1 y pérdida del mediador de almacenamiento de lípidos, perilipina-1. Mediante microscopía electrónica de transmisión, los macrófagos en el tejido adiposo asociado a tumores contenían gotas de lípidos y se asemejaban a células espumosas, que se observan comúnmente en los tejidos inflamados. Los estudios de cocultivo in vitro mostraron que el medio condicionado del tejido adiposo asociado al tumor estimulaba la diferenciación, la adhesión, la diseminación y la absorción de lípidos de monocitos a macrófagos. En comparación con el tejido adiposo normal, el tejido adiposo asociado al tumor secretó niveles 3 veces más altos de IL-6 e IL-6 fue suficiente para estimular la diferenciación y la adhesión de los macrófagos. Estos resultados sugieren que, en los tumores, la pérdida de la especificación de los adipocitos, la necrosis y la eliminación de restos de adipocitos activan directamente los macrófagos y contribuyen a la inflamación asociada al tumor. Por lo tanto, la disfunción de los adipocitos puede facilitar la progresión del tumor, especialmente en tumores estrechamente alineados con el tejido adiposo, en particular, el cáncer de mama. y la eliminación de restos de adipocitos activa directamente a los macrófagos y contribuye a la inflamación asociada a tumores. Por lo tanto, la disfunción de los adipocitos puede facilitar la progresión del tumor, especialmente en tumores estrechamente alineados con el tejido adiposo, en particular, el cáncer de mama. y la eliminación de restos de adipocitos activa directamente a los macrófagos y contribuye a la inflamación asociada a tumores. Por lo tanto, la disfunción de los adipocitos puede facilitar la progresión del tumor, especialmente en tumores estrechamente alineados con el tejido adiposo, en particular, el cáncer de mama.

En 2014, aproximadamente 631,000 personas en los Estados Unidos recibieron un diagnóstico de cáncer asociado con sobrepeso y obesidad, que representa el 40% de todos los cánceres diagnosticados. Las tasas de incidencia de cáncer relacionadas con el sobrepeso y la obesidad fueron

más altas entre las personas mayores (edades ≥ 50 años) que entre las personas más jóvenes; más alto entre las mujeres que entre los hombres; y mayor entre los adultos blancos no hispanos y no hispanos en comparación con otros grupos. Las tasas de incidencia de cánceres relacionados con el sobrepeso y la obesidad durante 2005-2014 variaron según la edad, el sitio del cáncer y el estado. Excluyendo el cáncer colorrectal, las tasas de incidencia aumentaron significativamente entre las personas de 20-74 años; disminuyó entre los mayores de 75 años; aumentado en 32 estados; y se mantuvieron estables en 16 estados y el Distrito de Columbia.³⁶⁻³⁷

Los cánceres relacionados con el sobrepeso y la obesidad representaron el 40% de todos los cánceres diagnosticados en 2014, y variaron sustancialmente entre los grupos demográficos. Los cánceres de mama femeninos endometriales, ováricos y postmenopáusicos representaron el 42% de los casos nuevos de cáncer relacionado con el sobrepeso y la obesidad en 2014, lo que se refleja en la mayor incidencia general de cánceres relacionados con el sobrepeso y la obesidad entre las mujeres. Para los cánceres que ocurrieron entre hombres y mujeres, sin embargo, la incidencia de la mayoría de los cánceres fue mayor en los hombres.

Existe evidencia consistente de que un IMC alto está asociado con el riesgo de cáncer. Las personas con sobrepeso u obesidad tienen casi el doble de probabilidades que las personas de peso saludable (IMC = $18.5-24.9 \text{ kg} / \text{m}^2$) de desarrollar adenocarcinoma de esófago y cánceres de cardias, hígado y riñones gástricos³⁸⁻⁴¹ Las personas que tienen obesidad tienen aproximadamente un 30% más de probabilidades de desarrollar cáncer colorrectal que las personas con un peso saludable⁴². Las mujeres que tienen sobrepeso u obesidad tienen entre dos y cuatro veces más probabilidades que las mujeres con peso saludable de desarrollar cáncer de endometrio⁴³.

Los estudios observacionales han proporcionado evidencia de que incluso un aumento de peso de 5 kg (11 libras) desde la edad adulta temprana se asocia con un mayor riesgo de cáncer relacionado con sobrepeso y obesidad.⁴⁴ Mantener un peso saludable durante toda la vida se ha asociado con una reducción en el riesgo de estos cánceres.⁴⁵ Sin embargo, el efecto poblacional de las intervenciones de pérdida de peso sobre el riesgo de cáncer podría no ser observable durante al menos una década.⁴⁶ En estudios que evaluaron el efecto del cambio de peso en los riesgos de cáncer de endometrio y cáncer de mama después del seguimiento a largo plazo, la pérdida de peso se asoció con riesgos reducidos para ambos tipos de cáncer entre las mujeres posmenopáusicas.⁴⁷⁻⁴⁸

El aumento del IMC se asocia con un mayor riesgo de neoplasias comunes y menos comunes. Para algunos tipos de cáncer, las asociaciones difieren entre sexos y poblaciones de diferentes orígenes étnicos. Estas observaciones epidemiológicas deberían informar la exploración de los mecanismos biológicos que vinculan la obesidad con el cáncer.

1.4.1 DEFINICIÓN DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

La Leucemia Linfoblástica Aguda es una neoplasia linfoproliferativa caracterizada por el aumento descontrolado de precursores linfoides B o T, desplazando la hematopoyesis, generando invasión de órganos como hígado y bazo, modificaciones en el microambiente y fibrosis medular. La célula neoplásica desarrolla cuatro características primordiales, la primera es la auto renovación mediante crecimiento clonal desmedido; la segunda es la evasión a la supresión por parte del sistema inmune y a las vías celulares de regulación; la tercera es la escasa o nula diferenciación como resultado de las alteraciones que permiten una división acelerada y pérdida de funciones celulares, y por último la multipotencialidad, es decir, la clona tiene potencial de expresar marcadores de superficie y cumplir funciones para la cual estaba destinada.

La infiltración blástica en MO o SP requerido para el diagnóstico es > 20% (OMS 2016)

1.4.2 CLASIFICACIÓN DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

La clasificación vigente continúa siendo la de la FAB -OMS que la clasifica morfológicamente y también se clasifica inmunológicamente por linfoblastos b y t, como se muestran en las Tablas 3,4 y 5.

Tabla 3 CLASIFICACION MORFOLOGICA DE LAS LEUCEMIAS LINFOBLASTICAS DE ACUERDO A LA FAB

Característica	L1	L2	L3
Tamaño celular	pequeño	grande	Grande
Cromatina nuclear	Fina o en grumos	fina	Fina
Forma núcleo	Regular puede tener hendiduras o plicaturas	Irregular, puede tener hendiduras o plicaturas	Regular, oval o redondo
Nucleólo	Indistinguible	Uno o más, grande, prominente	Uno o más, grande prominente
Citoplasma	escaso	Moderadamente abundante	Abundante
Basofilia	Leve	leve	Prominente
Vacuolas	ausentes	ausentes	Presentes

(Tomado de Manual de procedimientos segunda versión 2010 del servicio de hematología del hospital general de México, leucemias linfoblástica aguda página 87)

Tabla 4 Clasificación inmunológica de las neoplasias de linfoblastos B

Línea B	Estadio	Expresión fenotípica	Considerar	Asociación genética
Precursor B CD19(+) CD22(+) CD79a(+) HLA-DR(+)	Pro B	CD10(-) CD34(++) CD20(-) TdT(++)	7.1 CD15 CD65 CD38 CD81 índice ADN	t(v;11q23.3) rearrreglo MLL (KMT2A) t(4;11)
	Común	CD10(+++) CD34(+) CD20(-/+) Cadena μ(-) TdT(++)	CD58 CD123 CD66c CD38 CD81 CD11b CD9 CD13 CD33 CD52 CD24 CD21 índice ADN eosinofilia	t(9;22)(q34.1;q11.2) (BCR-ABL1); t(12;21)(p13.2;q22.1) (TEL-AML1/ETV6-RUNX1); t(5;14)(q31.1;q32.3) (IL3-IGH); hiperdiploide, hipodiploide
	Pre B	CD10(+) CD34(-) CD20(+) cadena μ + TdT++	CD58 CD123 CD66c CD38 CD81 CD11b CD9 CD13 CD332 CD24 CD21 índice ADN	t(1;19)(q23;p13.3); E2A-PBX1 (TCF3- PBX1)
Madura B (ver sección linfomas)	CD20(+) TdT(-) CD10(+) CD34(-) K(+) o λ(+)		CD38 CD81 bcl2	rearrreglo de MYC t(8;14), t(2;8), t(8;22)

(Tomado de Sociedad Argentina de Hematología • Guías de Diagnóstico y Tratamiento • 2017. Leucemia linfoblástica aguda página 333)

Tabla 5 Clasificación inmunológica de las neoplasias de linfoblastos T

Línea T	Estadio	Expresión fenotípica	Considerar
Precursor T CD7(++) CD3c(+) CD3m(-/+) débil	Pro T (T I)	CD2(-) CD5(-) CD8(-) CD4(-) TdT(++) CD34(+/-)	CD44 CD127 CD10 CD45RA CD38 CD13 CD33 CD56 CD117 índice de ADN
	Early T	CD5(+) débil CD8(-) CD1a(-) CD2(-) TdT(+)	
	Pre T (T II)	CD2(+) y/o CD5(+) y/o CD8(+) CD1a(-) mCD3(-)	
	Intermedia o cortical T (T III)	CD1a(+) CD34(-) CD4(+) CD8(+) CD3m(+)	
Madura T (T IV) CD7(++) CD3c(+) CD3m(+)	Madura T	CD3m(+) CD1a(-) TCRαβ(+) o TCRγδ(+)	

(Tomado de Sociedad Argentina de Hematología • Guías de Diagnóstico y Tratamiento • 2017. Leucemia linfoblástica aguda página 333)

1.4.3 CLASIFICACION DE LOS RIESGOS

Históricamente, han sido reconocidos varios factores de riesgo importantes para respuesta al tratamiento de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) (Tabla. 6), uno de ellos ha sido la remisión durante el primer mes. En muchos estudios, la respuesta al tratamiento inicial ha sido un factor pronóstico primordial independientemente de las características iniciales de la enfermedad. Además, los datos más recientes sugieren que la presencia de la leucemia residual en la médula ósea en el día 7 o 14 se ha asociado con un peor pronóstico, aunque los datos publicados son predominantemente en la LLA infantil.

Tabla 6: Clasificación de riesgo de la LLA

<u>Variable</u>	<u>Riesgo Habitual</u>	<u>Riesgo Alto</u>
Edad	< 35 años	> 35 años
Cuenta Inicial de Leucocitos	< 30,000 para LLA B, 100,000 para LLA t	>30,000 para LLA-B >100,000 para LLA-T
Genética	Normal, Hiperdiploidia > 50 Cr, t (12:21)	t(9;22), t(8,14), t(4;11), hipodiploidia <45cr
Inmunofenotipo	Línea B	Línea T con >100,000 leucocitos, B madura
Morfología	L1, L2	L3 (Burkitt)
Respuesta	Remisión completa a las 4 semanas	No Remisión completa a las 4 semanas
Infiltración a SNC	Ausente	Presente

(Tomado de *Guía de Referencia Rápida: Leucemia linfoblástica aguda del adulto (Catalogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-142-08 Consejo de Salubridad.*

Nacional http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/142_GPC_LEUCEMIA_LINFOBLASTICA/Imss_RR.pdf)

Así mismo en las últimas 5 décadas, los resultados del tratamiento para la leucemia linfoblástica aguda infantil han evolucionado a partir de una supervivencia media de 2 meses a partir del diagnóstico a tasas de supervivencia general a largo plazo de aproximadamente 80 %. No siendo así en adultos ya que, aunque ha mejorado en el mismo período, la tasa de supervivencia general a largo plazo para los adultos es de sólo el 30 % a 40 % para los menores de 60 años y menos de 10 % para los mayores de 60 años, estimándose con esto que cerca de la mitad de los adultos con LLA no logran curación de la enfermedad y mueren finalmente a causa de esta.⁴⁹

1.4.4 ESQUEMA DE TRATAMIENTO

El esquema inicial utilizado en la institución desde el 2007 ha sido el HGM LAL07, el cual se explica en la tabla 7.⁵⁰

Mismo con el cual iniciarían los pacientes al momento del diagnóstico.

Tabla 7: Protocolo institucional HGM para el tratamiento de la leucemia linfocítica del adulto

MEDICAMENTO	DOSIS	VIA	HGM LAL07	HGM LAL09
INDUCCION A LA REMISION (FASE I)				
DAUNORRUBICINA	60 mg/m ²	IV	1, 8, 15	1, 2, 3
VINCRISTINA	1.5 mg/m ²	IV	1, 18, 15, 22	1, 18, 15, 22
PREDNISONA	60 mg/m ²	IV	1 al 28	1 al 28
CITARABINA	40 mg	IT	1, 18, 15, 22	1, 18, 15, 22
DEXAMETASONA	8 mg	IT	1, 18, 15, 22	1, 18, 15, 22
METOTREXATE	15 mg	IT	1, 18, 15, 22	1, 18, 15, 22

En cuanto al esquema de alta intensidad se utilizaría, como esquema de salvamento al encontrar los tres puntos de alarma en los primeros 15 días sería el HyperCVAD el cual se compone de 8 ciclos distribuidos de la siguiente manera: Ciclos 1, 3, 5 y 7 con Ciclofosfamida 300 mg/m² cada 12 horas por 6 dosis + Mesna 600 mg/m² por 3 días. Vincristina 2 mg los días 4 y 11 de tratamiento. Doxorubicina 50 mg/m² en el día 4 Y dexametasona 40 mg los días 1 al 4 y 11 al 14 de tratamiento. En los ciclos 2, 4, 6 y 8, Metotrexate 1 gr en el primer día y Citarabina a 3 gr/m² cada 12 horas los días 2 y 3 de tratamiento. Metilprednisolona 50 mg cada 12 horas durante los 3 días. Teniendo en cuenta que se debe realizar en este ciclo los rescates con ácido fólico a las 12 horas de terminada la infusión de Metotrexate a razón de 15 mg. Los ciclos se darán cada 3 a 4 semanas.⁵¹

1.4.5 CRITERIOS DE RESPUESTA

Respuesta lenta al tratamiento de inducción. - Presencia de $\geq 10\%$ blastos en el examen morfológico convencional del aspirado medular al día 14 del tratamiento de inducción.

Respuesta estándar al tratamiento de inducción. - Presencia de $< 10\%$ blastos en el examen morfológico convencional del aspirado medular al día 14 del tratamiento de inducción. Los casos con medula hipocelular o acelular al día 14 se considerarán como respuesta estándar.

Remisión completa:

Morfológica con recuperación incompleta. Los anteriores criterios, pero con neutropenia ($< 1 \times 10^9/L$) o plaquetopenia ($< 100 \times 10^9/L$) residuales.

Citogenética. RC morfológica con citogenética normal, en el caso de que se hubieran detectado alteraciones.

Inmunofenotípica: $< 0,1\%$ células con Inmunofenotipo leucémico.

Nota: aunque idealmente los pacientes tendrían que tener una ER $< 0,01\%$ al final de la inducción para que se considere que tienen ER negativa (**respuesta inmunológica completa**), en este protocolo se acepta como buena respuesta de ER la existencia de una ER $< 0,1\%$ al final de la inducción, habida cuenta de que la dinámica de eliminación de la ER en la LAL del adulto es más lenta que en la LAL infantil.

Fracaso. Falta de obtención de la RC morfológica después del tratamiento de inducción a la remisión

Muerte en RC. Muerte después de alcanzar la RC y después del tratamiento de inducción.

Recaída. Detección de $> 5\%$ de blastos en m.o. en un paciente que había alcanzado la RC, o demostración inequívoca de afección leucémica extramedular.

Supervivencia global. Intervalo de tiempo entre el diagnóstico y la fecha de muerte por cualquier causa o la fecha del último control.

Supervivencia libre de recaída/supervivencia libre de leucemia. Intervalo de tiempo entre la fecha de la RC hasta la recaída, muerte por cualquier causa o último control.

Duración de la RC. Intervalo de tiempo entre la fecha de la RC y la de la recaída o último control en RC. De todos modos, se efectuará un subanálisis de los pacientes que logren ER<0,01% al final de la inducción.

Supervivencia libre de evento. Intervalo de tiempo entre el diagnóstico hasta el fracaso terapéutico, recaída, muerte por cualquier causa o último control del paciente.

Aclaramiento de la ER

Estándar: ER <0,1% al final de la inducción y <0,01% al final de la consolidación.

Desfavorable: ER >0,1% al final de la inducción, o ER >0,01% al final de la consolidación en pacientes que habían logrado una ER <0,1% al final de la inducción.

1.5.1 ASOCIACIÓN DE LEUCEMIA Y OBESIDAD

Estudios previos han demostrado una asociación entre el índice de masa corporal alto (IMC) y las leucemias mieloides agudas (LMA), en particular la leucemia promielocítica aguda (LPA). Sin embargo, el efecto de la obesidad y el sobrepeso sobre la incidencia de AML no es respaldado por todos los estudios, y la relación entre la obesidad y el pronóstico de AML y APL no se ha establecido.

Las observaciones epidemiológicas han sugerido que la obesidad es un factor de riesgo para la LMA.⁵²⁻
⁵⁴ Sin embargo, la obesidad no afectó el riesgo de LMA en varios estudios⁵⁵⁻⁵⁷ y Wong *et al.* incluso informó que la obesidad es protectora contra la AML. El sobrepeso puede tener un efecto similar en la incidencia de AML, aunque esta relación es menos cierta. El metaanálisis más reciente sobre este tema se realizó en 2012 y sugirió que la obesidad, pero no el sobrepeso, aumenta la incidencia de AML⁵⁸. Sin embargo, el número de pacientes con AML fue limitado porque este metaanálisis incluyó todos los tipos de leucemia y solo incluyó cinco estudios sobre AML. Desde 2012, se han publicado cinco nuevos estudios, incluidos dos grandes programas de encuestas multinacionales. Por lo tanto, la

inclusión de estos nuevos estudios en un análisis actualizado es necesaria para evaluar exhaustivamente la asociación entre el IMC y el riesgo de LMA. ⁵⁹⁻⁶⁰

Además de la incidencia de LMA, la asociación entre el IMC alto y el pronóstico de la LMA no está claro debido a la falta de un metaanálisis, aunque varios estudios han investigado este tema. Los informes sobre el valor pronóstico de la obesidad para la AML son algo inconsistentes.

Los pacientes APL son, en general, más obesos que aquellos con otras formas de AML, y la obesidad es un factor pronóstico adverso para el resultado clínico en APL (demostrado por la reducción de la SG y el aumento de la incidencia del síndrome de diferenciación). Por lo tanto, APL se asocia más específicamente con la obesidad. ⁶¹⁻⁶³

Un estudio evaluó la asociación entre la obesidad de adolescente y el riesgo de padecer a futuro neoplasias mieloproliferativas crónicas. Los datos sobre 2,516,256 adolescentes israelíes, que se sometieron a un examen de salud general obligatorio entre las edades de 16 a 19 años, entre 1967 y 2011, se vincularon con el Registro Nacional de Cáncer.

Durante los cuales 433 examinandos desarrollaron Neoplasias mieloproliferativas, principalmente leucemia mielógena crónica, policitemia vera y Trombocitemia esencial. La obesidad (IMC \geq percentil 95) en la adolescencia predijo significativamente un mayor riesgo de neoplasias mieloproliferativas. ⁶⁴

En otro estudio intentaron determinar si el IMC del paciente de edad avanzada en el momento del diagnóstico de LMA está relacionado con la supervivencia general (SG) se identificaron a 97 pacientes con LMA diagnosticados después de los 60 años y tratados con quimioterapia de inducción basada en Citarabina. La mediana de edad fue de 68 años. Llegaron a la conclusión de que el aumento del IMC se asoció de forma independiente con la mejora de la supervivencia general entre los pacientes con LMA de mayor edad de su institución. ⁶⁵

1.5.2 ASOCIACION DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN OBESIDAD

Actualmente no se cuenta con estudios de leucemia linfoblástica aguda en adultos con relación a la obesidad, pero si encontramos varios estudios en niños y el impacto del índice de masa corporal (IMC) en el momento del diagnóstico sobre el resultado del tratamiento en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) es controvertido. En un estudio de 355 niños, mostraron, en conclusión, que los resultados indican que, en el contexto de la terapia contemporánea, la obesidad en el momento del diagnóstico no es un indicador de mala respuesta o recaída en niños o adolescentes con LLA. Sin embargo, se necesitan más mejoras en la atención de apoyo y terapias innovadoras, menos tóxicas en primera línea y de rescate, especialmente para pacientes obesos.⁶⁶⁻⁶⁸

La obesidad se asocia con un mayor riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares y la aparición de tumores malignos. Sin embargo, el efecto del índice de masa corporal (IMC) en el resultado de supervivencia sigue siendo controvertido en pacientes con leucemia aguda.

Los resultados de la literatura son muy heterogéneos y contradictorios con respecto al efecto del IMC sobre el resultado de la leucemia. En un estudio de 553 adultos con leucemia linfoblástica y mieloides mostraron que el estado nutricional durante los cursos de quimioterapia es crítico, estos hallazgos proporcionan evidencia adicional de que el tamaño corporal inicial no tiene un efecto pronóstico importante sobre la supervivencia en pacientes con Leucemia Aguda.⁶⁹

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente en México aumenta el índice de casos de obesidad en sus distintos grados, así como aumentan los casos de leucemia linfoblástica aguda, existen estudios previos sobre la relación y la respuesta de pacientes obesos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, pero únicamente en la población pediátrica. Esto mueve a investigar si la población adulta joven puede presentar efectos adversos a la administración de tratamiento y cuántos de ellos logran la remisión con el esquema de inducción.

3 JUSTIFICACIÓN

Se realiza esta investigación debido a que no se cuenta con estudios previos sobre la relación entre pacientes adultos obesos y la enfermedad de leucemia linfoblástica aguda. Así mismo al encontrarnos en una sociedad donde aumentan constantemente el número de personas con obesidad también aumenta la probabilidad de encontrar obesos con leucemia.

Se desconoce si la obesidad en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda puede generar mayor probabilidad de la persistencia de células blásticas y si puede presentar refractariedad al tratamiento.

Con esta investigación se busca conocer el tipo de repuesta y los probables efectos adversos y brindar un mejor manejo a este grupo de pacientes.

4 HIPÓTESIS

Si la obesidad influye en la respuesta al tratamiento de inducción a la remisión con el esquema Institucional LAL 2007 en leucemias linfoblásticas agudas entonces se tomaría como factor de riesgo en el servicio de hematología en el Hospital General de México

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar la Respuesta al tratamiento de Inducción LAL 2007 en pacientes adultos obesos en sus distintos grados, en el servicio de Hematología del Hospital General de México

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Conocer el número de pacientes adultos con obesidad que padecen leucemia aguda linfoide en el periodo de 2015 a 2016.

Identificar los probables efectos secundarios que presentan los pacientes adultos con obesidad que reciben tratamiento de inducción a la remisión con esquema institucional LAL 2007.

Conocer cuántos pacientes adultos con obesidad que padecen de leucemia linfocítica aguda integran remisión con el esquema institucional LAL 2007.

6 METODOLOGÍA

6.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal, observacional

6.2 POBLACIÓN

Pacientes del Hospital General de México del servicio de Hematología con distintos grados de obesidad que padecen leucemia aguda linfoblástica

6.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluirán pacientes mayores de 18 años y menores de 65 años en el periodo antes mencionado, que cumplan con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación

6.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Criterios de inclusión.

1. Pacientes mayores de 18 años de edad y menores de 65 años.
2. Pacientes con el diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica.
3. Paciente que presente obesidad en sus distintos grados.
4. Pacientes que reciben esquema de inducción a la remisión LAL 2007

Criterios de exclusión.

1. Pacientes con infecciones previas al inicio de inducción a la remisión.
2. Pacientes con infiltración a sistema nervioso central.

Pacientes a quienes se decida nuevo esquema de quimioterapia sin terminar el de inducción a la remisión LAL 2007.

Criterios de eliminación.

- Pacientes que llegaran a fallecer en la inducción a la remisión.
- Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo

6.5 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Independientes: remisión completa, recaída de la enfermedad

Dependientes: Obesidad en sus diferentes grados

TABLA DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	VALORES
EDAD	Edad cumplida en años al momento de su inclusión al estudio	Discontinua	Cuantitativa	Años
SEXO	Edad cumplida en años al momento de su inclusión al estudio	Dicotómica	Cuantitativa	Masculino Femenino
PACIENTE LAL	Edad cumplida en años al momento de su inclusión al estudio	Dicotómica	Cualitativa	Si No
PACIENTE EN REMISION	Edad cumplida en años al momento de su inclusión al estudio	Dicotómica	Cualitativa	Si No
INDICE DE MASA CORPORAL	Herramienta para estandarizar la evaluación del peso de una persona en relación con su talla.	Nominal	Cualitativa	Normal Sobre peso Obesidad 1 Obesidad 2 Obesidad 3
VIVO	Que tiene vida	Dicotómica	Cualitativa	Si No

6.6 PROCEDIMIENTO

Se realizará la revisión de expedientes clínicos de los periodos de enero de 2015 a Julio de 2017. Llenando una base de datos según las variables seleccionadas (hoja de datos anexa)

6.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el software estadístico SPSS versión 20.0, identificando la asociación de los diferentes factores de riesgo tanto clínicos (cuenta de leucocitos, edad, riesgo) como asociados al peso (Grado de Obesidad acorde a la Organización Mundial de la salud) sobre el éxito del tratamiento. Las curvas de supervivencia se realizaron mediante el método de Kaplan-Meier y las diferencias entre los grupos se identificó mediante el test log-Rank. El impacto de las variables sobre el pronóstico se identificó mediante el análisis de regresión Cox.

7 ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, artículo 17, el estudio se engloba dentro de la categoría I Investigación con riesgo mínimo para el sujeto de investigación.

Este proyecto de investigación se apega a la ley salud promulgada en 1985 y a las normas de Éticas elaboradas de Helsinki de 1972 y modificado en 1989.

El estudio no presenta implicación de riesgos de salud, intimidad y derechos individuales de los pacientes además que se ajusta a las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica.

8. RESULTADOS.

Se estudiaron un total de 128 pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica de Novo que iniciaron protocolo de inducción a la remisión. En cuanto al género, su mayoría correspondieron al género masculino (n= 75, 58.6%) y el restante al género femenino (n= 53, 41.4%). Acorde al diagnóstico la media de edad fue de 32 años (16 – 68 años), siendo mayor para el género femenino (36 años v 28 años) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.000$, 95% IC). Al clasificar a los casos acorde a la edad, la mayoría de los pacientes se encontraba por debajo de los 35 años (n= 84, 65.6%), siendo en su mayoría casos del género masculino (74.7% v 52.8%).

En cuanto al diagnóstico todas las leucemias correspondieron a linaje B excluyendo a aquellos casos que expresaran marcadores de mal pronóstico tanto clínicos, moleculares o por citometría de flujo (por

ejemplo, BCR-ABL1, LLA MY+ o infiltración al diagnóstico a sistema nervioso central). La cuenta de leucocitos al diagnóstico fue de 44 x 103/mcl (rango de 0.1- 443 x 103/mcl), al estratificar acorde al riesgo por cuenta de leucocitos la mayoría de los pacientes contaban con cuentas menores de 30 x 103/mcl (n=88, 68.8%). Al analizar el conteo de leucocitos acorde al género, los pacientes del género femenino mostraron una mayor frecuencia de casos hiperleucocitarios en comparación con el género masculino (34% vs 29.3%), pero sin ser esta observación significativa (p=0.588, 95% IC).

Al combinar las diferentes variables clínicas para establecer el riesgo (cuenta de leucocitos, edad, respuesta a las 4 semanas) la mayor parte de los casos correspondieron a un riesgo habitual (n= 88, 68.8%), el restante se consideró como de riesgo alto de recaída (n=40, 31.3%).

Las características clínicas de los pacientes se describen en la **Tabla 8**

TABLA 8 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

Variables	N= (%)
Edad (años)	32 (16- 68 años)
< 35 años (%)	84 (65.6%)
>35 años (%)	44 (34.4%)
Género	
Masculino (%)	75 (58.6)
Femenino (%)	53 (41.4)
Cuenta de leucocitos (x 103/mcl)	65.2 (0.1- 443.80)
<30 x 103/mcl	88 (68.8)
>30 x 103/mcl	40 (31.3)
Tipo de Riesgo	
Riesgo habitual	88 (68.8)
Riesgo alto	40 (31.3)
Peso (kg)	71.25 (41-122)
Índice de Masa corporal (IMC)	26.57 (17.10-45.65)
IMC género femenino	26.64 (17.10- 45.65)
IMC género masculino	17.26 (17.26- 38.50)
Estratificación acorde al grado de Obesidad	
Peso normal	48 (37.5)
Sobrepeso	44 (34.4)
Obesidad grado I	24 (18.8)
Obesidad grado II	07 (05.5)
Obesidad grado III	05 (03.9)
Estratificación acorde al tipo de Obesidad	
Peso normal / sobrepeso	92 (71.9)
Cualquier grado de obesidad	36 (28.1)
Peso normal / Obesidad grado I	116 (90.6)
Obesidad mórbida (Grado II/III)	012 (09,4)

8.1 ASOCIACIÓN DE LA OBESIDAD CON LA PRESENTACIÓN CLÍNICA.

El peso promedio de todos los casos fue de 71.25kg (41- 122kg) siendo mayor para el género masculino (75.35 kg, rango de 45 a 122 kg) en comparación con el género femenino (65.41 kg, rango 41 a 100kg) para una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.001$, 95% IC). Al analizar el índice de masa corporal, el promedio de IMC fue de 26.57 (rango de 17,10 a 45,65), al asociar este con el género, no se identificaron diferencias significativas entre ellos (26.64 vs 26.52, $p= 0.895$, 95% IC). Al clasificar acorde a la Organización mundial de la salud, la mayor parte de los pacientes contaban al diagnóstico con un peso normal ($n= 48,37.5\%$) seguido de aquellos casos con sobrepeso ($n= 44$, 34.4%) y obesidad grado I ($n=24$, 18.8%). Solo 5 casos contaron con obesidad grado III ($IMC > 40$) al momento del diagnóstico ($n=5$, 3.9%). Al clasificar a los pacientes entre aquellos con cualquier grado de obesidad y aquellos con peso normal o sobrepeso, la mayoría de los pacientes se encontraron en el grupo de peso normal o sobrepeso ($n=92,71.9\%$). Al buscar asociación entre aquellos casos con obesidad y las diferentes variables de riesgo clínica no se logró identificar alguna asociación tanto en la edad ($p= 0.099,95\%$ IC), la cuenta de leucocitos por encima de $30 \times 10^3/mcl$ ($p= 0.547$, 95% IC) o el tipo de riesgo global ($p=0.547$, 95% IC). Al buscar alguna asociación entre el peso y la cuenta de leucocitos al diagnóstico, tampoco se identificó una relación significativa entre los dos valores ($R^2= 0,005$), lo que sugiere que no existe alguna asociación entre estos al momento del diagnóstico.

8.2 ASOCIACIÓN DE LAS DIFERENTES VARIABLES SOBRE EL PRONÓSTICO

La media de seguimiento fue de 393 días (10- 1216 días), con una media de supervivencia del 57.8% a 600 días de seguimiento. La frecuencia de recaída a médula ósea fue del 43.8% ($n=56$) para una mortalidad del 42.2% ($n=54$) durante todo el seguimiento. La curva de supervivencia global y libre de enfermedad se describen en la **Gráfica 1 y Gráfica 2**. En el análisis de multivariado de las diferentes variables clínicas (edad, leucocitos y riesgo global), solo la edad mostró un impacto significativo tanto sobre la supervivencia global ($p= 0.045$, 95%IC) como para la supervivencia libre de enfermedad ($p=0.054$, 95% IC). Al analizar la clasificación de sobrepeso u obesidad sobre la supervivencia global no se identificó una asociación directa tanto sobre la supervivencia global ($p=0.640$, 95% IC) como en la supervivencia libre de enfermedad ($p=0.527,95\%$ IC). Al incorporar la obesidad al análisis multivariado tampoco se identificó una asociación directa sobre el pronóstico en general ($p=0,514,95\%$ IC) ni sobre

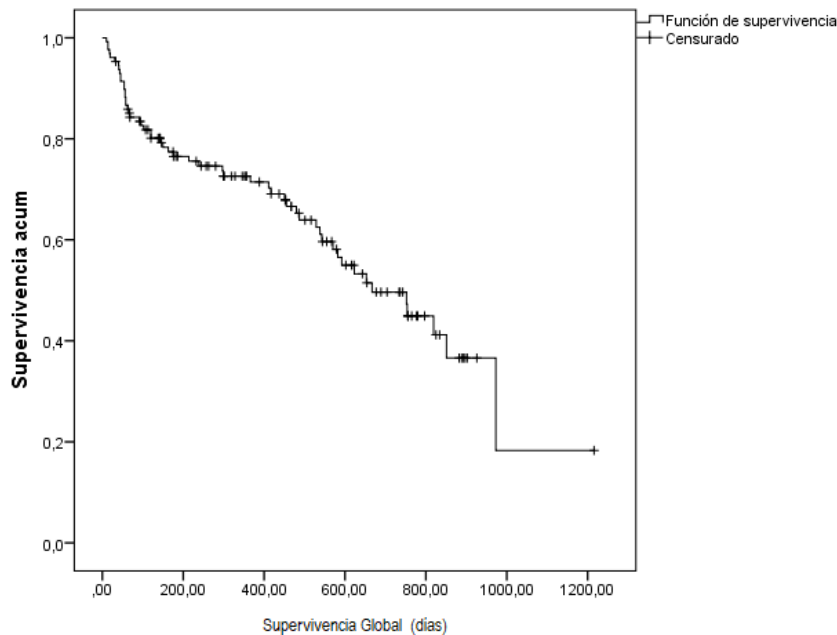
la posibilidad de recaída a médula ósea ($p=0,692$, 95% IC). El impacto de las diferentes variables clínicas sobre la recaída se describe en la **Tabla 9**.

Tabla 9 ANÁLISIS MULTIVARIADO DE LAS VARIABLES CLÍNICAS SOBRE EL RIESGO DE RECAÍDA

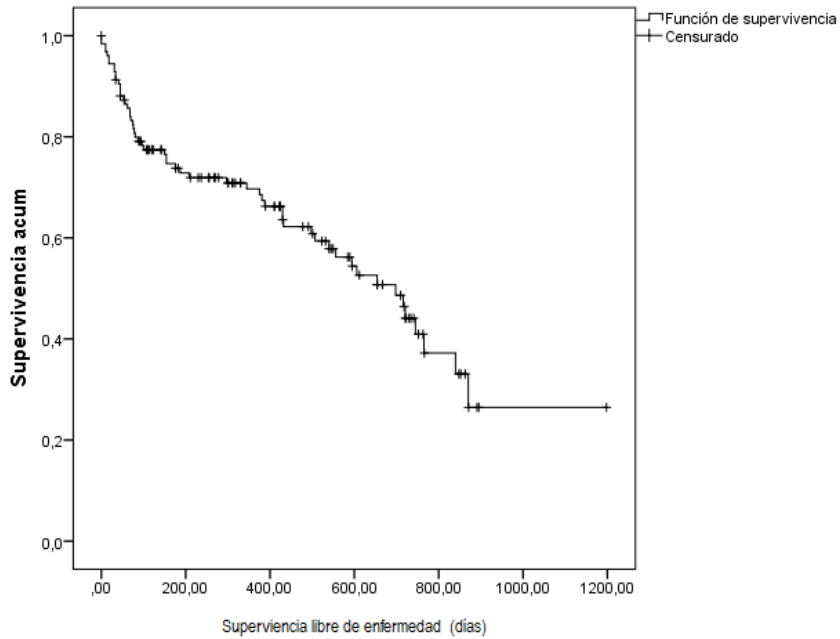
<i>Variable</i>	<i>OR</i>	<i>Rango</i>	<i>Valor de p</i>
Obesidad	0.888	0.4074- 1.9378	0.514
Leucocitos >30 x 10³/mcl	1.247	0.5884- 2.6432	0.327
Edad > 35 años	1.952	0.9313-4.0829	0.045
Riesgo	1.247	0.5884-2,6432	0.327

Finalmente, al analizar el riesgo de la obesidad sobre la recaída a médula ósea, la presencia de cualquier grado de obesidad (I a III) no se comportó como un factor de riesgo de falla (OR: 0.888 (0.4074- 1.9378), $p= 0.766$, 95% IC) e inclusive al considerar de manera individual los casos con IMC por encima de 30, tampoco se comportó como un factor de riesgo asociado a recaída (OR:0.615 (0.1755-2,1588, $p=0.448$, 95% IC). La supervivencia global y de supervivencia libre de enfermedad acorde al grado de obesidad al igual que por la estratificación acorde al IMC se describen en la **Gráfica 3, 4, 5 y**

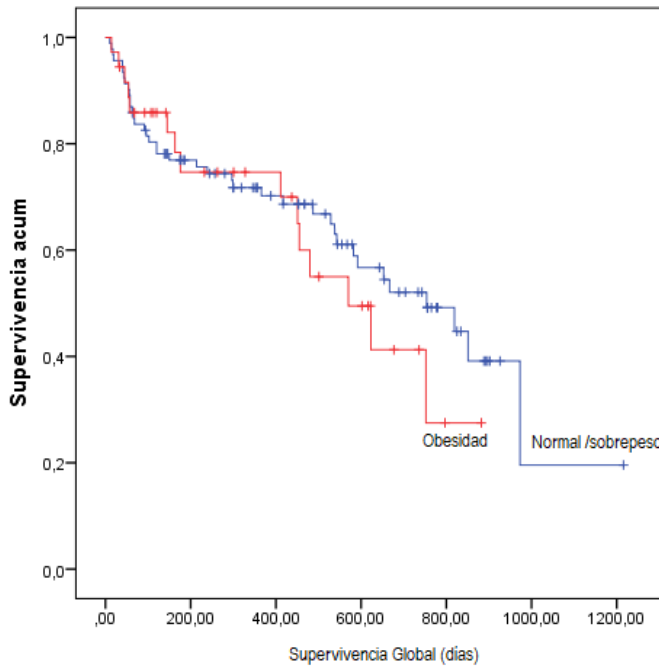
6.



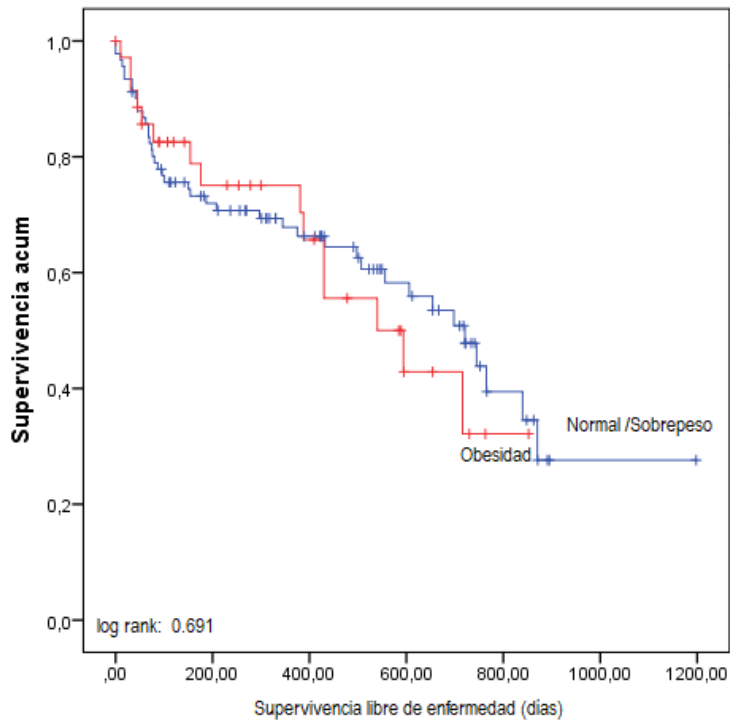
Gráfica 1.- Supervivencia global en días de pacientes con leucemia linfoblástica aguda.



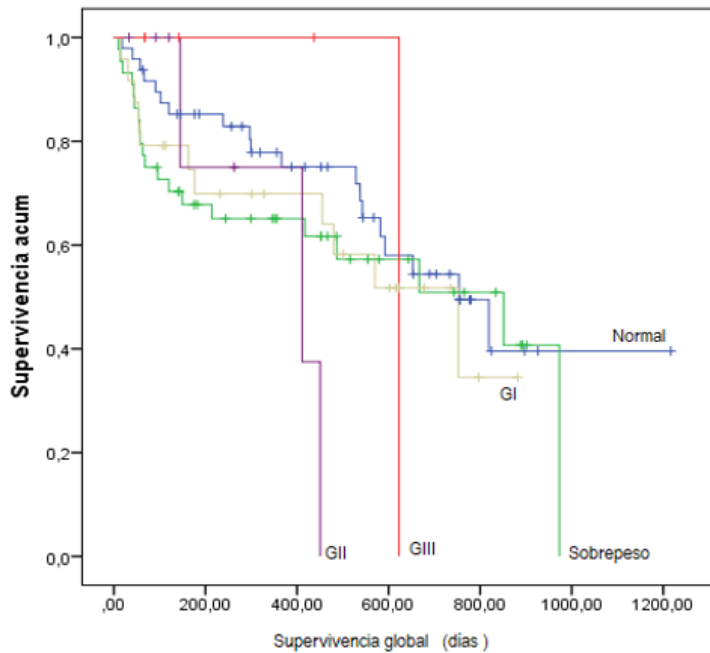
Gráfica 2.- Supervivencia libre de enfermedad en días de pacientes con leucemia linfoblástica aguda



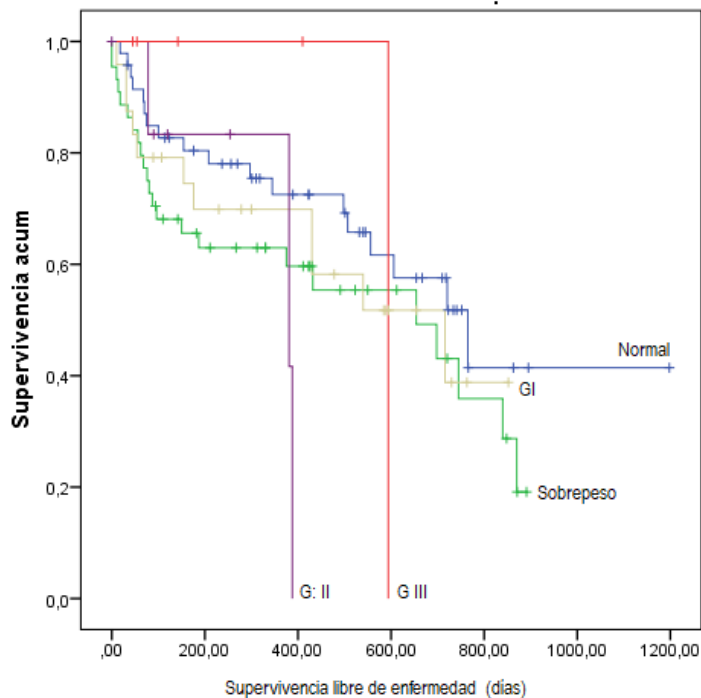
Gráfica 3.- grafico de supervivencia global en relación a obesidad y peso normal y sobre peso en días de pacientes con leucemia linfoblástica aguda



Grafica 4.- Supervivencia global en relación a obesidad y peso normal y sobre peso en días de pacientes con leucemia linfoblástica aguda



Grafica 5.- Supervivencia global con relación a peso normal y los distintos grados de obesidad en días de pacientes con leucemia linfoblástica aguda



Grafica 6.- Supervivencia libre de enfermedad con relación a peso normal y los distintos grados de obesidad en días de pacientes con leucemia linfoblástica aguda

9. DISCUSIÓN.

En América Latina cada vez son más las personas que padecen sobrepeso o algún grado de obesidad (60% en México, 68% en Paraguay, 53% en Perú), esto en gran medida relacionado tanto a la modificación de los hábitos alimenticios como a la urbanización y la modificación del estilo de vida.⁷⁰ Desafortunadamente esta situación dificulta el tratamiento y complica el pronóstico de una gran cantidad de enfermedades dentro de las que se incluye el cáncer, mermando la calidad de vida de los individuos y finalmente reduciendo las posibilidades de ser tratados mediante regímenes más eficaces.⁷¹ La mayor parte de las revisiones aborda la asociación del cáncer y la obesidad en dos grandes aspectos. El primero es asociado directamente a la adiposidad como un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer y el segundo como esta puede complicar el pronóstico de los pacientes en especial por la interacción con la quimioterapia.⁷² Acorde a la Sociedad Americana de Oncología (ASCO) cerca de un 40 % de los pacientes que reciben quimioterapia son obesos, pero son pocos los estudios que toman esta situación para modificar los diferentes regímenes terapéuticos (mayor toxicidad hematológica en

tumores sólidos).⁷³⁻⁷⁴ Kamimura y colaboradores estudiaron la asociación de la obesidad (IMC ≥ 35) con diferentes drogas citotóxicas (docetaxel, carboplatino, paclitaxel, carboplatino) utilizadas para diversos tumores ginecológicos, identificando que a pesar de que la obesidad no se asoció a un mayor riesgo de mielosupresión si se asoció a un incremento en el nadir de la quimioterapia.⁷⁵ En leucemias son diversos los fármacos (p.ej. esteroides) que pueden inducir un incremento significativo en el peso en especial en pacientes pediátricos en los que el síndrome metabólico se considera como una de las principales complicaciones asociadas al tratamiento.⁷⁶⁻⁷⁸ Debido a esto algunos grupos consideran tanto intervenciones nutricionales tempranas, limitar la dosis de esteroide o evitar la radioterapia como las estrategias más eficaces para reducir el riesgo cardiovascular al igual que la hipertensión relacionada a la obesidad.⁷⁸⁻⁸¹ Asociado a esto, Marriott y colaboradores describieron en pacientes supervivientes de leucemia linfoblástica aguda (10 años de diagnóstico) los defectos no solo sobre la adiposidad sino sobre la calidad de la masa muscular. De los 75 pacientes analizados se identificó la prevalencia de obesidad sarcopénica fue de alrededor de un 43%, la cual condiciona no solo un mayor riesgo de alteraciones metabólicas sino de un mayor riesgo de secuelas asociadas a la fragilidad.⁸² En cuanto al rendimiento del tratamiento, la obesidad puede complicar la respuesta a diversos fármacos principalmente las Antraciclinas. Sobre esto, Sheng y colaboradores identificaron en líneas celulares de leucemia linfoblástica (BV173, RS4;11, Nalm6) que al co-cultivarlos con adipocitos, las células leucémicas inducen la formación de radicales libres y los adipocitos como respuesta secretan sustancias que inclusive generan resistencia a la daunorrubicina.⁸³ Inclusive *in vitro* Cahu y colaboradores identificaron la importancia de la interacción de los adipocitos con los linfoblastos de fenotipo T para la génesis de nichos de resistencia a drogas citotóxicas como lo son vincristina o Citarabina.⁸⁴ Dentro de los hallazgos de nuestro estudio no se logró identificar una asociación directa entre los diferentes puntos de corte del índice de masa corporal (IMC) sobre la frecuencia de recaídas a médula ósea. Incluso al intentar limitar los sesgos y seleccionar una población en particular (fenotipo B) no se logró identificar alguna relación entre el peso y el desenlace. Estos datos son semejantes a los identificados por Heibliq y colaboradores en donde al evaluar la asociación del IMC (>25) sobre el pronóstico, solo se logró identificar una asociación sobre la supervivencia libre de enfermedad, pero exclusivamente en pacientes con leucemia linfoblástica de estirpe T.⁸⁵ Finalmente esto no es exclusivo de leucemias agudas, ya que incluyendo otras enfermedades como los linfomas aún no existe una evidencia sólida del impacto del sobrepeso al igual que la utilidad de la modificación de la dosis acorde a la superficie corporal, al recopilar resultados de diferentes ensayos clínicos, la obesidad no demostró un incremento en la

toxicidad relacionada a la quimioterapia, sugiriendo que más que asociación directa son la suma de las comorbilidades lo que ensombrece el pronóstico de los pacientes obesos con neoplasias hematológicas.⁸⁶⁻⁸⁷ En conclusión, debido a que el sobrepeso es una situación clínica frecuente en pacientes que habitan en países en vías de desarrollo, es necesario la realización de estudios prospectivos que identifiquen tanto una asociación entre grupos (modificación de dosis vs esquemas convencionales) al igual que ensayos que permitan identificar su asociación con la resistencia en especial en adultos portadores de leucemia linfoblástica.

10. REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. *The Global Burden of Disease: Actualización de 2004*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2008
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit RM, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136 (5): E359-386
3. WHO. Cancer control: a global snapshot in 2015. http://www.who.int/cancer/Cancer_Control_Snapshot_in_2015.pdf?ua=1
4. Bouchard C. Gene-environment interactions in the etiology of obesity: defining the fundamentals. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16 Suppl 3: S5-10.
5. Bray GA. Etiology and pathogenesis of obesity. *Clin Cornerstone*. 1999;2(3):1-15.
6. Gardner D. The etiology of obesity. *Mo Med*. 2003;100(3):242-7.
7. Sengier A. Multifactorial etiology of obesity: nutritional and central aspects. *Rev Med Brux*. 2005;26 (4): S211-4.
8. Weinsier RL, Hunter GR, Heini AF, Goran MI, Sell SM. The etiology of obesity: relative contribution of metabolic factors, diet, and physical activity. *Am J Med*. 1998;105(2):145-50.
9. Astrup A, Dyerberg J, Selleck M, Stender S. Nutrition transition and its relationship to the development of obesity and related chronic diseases. *Obes Rev*. 2008;9 Suppl 1:48-52.
10. Clark JM, Brancati FL. The challenge of obesity-related chronic diseases. *J Gen Intern Med*. 2000;15(11):828-9
11. WHO. WHO MONICA Project: Risk factors. *Int J Epidemiol*. 1989;18(Suppl 1): S46-55.
12. WHO. World Health Organization Study Group. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Ginebra: WHO. 1990 (Technical Report Series 797)

- 13.** WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Ginebra: WHO.2000 (Technical Report Series 894)
- 14.** Bobadilla J, Frenk J, Lozano R, Frejka T, Stern C. The epidemiologic transition and health priorities. In D. Jamison, ed. Disease control priorities in developing countries. New York: Oxford University press;1993.
- 15.** Hernandez-Diaz S, Peterson K, Dixit S, et al. Association of maternal short stature with stunting in Mexican children: common genes vs common environment. *Euro J Clin Nutr.*1999;53:938-45.
- 16.** Rivera-Dommarco J, Shamah T, Villalpando-Hernandez S, González de Cossío T, Hernandez B, Sepúlveda J. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. Cuernavaca, Mexico, National Institute of Public Health, Ministry of Health, INEGI; 2001.
- 17.** Barquera S, Peterson K, Must A, et al. Coexistence of maternal central adiposity and child stunting in Mexico. *International Journal of Obesity.* 2007; doi: 10.1038/sj.ijo.0803529.
- 18.** Rivera J, Barquera S, Campirano F, Campos I, Safdie M, Tovar V. Epidemiological and nutritional transition in Mexico: rapid increase of noncommunicable chronic diseases and obesity. *Public Health Nutrition.* 2002;14(44):113-22.
- 19.** Rivera J, Barquera S, Gonzalez-Cossio T, Olaiz G, Sepulveda J. Nutrition transition in Mexico and other Latin American countries. *Nutrition Reviews.* 2004;62(7): s1-9.
- 20.** Frenk J, Bobadilla JL, Stern C, Frejka T, Lozano R. Elements for a theory of transition in health. *Salud Publica Mex.* 1991;33(5):448-62.
- 21.** Barquera S, Flores M, Olaiz G, et al. Dyslipidemias and obesity in Mexico. *Salud Publica Mex.* 2007;49(Suppl3): s338-47.
- 22.** Aguilar-Salinas CA, Monroy OV, Gomez-Perez FJ, et al. Characteristics of Patients With Type 2 Diabetes in Mexico: Results from a large population-based nationwide survey. *Diabetes Care.* 2003;26(7):2021-6.
- 23.** Barquera S, Hotz C, Rivera J, et al. Food consumption, food expenditure, anthropometric status and nutrition related diseases in Mexico. En: G KGaN, editor. Double burden of malnutrition in developing countries. Rome: Food and Agricultural Organization (FAO) / United Nations; 2006. p. 161-204.
- 24.** Sepulveda-Amor J, Angel Lezana M, Tapia-Conyer R, Luis Valdespino J, Madrigal H, Kumate J. Nutritional status of pre-school children and women in Mexico: results of a probabilistic national survey. *Spanish.Gaceta Medica de México.* 1990;126(3):207-24.

25. Rivera-Dommarco J, Shamah T, Villalpando-Hernandez S, González de Cossío T, Hernandez B, Sepúlveda J. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. Cuernavaca, Mor., Mexico: INSP, SSA, INEGI; 2001.
26. WHO. Measuring change in nutrition status: Guidelines for assessing the nutritional impact of supplementary feeding programs. Geneva: World Health Organization; 1983. Report 845.
27. WHO. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Geneva: World Health Organization; 1995. Report 845.
28. Must A, Dallal G, Dietz. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt./ht²) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr.*1991;53:839-46.
29. Cole T, Bellizzi M, Flegal K, Dietz W. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000; 320:1240-3.
30. Secretaria de Salud. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. Mexico, D.F.: Dirección de Epidemiología - Secretaria de Salud; 1993.
31. *Simón Barquera Cervera, Ismael Campos-Nonato, Rosalba Rojas y Juan Rivera, Obesidad en México: epidemiología y políticas de salud para su control y prevención. Instituto Nacional de Salud Pública, Secretaría de Salud (SSA), México, Gaceta Médica de México.* 2010; 146:397-407
32. Índice de masa corporal e incidencia de cáncer: una revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales prospectivos Renehan, Andrew G et al. *The Lancet*, Volumen 371, número 9612, 69 – 578
33. Abdulhussein D, Amin E. Translation of the link between cancer and obesity to patients. *Lancet.* 2018; 391 (10116): 121-12
34. Bertolini F, Orecchioni S, Petit JY, Kolonin MG. Obesity, proinflammatory mediators, adipose tissue progenitors and breast cancer. *Curr Opin Oncol.*2014; 26 (6): 545-550
35. Cozzo AJ, Fuller AM, Makowski L. Contribution of Adipose Tissue to Development of Cancer. *Compr Physiol.*2017; 8 (1): 237-282
36. Wagner M, Bjerkvig R, Wiig H, Dudley AC. Loss of adipocyte specification and necrosis is augment tumor associated inflammation. *Adipocyte.*2013; 2 (3): 176-183
37. Wagner M, A dangerous duo in adipose tissue: high-mobility group box protein and macrophages. *Yale J Biol Med.*2014; 87 (29): 127-133
38. Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, y col. Índice de masa corporal en relación con los adenocarcinomas de la unión esofágica y esófago gástrica: un análisis agrupado del Consorcio Internacional BEACON. *Int J Epidemiología* 2012; 41: 1706-18. 10.1093 / ije / dys176

- 39.** Chen Y, Liu L, Wang X, et al. Índice de masa corporal y riesgo de cáncer gástrico: un metaanálisis de una población con más de diez millones de 24 estudios prospectivos. *Biomarcadores de Epidemiología del Cáncer Prev* 2013; 22: 1395-408. 10.1158 / 1055-9965.EPI-13-0042
- 40.** Chen Y, Wang X, Wang J, Yan Z, Luo J. El exceso de peso corporal y el riesgo de cáncer de hígado primario: un metaanálisis actualizado de estudios prospectivos. *Eur J Cancer* 2012; 48: 2137-45. 10.1016 / j.jca.2012.02.063
- 41.** Wang F, Xu Y. Índice de masa corporal y riesgo de cáncer de células renales: un metaanálisis de dosis-respuesta de estudios de cohortes publicados. *Int J Cancer* 2014; 135: 1673-86. 10.1002 / ijc.28813
- 42.** Ma Y, Yang Y, Wang F, y col. Obesidad y riesgo de cáncer colorrectal: una revisión sistemática de estudios prospectivos. *PLoS One* 2013; 8: e53916. 10.1371 / jornal. pone.0053916
- 43.** Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, y col.; Grupo Nacional Australiano de Estudio del Cáncer Endometrial. Cánceres endometriales tipo I y II: ¿tienen diferentes factores de riesgo? *J Clin Oncol* 2013; 31: 2607-18. 10.1200 / JCO.2012.48.2596
- 44.** Keum N, Greenwood DC, Lee DH, y col. Ganancia de peso en adultos y cánceres relacionados con adiposidad: un metaanálisis de dosis-respuesta de estudios observacionales prospectivos. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: djv088. 10.1093 / jnci / djv088
- 45.** Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016; 375:794–8. 10.1056/NEJMsr1606602
- 46.** Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer* 2015; 15:484–98. 10.1038/nrc3967
- 47.** Luo J, Chlebowski RT, Hendryx M, et al. Intentional weight loss and endometrial cancer risk. *J Clin Oncol* 2017; 35:1189–93. 10.1200/JCO.2016.70.5822
- 48.** Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 2006; 296:193–201. 10.1001/jama.296.2.193

49. Jacob M. Rowe, Georgina Buck, Alan K. Burnett, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *BLOOD*; December 2005. (104), 3760-3767.
50. Stanulla M, Schäffeler E, Arens S, et al. GSTP1 and MDR1 genotypes and central nervous system relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol*. 2005;81(1):39–44.
51. Ramos C, Rozen E, Leon M, et al. Tratamiento de la leucemia linfocítica aguda del adulto. Experiencia de un hospital en la Ciudad de México. *Rev Med Chile* 2011; 139: 1135-1142
52. Poynter JN, et al. Obesity over the life course and risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Cancer Epidemiol*. 2016; 40:134. doi: 10.1016/j.canep.2015.12.005.
53. Murphy F, et al. Body size in relation to incidence of subtypes of haematological malignancy in the prospective Million Women Study. *Brit J Cancer*. 2013; 108:2390. doi: 10.1038/bjc.2013.159.
54. Castillo JJ, et al. Obesity but not overweight increases the incidence and mortality of leukemia in adults: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Leukemia Res*. 2012; 36:868. doi: 10.1016/j.leukres.2011.12.020.
55. Söderberg KC, et al. Overweight, obesity and risk of haematological malignancies: A cohort study of Swedish and Finnish twins. *Eur J Cancer*. 2009; 45:1232. doi: 10.1016/j.ejca.2008.11.004.
56. Engeland A, Tretli S, Hansen S, Bjorge T. Height and Body Mass Index and Risk of Lymphohematopoietic Malignancies in Two Million Norwegian Men and Women. *Am J Epidemiol*. 2006; 165:44. doi: 10.1093/aje/kwj353.
57. Nagel G, et al. Metabolic factors and blood cancers among 578,000 adults in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can) *Ann Hematol*. 2012; 91:1519. doi: 10.1007/s00277-012-1489-z.
58. Castillo JJ, et al. Obesity but not overweight increases the incidence and mortality of leukemia in adults: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Leukemia Res*. 2012; 36:868. doi: 10.1016/j.leukres.2011.12.020.
59. Murphy F, et al. Body size in relation to incidence of subtypes of haematological malignancy in the prospective Million Women Study. *Brit J Cancer*. 2013; 108:2390. doi: 10.1038/bjc.2013.159.

- 60.** Strom SS, Oum R, Elhor Gbito KY, Garcia-Manero G, Yamamura Y. De novo acute myeloid leukemia risk factors. *Cancer-Am Cancer Soc.* 2012; 118:4589.
- 61.** Medeiros BC, Othus M, Estey EH, Fang M, Appelbaum FR. Impact of body-mass index on the outcome of adult patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2012; 97:1401. doi: 10.3324/haematol.2011.056390.
- 62.** Castillo JJ, et al. Relationship between obesity and clinical outcome in adults with acute myeloid leukemia: A pooled analysis from four CALGB (alliance) clinical trials. *Am J Hematol.* 2016; 91:199. doi: 10.1002/ajh.24230.
- 63.** Tavitian S, et al. Impact of obesity in favorable-risk AML patients receiving intensive chemotherapy. *Am J Hematol.* 2016; 91:193. doi: 10.1002/ajh.24228.
- 64.** Leiba, A., Duek, A., Afek, A., Derazne, E. y Leiba, M. (2017), La obesidad y el riesgo relacionado de neoplasias mieloproliferativas entre los adolescentes israelíes. *Obesidad*, 25: 1187-1190. doi: 10.1002 / oby.21863
- 65.** Brunner, AM, Sadrzadeh, H., Feng, Y., Drapkin, BJ, Balen, KK, Attar, EC, Amrein, PC, McAfee, SL, Chen, Y.-B., Neuberg, DS y Fathi, AT (2013), la asociación entre el índice de masa corporal basal y la supervivencia general entre los pacientes mayores de 60 años con leucemia mieloide aguda. *A.m. J. Hematol.*, 88: 642 - 646. doi: 10.1002 / ajh.23462
- 66.** Baillargeon J, Langevin AM, Lewis M, et al. Therapy-related changes in body size in Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2005;103(8):1725-9.
- 67.** Long term follow up of survivors of childhood cancer: A national clinical guideline. Scottish Collegiate Guidelines Network [consultado Jun 2012]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/qrg132.pdf.com>
- 68.** Janiszewski PM, Oeffinger KC, Church TS, et al. Abdominal obesity, liver fat, and muscle composition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(10):3816-21.
- 69.** Effect of Initial Body Mass Index on Survival Outcome of Patients with Acute Leukemia: A Single-Center Retrospective Study Heiblig, Maël et al. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, Volume 15 S7 - S13

- 70.** Filozof C, Gonzalez C, Sereday M, Mazza C, Braquinsky J. Obesity prevalence and trends in Latin - American countries. *Obes Rev.* 2001; 2 (2): 99-10
- 71.** Pérez-Segura P, alacio JE, Vázquez L, Monereo S, de las Peñas R, de Icaya PM, et al. Peculiarities of the obese patients with cancer: a national consensus statement by the Spanish Society for the Study of Obesity and the Spanish Society of Medical Oncology- *Clin Transl Oncol.*2017; 19 (6): 682- 294
- 72.** Renehan AG, Harvie M, Cutress RI, Leitzmann M, Pischon T, Howell S, Howell A. How to manage the obese patients with cancer. *J Clin Oncol.*2016; 34 (35): 4284-4294
- 73.** Griggs JJ, Manqu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam JJ, Hryniuk WM, Morrison VA, Pini TM, et al. Appropriate chemotherapy for dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.*2012; 30 (13): 1553-1561
- 74.** Miyahara T, Mochonaga S, Kimura S, Aragane N, Yakabe T, Morita S, Okudaira K, Fujito H. Effects of tumor type, degree of obesity, and chemotherapy regimen on chemotherapy dose intensity in obese cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.*2013; 71 (1): 175-182
- 75.** Kamimura K, Matsumoto Y, Zhou Q, Moriyama M, Saijo Y. Myelosuppression by chemotherapy in obese patients with gynecological cancers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016; 78 (3): 633-641
- 76.** Teixeira JF, Maia-Lemos PD, Cypriano MD, Pisani LP. The influence of antineoplastic treatment on the weight of survivors of childhood cancer. *J Pediatr.* 2016; 92 (6): 559-566
- 77.** Luqhetti L, Bruzzi P, Prederi B, Paolucci P. Obesity in patients with acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Ital J Pediatr.*2012; 38:4. doi 10.1186/1824-7288-38-4
- 78.** Gibson TM, Ehrhardt MJ, Ness KK. Obesity and Metabolic Syndrome Among Adult Survivors of Childhood Leukemia. *Curr Treat Options Oncol.*2016, 17 (4): 17. doi 10.1007/s11864-016-0393-5
- 79.** Touyz LM, Cohen J, Neville KA, Wakefield CE, Garnett SP, Malitt KA, Grech AM, Cohn RJ. Changes in body mass index in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated without

cranial radiation and with reduced glucocorticoid therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64 (4): doi: 10.1002/psc.26344

80. Zhang FF, Liu S1, Chung M, Kelly MJ. Growth patterns during and after treatment in patients with pediatric ALL: A meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 ;62(8):1452-60

81. Bakk I, Koch T, Stanek J, O'Brien SH, Reed S. Steroid-induced Hypertension During Induction Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in US Children's Hospitals. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(1):27-30

82. Marriott CJC, Beaumont LF, Farncombe TH, Cranston AN, Athale UH, Yakemchuk VN, Webber CE, Barr RD. Body composition in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia diagnosed in childhood and adolescence: A focus on sarcopenic obesity. *Cancer*. 2017 Dec 12. doi: 10.1002/cncr.31191

83. Sheng X, Tucci J, Parmentier JH, Ji L, Behan JW, Westerkamp N, Mittelman SD. Adipocytes cause leukemia cell resistance to daunorubicin via oxidative stress response. *Oncotarget*.2016; 7(45): 73147-73159

84. Cahu X, Calco J, Poqlio S, Prade N, Colsch B, Arcangeli ML, Leblanc T, et al. Bone marrow sites differently imprint dormancy and chemoresistance to T- cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*.2017; 1 (20): 1760-1772

85. Heibliq M, Elhamri M, Nicolini FE, Wattel E, Michallet M, Salles G, Thomas X. Effect of Initial Body Mass Index on Survival Outcome of Patients with Acute Leukemia: A Single-Center Retrospective Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*.2015; 15: S (7-13)

86. Mapp S, Sandhu G, Carriqton C, Henni S. A systematic review of treatment outcomes with weight-based dosing of chemotherapy in obese adult patients with acute leukemia or lymphoma. *Leuk Lymphoma*.2016; 57 (4): 981-984

87. Bray WM, Bivona C, Rockey M, Henry D, Grauer D, Abhyankar S, Aljitawi O, et al. Outcomes for newly diagnosed with acute myeloid leukemia dosed on actual or adjusted body weight. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015; 76 (4): 691-697