



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO  
EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**“Factores de riesgo para desarrollo de obesidad en niños  
sobrevivientes de leucemia aguda linfoblástica tratados en el  
Hospital Infantil de México Federico Gómez”**

**TESIS**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRÍA EN CIENCIAS**

**PRESENTA:**

**VIOLETA TORRES RODRÍGUEZ**

**TUTOR**

**D EN C. PATRICIA G. MEDINA BRAVO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**CIUDAD DE MÉXICO ABRIL 2017**



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.

## **Agradecimientos**

**A los pilares de mi vida: Fernando mi esposo, mi compañero, luz y guía. Mi padre Rafael, el mejor de mis maestros, y mis hermanos Esperanza y Rafael, mis dos mosqueteros.**

**D. en C. Patricia G. Medina Bravo**

Por su apoyo y disposición para mejorar este trabajo.

**D. en C. Alfonso Reyes López**

Por su invaluable apoyo y asesoría, sin su experiencia y conocimiento este trabajo no hubiera sido posible.

**Dra. Leticia M. García Morales**

Por el cariño, el apoyo y confianza plena a lo largo de los años. Por facilitarme el acceso a datos previamente obtenidos y compartir conmigo información valiosa.

**Dr. José Antonio Orozco**

Por su esfuerzo y gran trabajo para la recolección de datos.

*Somos en las palabras: de su riqueza depende  
nuestra capacidad de transformar el mundo  
y construir alternativas.*

**Marcos Roitman Rosenmann**

## Índice

Resumen .....	5
I. Antecedentes .....	6
II. Planteamiento del problema .....	19
III. Pregunta de investigación .....	19
IV. Justificación .....	20
V. Hipótesis .....	20
VI. Objetivos .....	21
VII. Metodología	
1. Tipo de estudio .....	22
2. Población .....	22
3. Tamaño de muestra .....	22
4. Criterios de selección .....	24
5. Procedimientos .....	25
6. Clasificación y definición de variables .....	27
VIII. Análisis de datos .....	32
IX. Resultados .....	35
X. Discusión .....	45
XI. Limitaciones .....	56
XII. Conclusiones .....	58
XIII. Consideraciones éticas .....	58
XIV. Anexo 1 .....	59
XV. Referencias.....	61

## Resumen

**Antecedentes.** La prevalencia de sobrepeso y obesidad (SP/OB) en sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda (LLA) es mayor comparada con población de referencia. Los factores de riesgo más estudiados son la edad de inicio de LLA, el sexo y el antecedente de radioterapia, con resultados inconsistentes en la literatura.

**Métodos.** Estudio analítico retrospectivo de una cohorte de 106 supervivientes de LLA, atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez entre los años 2008 y 2014. Búsqueda de factores de riesgo para desarrollo o perpetuación de SP/OB durante el seguimiento.

**Resultados.** La media de edad en años al diagnóstico fue de 5.8 (DE  $\pm$  4), el 63.8% de los sujetos eran de sexo masculino y la mayoría tuvo LLA de alto riesgo (67%). Sólo 11 pacientes recibieron radioterapia (10.4%) y el 19% presentó SP/OB antes de iniciar el tratamiento. Mediante un modelo de efectos mixtos con datos en panel, el antecedente de diabetes gestacional se asoció con un incremento de 1.77 DE del puntaje z de IMC en el seguimiento (coeficiente 1.77 IC 95% 0.70 – 2.85 p 0.001); los pacientes con SP/OB al inicio de la LLA también presentaron un incremento de 1.39 en el zIMC (coeficiente 1.39 IC 95% 0.91 – 1.88 p 0.0001). Se encontró asociación inversa con la edad de inicio de la LLA: el zIMC disminuye a razón de 0.04 por cada año de edad del niño al diagnóstico de la leucemia (coeficiente -0.04 IC 95% -0.09 – -0.001 p 0.04).

**Conclusiones.** El antecedente de diabetes gestacional, una menor edad y la presencia de SP/OB al diagnóstico de la LLA son factores de riesgo para SP/OB en los sobrevivientes. En esta población, la frecuencia combinada de esta condición se duplicó desde el inicio de la quimioterapia hasta el seguimiento y fue mayor que la reportada a nivel nacional para el mismo grupo etario.

**Palabras clave:** obesidad, leucemia, sobrevivientes, riesgo.

## I. Antecedentes

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la forma más frecuente de cáncer en la edad pediátrica <sup>1,2</sup>. No es una sola enfermedad, sino un grupo de neoplasias malignas que se originan en precursores hematopoyéticos de células B en el 80-85% de casos o de células T en un 20-25% y consiste en una maduración defectuosa de estas células con arresto en el proceso de diferenciación y una proliferación anormal y excesiva. Como resultado, se acumula una gran cantidad de células inmaduras tanto en médula ósea como en sitios extra-medulares, provocando la supresión de la hematopoyesis fisiológica, que clínicamente se presenta como anemia, trombocitopenia y neutropenia <sup>3</sup>.

El diagnóstico se establece con los estudios que se realizan en un aspirado de médula ósea: de morfología, citoquímica, fenotipo, cariotipo y biología molecular. Tomando en cuenta las diferentes características que evalúa cada herramienta diagnóstica, existen varias clasificaciones de las leucemias que son útiles tanto para fines didácticos como para predecir la respuesta al tratamiento. Una de las primeras es la clasificación del Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) que con base en la morfología de los linfoblastos clasifica LLA en tres grupos: L1 (la más frecuente en la edad pediátrica), L2 (más frecuente en adultos) y L3 (muy infrecuente) <sup>4</sup>. La nomenclatura de las categorías de riesgo es variable entre los distintos grupos internacionales de estudio de leucemias. Por ejemplo, el protocolo XV del *St. Jude Children's Research Hospital* estratifica a los pacientes en cuatro grupos de riesgo: bajo, habitual o estándar, alto y muy alto <sup>5</sup>. En México, por la limitada disponibilidad de técnicas de biología molecular, la mayoría de los centros estratifican a los pacientes en solo dos grupos de riesgo: bajo o habitual y alto <sup>6,7</sup>. Estas diferencias en las clasificaciones son importantes porque se trata de un grupo de desórdenes hematológicos y no de una sola

enfermedad, y como se menciona más adelante, se relacionan con el tratamiento asignado por lo que en el estudio de la LLA es preciso especificar la clasificación de riesgo y el protocolo de tratamiento que se utiliza en determinado centro.

En cuanto a la epidemiología de estas leucemias, la incidencia en México está por encima de la reportada a nivel mundial: se estima que ocurren 49.5 casos nuevos por millón de habitantes al año *versus* de 20 a 35 casos por cada millón de habitantes al año en otros países <sup>8,9</sup>. Gracias a los avances en diagnóstico y tratamiento, actualmente los índices de supervivencia están por arriba del 80% en centros especializados de países desarrollados <sup>10-14</sup>. En los países en vías de desarrollo la información de supervivencia es escasa y en muchos casos de validez dudosa; en algunos países de Asia se ha reportado arriba del 75% a partir del año 2000 <sup>15</sup>.

En una revisión de la literatura disponible en *Medline* sobre supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en niños con LLA desde finales de los años setenta hasta el 2007, los autores no encontraron información disponible para México <sup>15</sup>. Uno de los pocos reportes de supervivencia de LLA en México es un análisis retrospectivo de 391 expedientes de niños afiliados al Seguro Popular atendidos en hospitales de segundo y tercer nivel. Se incluyeron 9 centros en el estudio, de los cuales sólo dos eran de tercer nivel y sin embargo, poco menos de la mitad de los expedientes (41.7%) provenían de estos últimos. Los autores encontraron diferencias importantes entre los pacientes atendidos en hospitales de segundo y tercer nivel: a 4 años de seguimiento, la supervivencia en centros de tercer nivel fue de 82% *versus* 55% en los de segundo nivel <sup>16</sup>.

Según el Registro Nacional de Cáncer de Niños y Adolescentes, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), institución de tercer nivel, entre los años 2005 a 2009 se atendieron por cáncer entre 1,217 y 1,402 menores

de 20 años de edad por año y la mitad de los casos fue por LLA <sup>17</sup>. Esto representa una población creciente de supervivientes que pueden desarrollar secuelas a largo plazo, entre las que destacan por la cronicidad y la asociación con otras complicaciones la obesidad y el sobrepeso. A este respecto, no son pocos los estudios en otras partes del mundo que han documentado una mayor prevalencia de obesidad en supervivientes de LLA comparados con sujetos sanos de la misma edad y sexo <sup>18-21</sup>. Además de la prevalencia, se han estudiado los factores que predisponen a estos pacientes a desarrollar obesidad, algunos inherentes a los sujetos (como sexo o edad al diagnóstico de LLA) y otros relacionados con el tratamiento; sin embargo los resultados son inconsistentes entre diferentes estudios. Por ejemplo, el sexo femenino y una menor edad al momento del diagnóstico de la leucemia fueron predictores de obesidad en algunos estudios <sup>22-26</sup>, pero otros autores no encontraron esta asociación <sup>27,28</sup>.

Existe sólo una revisión sistemática y meta-análisis de estudios de prevalencia y factores de riesgo de obesidad en niños supervivientes de LLA y es un valioso análisis que sintetiza los estudios de 35 años atrás referentes a este tema (*Tabla 1*). De 47 estudios que cumplieron los criterios de inclusión, entre los más importantes que se hubiera evaluado la prevalencia de sobrepeso/obesidad (SP/OB) por índice de masa corporal (IMC), por el *puntaje z* del IMC (zIMC), percentil de IMC o porcentaje de grasa corporal medida por radiografía de absorción dual y que se hubieran comparado estos resultados en los supervivientes de LLA *versus* grupo control o bien alguna referencia poblacional como gráficas de crecimiento por ejemplo, los autores encontraron evidencia que confirma una alta prevalencia de SP/OB en supervivientes de este tipo de leucemia. A pesar de una considerable heterogeneidad entre los estudios incluidos en su análisis, por diferencias en definición y/o medición de obesidad y tiempos de seguimiento principalmente, los investigadores encontraron en 1,742 niños supervivientes de

LLA que el zIMC global fue 0.83 (IC 95% 0.6 – 1.06), lo que corresponde al percentil 80 de IMC. En 11 de los estudios analizados la prevalencia de SP/OB en niños supervivientes de LLA a 5 años fue de 40% y en 14 estudios con supervivientes de 5 a 9 años, la prevalencia fue de 29 hasta 79%. En los pocos estudios que se encontraron con seguimiento a largo plazo, esto es más de 10 años, la prevalencia de SP/OB se encontró entre 34 y 46%. En los sub-análisis los autores no encontraron evidencia de mayor o menor riesgo para obesidad por sexo, edad al diagnóstico o tipo de tratamiento recibido (incluyendo radioterapia craneal) <sup>29</sup>.

**Tabla 1. Resumen del estudio: Obesity in Pediatric ALL survivors: a meta-analysis <sup>29</sup>**

Autor /Año/País	Años de sobrevivida de LLA	N Sobrevivientes/Controles <sup>a</sup>	Hallazgos principales <sup>b</sup>	Por género <sup>c</sup>	Por RT <sup>d</sup>
<b>Puntaje z</b>					
Bang et al/2012/Corea	< 5	88	0.3	ND	ND
Esbenshade et al/2011/EUA	< 5	106	1	M: 1.0, H: 1.1	Ninguna
Breene et al/2011/GB	< 5	53	1	M: 1.2, H: 0.8	ND
Baillargeon et al/2007/EUA	< 5	307	0.8	M: 0.8, H: 0.8	ND
Marinovic et al/2005/Francia	< 5	34/74	0.7/0.7	ND	ND
Kohler et al/2011/GB	5 a 9	54/51	0.5/0.3	M: 0.7, H: 0.3	ND
Chow et al/2007/EUA	5 a 9	24	0.8	ND	Ninguna
Sklar et al/2000/EUA	5 a 9	126	0.5	M: 0.5, H: 0.5	RT+: 0.7, RT-: 0.04
Birkebaek et al/1998/Dinamarca	> 10	33	1.3	ND	RT+: 1.4 RT-: 1.0
Veringa et al/2012/Holanda	> 10	68	0.5	M: 1.4, H: -0.1	RT+: 1.0 RT-: 0.02

IMC percentil					
Love et al/2011/Canadá	< 5	102	74.3	Ninguno	ND
% SP/OB					
Love et al/2011/Canada/	< 5	102	SP/OB: 46%	ND	ND
Breene et al/2011/GB	< 5	53	SP: 30% OB: 17%	ND	ND
Chow et al/2007/EUA	< 5	85	SP: 21.2% OB: 20.0%	ND	ND
Karaman et al/2010/Turquía	5 a 9	93/50	71.7/62.3%	Ninguna	Ninguna
Love et al/2011/Canadá	5 a 9	102	66.5%	Ninguna	ND
Nathan et al/2006/Canadá	5 a 9	83	SP: 24% OB: 14%	F: 34% H: 41%	Ninguna
Veringa et al/2012/Holanda	>10	68	SP/OB: 38%	M: 65% H: 21%	RT+: 90% RT-: :30%
Oeffinger et al/2003/EUA	>10	1765/2565	SP: 29% OB: 17%	M: 49% H: 51%	RT+: 47% RT-: 37%
Shaw et al/2000/GB	>10	33	SP/OB: 45%	M:56% H:13%	ND

ND = Información no disponible, sin análisis por grupos.

a = Si no están especificados se trató de controles por población de referencia.

b = Para zIMC y percentil se muestra media.

c = M: mujer, H: hombre.

d = Radioterapia.

Siendo relativamente reciente el incremento notable en la supervivencia a largo plazo de niños con LLA, muchos de los efectos y complicaciones metabólicas del tratamiento a largo plazo se desconocen. Aunque en México y otros países en vías de desarrollo las estadísticas no permiten hacer estimaciones como esta, en Estados Unidos se calcula que 1 de cada 680 personas entre 20 y 50 años es un superviviente de cáncer en la infancia <sup>30</sup>. Tomando en cuenta que la supervivencia de niños con LLA tratados en el HIMFG es de alrededor de 80% (ligeramente por debajo de los países desarrollados), resulta de gran interés conocer a esta

población y darle seguimiento para poder prever complicaciones tardías relacionadas con el tratamiento.

En estudios previos, la mayoría realizados en países desarrollados, se ha demostrado que comparados con controles de misma edad y sexo, los supervivientes de LLA tienen mayor prevalencia de obesidad. Sin embargo, se desconocen los patrones de ganancia de peso – específicamente de tejido adiposo – durante el tratamiento y a largo plazo, así como los factores que predisponen a estos niños a una mayor ganancia de peso y/o tejido adiposo como efecto indeseable del tratamiento. Asimismo, no se conoce la interacción de características inherentes a los niños con las diferentes modalidades de tratamiento y el efecto que esto tiene en la ganancia desproporcionada de peso.

Acerca de las características de los pacientes que puedan ser de mayor riesgo para desarrollo de obesidad durante y después del tratamiento, lo que más destaca en la literatura es el estudio del sexo, la edad y el estado nutricional al inicio de la quimioterapia. En el meta-análisis de Zhang et al., en diez estudios que reportaron explícitamente el zIMC en mujeres y hombres, encontraron que en 450 mujeres el zIMC fue de 1.0 (IC 95% 0.7–1.4) comparado con el de 489 hombres que fue de 0.7 (IC 95% 0.3–1.1). En otros estudios en los que no se reportó zIMC sino prevalencia de SP/OB - cabe recordar la heterogeneidad de definiciones y medidas - algunos autores reportaron mayor prevalencia entre las mujeres sobrevivientes de LLA pero otros no encontraron diferencias entre los sexos<sup>29</sup>. Con respecto a la edad al inicio de la leucemia como un factor de riesgo para desarrollo de obesidad ocurre algo similar, en algunos estudios una menor edad se asoció con mayor prevalencia de SP/OB en los sobrevivientes<sup>19,22-24,31</sup> y en otros estudios no se encontró esta asociación<sup>21,28,32-35</sup>. Dada la heterogeneidad de definiciones y variedad en los tiempos de seguimiento, es difícil establecer conclusiones sobre el

efecto del estado nutricional al inicio de la quimioterapia sobre el riesgo de desarrollar obesidad.

En resumen, en supervivientes de LLA la prevalencia de obesidad es mayor que en sujetos de la misma edad y sexo; pero los factores que los predisponen, los patrones de ganancia de peso durante y después del tratamiento y los mecanismos por los que esto ocurre no están claros. A este respecto, son pocos los estudios longitudinales que hayan medido la ganancia de peso en los niños durante y/o después del tratamiento. Zhang et al., en una cohorte retrospectiva de 83 pacientes, determinaron que tener SP/OB al momento del diagnóstico es un fuerte predictor de tener SP/OB al final del tratamiento con un OR = 11.9 [IC 95% 3 - 47.4]; más aún, después de controlar la variable de SP/OB al inicio del tratamiento, la rápida ganancia de peso – medida por zIMC – durante la fase de inducción y los primeros 6 meses de mantenimiento, también fue predictor de SP/OB al final del tratamiento, con un OR = 3.1 [IC 95% 1.4 - 6.8]. A pesar de que a 5 años después del tratamiento, ambas variables no se asociaron de forma significativa con la presencia de SP/OB, el incremento en el zIMC desde el diagnóstico hasta el final del tratamiento se asoció con SP/OB con un OR = 3.8 [IC 95% 1.1 - 12.5]<sup>36</sup>.

En una revisión sistemática y meta-análisis de estudios sobre patrones de crecimiento durante y después del tratamiento de pacientes pediátricos con LLA - la única publicada hasta 2016 -, el mismo grupo de estudio reportó que el incremento promedio en el zIMC de 1,514 pacientes durante el tratamiento fue de 0.81 [IC 95% 0.25-1.38]. La ganancia más importante de peso ocurre al inicio del tratamiento ( $\Delta$  0.41, IC 95% -0.34 - 1.17) y durante la fase de mantenimiento ( $\Delta$  0.34, IC 95% -0.22 - 0.90). Aunque los autores no pudieron evaluar la permanencia de SP/OB a largo plazo en los supervivientes, sus resultados sugieren que los pacientes no regresan a su estado nutricional previo al inicio de la quimioterapia y

permanecen con SP/OB a lo largo del tiempo. De 16 estudios incluidos en el meta-análisis, parece ser que desde el diagnóstico hasta varios años libres de enfermedad después, la media de incremento en el zIMC fue de 0.5 a 0.9<sup>37</sup>. Si bien estos datos son de utilidad pues sintetizan la información disponible de diferentes países y centros de tratamiento, cabe mencionar que los estudios analizados corresponden a diferentes momentos del tiempo, lo que implica heterogeneidad en los protocolos de quimioterapia, por lo que es necesario ampliar la investigación a sedes locales con protocolos de tratamiento específicos, como ocurre en nuestro centro el HIMFG.

Aunque el tratamiento de la LLA ha evolucionado en las últimas décadas, sus fases de aplicación han cambiado poco desde los años ochenta del siglo pasado. Actualmente, las clasificaciones del riesgo de los pacientes con base en una combinación de características clínicas, biológicas y genéticas, y más recientemente, en la respuesta al inicio del tratamiento, se utilizan para la asignación del tratamiento pero las fases prácticamente siguen siendo las mismas: 1) inducción a la remisión; 2) consolidación (intensificación) y 3) mantenimiento<sup>38</sup>. En el HIMFG, en los años que abarcó este estudio, se aplicaba el protocolo de tratamiento que se resume en el *Anexo 1*.

Se hace hincapié en las diferencias en el protocolo de tratamiento porque los fármacos que se utilizan en la quimioterapia han sido propuestos como uno de los posibles factores que se asocian con el desarrollo de obesidad en los supervivientes, particularmente los glucocorticoides (GC), cuyos efectos en homeostasis de líquidos y electrolitos, metabólicos, cardiovasculares, inmunosupresores y anti-inflamatorios entre otros han sido ampliamente estudiados. La influencia de los GC en la sensibilidad a la insulina es muy evidente en situaciones de exceso de cortisol como el síndrome de Cushing por ejemplo, en

el que los pacientes desarrollan intolerancia a la glucosa, obesidad central e hipertensión arterial. Asimismo, el tratamiento con GC exógenos se ha asociado con obesidad y un perfil metabólico adverso entre otras alteraciones <sup>39</sup>.

Fisiológicamente, los efectos de los GC son opuestos a los efectos de la insulina en el metabolismo de los carbohidratos, los lípidos y las proteínas; de tal manera que causan hiperglucemia al incrementar la resistencia a la insulina en hígado, músculo esquelético y tejido adiposo principalmente y disminuir su secreción dependiente de glucosa por las células beta pancreáticas <sup>40</sup>. Todos estos mecanismos de acción hacen suponer que los GC administrados durante la quimioterapia son al menos uno de los factores que predisponen a los sobrevivientes a desarrollar obesidad.

Al respecto, hay algunos estudios que han buscado la asociación entre las dosis de GC administrados durante el tratamiento de LLA y los cambios en el IMC de los pacientes, sin embargo, los resultados son inconsistentes. En una cohorte retrospectiva en la que se analizaron los cambios en el IMC y en la presión arterial durante el tratamiento de LLA en 183 pacientes menores de 21 años, mediante un modelo de efectos mixtos, los autores reportaron asociación entre el zIMC elevado al inicio del tratamiento con un zIMC elevado durante la fase de mantenimiento (coeficiente = 0.61,  $p < 0.001$ ); sin embargo en el mismo análisis, el género, el requerimiento de alimentación suplementaria de algunos pacientes y la dosis de GC no mostraron asociación con el IMC. En cuanto a la presión arterial, la edad mostró una asociación inversa con los *puntajes z* de presión sistólica y diastólica en la fase de mantenimiento ( $p < 0.001$ ), no así el zIMC al diagnóstico, el género, la dosis de GC ni el antecedente de hipertensión en familiares de primer y/o segundo grado <sup>41</sup>. En cambio en otro estudio, también retrospectivo, de 165 pacientes entre 2 y 20 años de edad al diagnóstico de LLA, la dosis acumulativa de GC (prednisona

y/o dexametasona) sí se asoció significativamente con el zIMC y con un mayor riesgo de obesidad en los sobrevivientes. El riesgo de obesidad del grupo con dosis más altas de GC ( $>10,000 \text{ mg/m}^2$ ) comparado con el grupo de dosis más bajas ( $<7,500 \text{ mg/m}^2$ ) fue un OR = 6 (IC 95% 1.2 – 28.5  $p < 0.05$ )<sup>33</sup>.

Como estos dos ejemplos, la mayoría de los estudios publicados sobre el tema son retrospectivos, por lo que el alcance de la evidencia disponible acerca de la importancia de los GC en el desarrollo de obesidad en los supervivientes de LLA es limitado y por supuesto que hay otros factores del tratamiento que deben ser considerados en la patogénesis de la obesidad, como los efectos adversos de la radioterapia craneal en la secreción de hormona de crecimiento (GH por sus siglas en inglés)<sup>42</sup>, sin embargo en el meta-análisis los sobrevivientes de LLA tienen mayor prevalencia de SP/OB aun sin haber recibido radioterapia; la insensibilidad a la leptina en sobrevivientes de LLA (relacionada también con la radioterapia craneal)<sup>43-47</sup> y desde luego el innegable efecto, aunque no esté claro hasta qué punto, del estilo de vida de los pacientes durante el tratamiento, tiempo en el que es probable que una menor capacidad o disposición para hacer ejercicio y cambios en la alimentación interactúen con el resto de los factores mencionados.

De forma muy elemental, podemos definir la obesidad como un desequilibrio entre el consumo y el gasto energético; sin embargo, el peso que tiene cada uno de estos componentes en la patogénesis es algo desconocido y más aún, los condicionantes de cada uno por separado. El papel de la actividad física en la regulación de la composición corporal y el gasto energético ha sido ampliamente estudiado, pero la relación entre estos dos últimos no está del todo entendida. Algunos investigadores han intentado dilucidar el efecto de la disminución de actividad física en la ganancia de peso de los niños con LLA; Warner y colaboradores, en una cohorte de supervivientes a largo plazo de LLA y otras

formas de cáncer infantil, demostraron que los primeros presentan disminución tanto en los patrones de actividad física como en el gasto energético diario total (TDEE por sus siglas en inglés) comparados con supervivientes de otras formas de cáncer y con controles sanos (familiares). Más aún, la disminución en el TDEE fue atribuida a la menor cantidad de actividad física diaria y ambas condiciones se correlacionaron con el porcentaje de grasa corporal ( $r = -0.39$ ,  $p < 0.001$  y  $r = -0.24$ ,  $p < 0.05$  respectivamente) <sup>48</sup>. Otro grupo midió el gasto energético en 20 niños que recibieron tratamiento para LLA (sin radioterapia), con incremento en su IMC pero no en rango de SP/OB y encontraron que el gasto energético total (GET) fue significativamente más alto en los controles sanos que en los pacientes, y esta diferencia era principalmente por un menor gasto energético durante las actividades en el grupo de los pacientes; asimismo, el gasto energético en reposo fue menor en los pacientes que en los controles sanos <sup>49</sup>.

Con respecto al papel de la alimentación (consumo energético) en el desarrollo de obesidad en este contexto, la información es aún más escasa que los estudios acerca de gasto energético y proviene de estudios con una  $n$  muy pequeña como para obtener una conclusión. En los pocos estudios publicados, no hay evidencia de que los pacientes en tratamiento de LLA experimenten un consumo energético mayor que controles sanos o que esto se relacione con cambios en el IMC <sup>49-53</sup>.

Hemos visto entonces que en otros países aún en diferentes períodos de tiempo, con las diferencias en protocolos de tratamiento que esto implica, hay suficiente evidencia acerca de la mayor prevalencia de obesidad en supervivientes de LLA aún a largo plazo, y aunque hay componentes del tratamiento que son conocidos factores que se asocian con obesidad y resistencia a la insulina como los GC por ejemplo, hasta ahora la evidencia es escasa y poco consistente en cuanto al

peso que tienen estos medicamentos y otros factores, como la alimentación y el ejercicio, en el desarrollo de obesidad en los niños con LLA durante el tratamiento o bien a largo plazo.

Nuestro país es el de mayor prevalencia de obesidad infantil en el mundo y el segundo lugar en obesidad de adultos. La prevalencia combinada de SP/OB en la población adolescente, según los datos de la ENSANUT MC 2016, es de 36.3% (IC 95% 32.6, 40.1), 1.4 puntos porcentuales superior a la prevalencia en 2012 (34.9% (IC95% 33.7, 36.2) <sup>54,55</sup>. Es decir que 3 de cada 10 adolescentes mexicanos tienen SP/OB y 7 de cada 10 adultos, pues la prevalencia combinada para mayores de 20 años en esta última edición de la encuesta fue de 72.5% (IC95% 70.8, 74.3) <sup>54</sup>. Independientemente del estilo de vida, hay muchos estudios que revelan cierta predisposición genética de los mexicanos a desarrollar enfermedades relacionadas con resistencia a la insulina. Pero, es evidente que la genética no explica la epidemia nacional que enfrentamos en las últimas décadas. Aunque se han descrito muchos polimorfismos en diferentes genes que controlan vías metabólicas y el apetito, la predisposición que confieren para el desarrollo de obesidad depende de factores ambientales. La etapa gestacional y el primer año de vida constituyen un período crítico en el que se pueden presentar las condiciones favorables para la expresión de estos genes. La evidencia en cuanto a la asociación entre obesidad y diabetes materna y obesidad y síndrome metabólico en los hijos es bastante sólida; incluso, los hijos de madres con obesidad, aún sin cumplir criterios de diabetes gestacional, también tienen más riesgo de desarrollar síndrome metabólico <sup>56</sup>. Más aún, el sobrepeso materno previo a la gestación, es un fuerte predictor de obesidad en los niños <sup>57-59</sup>.

En cuanto a la importancia de otros factores presentes durante el primer año de vida, por meta-análisis de estudios prospectivos sabemos que el peso alto al

nacimiento y la rápida ganancia de peso durante el primer año de vida se asocian de forma positiva con el desarrollo de obesidad en etapas más tardías de la infancia<sup>60</sup>. Aunque la evidencia disponible acerca de la lactancia materna como factor protector para el desarrollo de obesidad no es tan sólida y se han encontrado resultados inconsistentes, las diferentes definiciones de lactancia que se utilizan en diversos estudios, entre otros factores, limitan el alcance de las conclusiones. Sin embargo, en dos meta-análisis de 19 estudios en total, se concluye que el riesgo de desarrollar obesidad disminuye entre 15 y 22% en niños que alguna vez recibieron lactancia materna en el primer año de vida vs niños que nunca recibieron lactancia<sup>60,61</sup>. De igual forma, hay cierta evidencia de que la introducción temprana de alimentos sólidos en lactantes se asocia positivamente con mayor peso en niños.

Entonces, independientemente de que algunos factores relacionados con la LLA confieren riesgo de SP/OB en los supervivientes, hay características inherentes a los niños que pueden estar presentes desde la etapa perinatal y cuyo estudio en conjunto es necesario para ponderar la importancia de cada uno en el mayor riesgo de obesidad y desarrollar así estrategias oportunas de intervención para disminuir el riesgo de complicaciones tardías y crónicas asociadas a esta enfermedad.

El HIMFG es uno de los centros de mayor concentración de pacientes con LLA en nuestro país; la información que podamos obtener del estudio de los supervivientes de este tipo de leucemia puede servir de referencia para otros centros de atención en los que no se lleva a cabo investigación.

## **II. Planteamiento del problema**

La población de niños supervivientes de LLA en el Hospital Infantil de México Federico Gómez es cada vez más grande; la supervivencia a 4 años de seguimiento es del 82%. La prevalencia de obesidad a 5 y 10 años de sobrevivida se ha reportado entre 29 y 79% en otros países. Esta elevada frecuencia ha motivado el estudio de los factores que favorecen la ganancia desproporcionada de tejido adiposo en esta población, sin embargo se ha centrado casi exclusivamente en los componentes del tratamiento. El hecho de que no todos los supervivientes desarrollen obesidad a pesar de que el tratamiento es relativamente uniforme, explica que la LLA se considere como un modelo de estudio de “pre-obesidad” que, a diferencia de otros, probablemente sea un mejor marco de referencia para la ponderación de la magnitud del riesgo que confieren los antecedentes familiares, los personales y los factores ambientales en la ganancia de peso, precisamente porque el tratamiento siempre incluye fármacos con efectos adipogénicos conocidos.

Aunque existen varios estudios sobre factores de riesgo para desarrollo de obesidad en esta población particular, la gran mayoría se han enfocado en el tratamiento y se ha estudiado poco el efecto que pueden ejercer los antecedentes familiares y/o perinatales de los niños.

## **III. Pregunta de investigación**

¿Cuáles son los factores que se asocian con mayor riesgo de presentar sobrepeso u obesidad en niños supervivientes de leucemia linfoblástica aguda tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

## **IV. Justificación**

La obesidad es una enfermedad compleja para la que aún tenemos más preguntas que respuestas. Se ha estudiado mucho el posible riesgo que confieren múltiples factores genéticos y ambientales y el efecto que pueden ejercer sobre los procesos que se consideran la piedra angular de su fisiopatología: la disminución del gasto energético y el incremento en la ingesta, sin que sepamos hasta ahora qué de todo tiene un papel determinante en el inicio de la enfermedad.

En el contexto de la alta prevalencia de obesidad en los supervivientes de LLA, los hallazgos entre diferentes grupos de investigación sobre factores de riesgo son inconsistentes, por lo que sigue siendo necesario su estudio dado que su identificación y descripción es una oportunidad para diseñar intervenciones dirigidas que modifiquen la ganancia desproporcionada de peso, específicamente de tejido adiposo, en etapas críticas del tratamiento de la leucemia, disminuyendo así el riesgo de desarrollar obesidad como un efecto colateral del tratamiento.

## **V. Hipótesis**

### ***Hipótesis general***

Los factores de riesgo para SP/OB en supervivientes de LLA no solamente son los concernientes a la leucemia y al tratamiento; los antecedentes personales, en particular de la etapa perinatal y primer año de vida, también contribuyen a un mayor riesgo.

### ***Hipótesis específica***

En los supervivientes de LLA, el antecedente de radioterapia ( $OR \geq 1.26$ ), el antecedente de SP/OB al inicio de la LLA ( $OR > 11$ ), la edad al diagnóstico de la LLA, el antecedente de SP/OB en los padres, de diabetes gestacional, falta de lactancia, la categoría de riesgo de LLA, el peso al nacimiento, la madurez gestacional al nacimiento y la edad de inicio de alimentación complementaria, se asocian con la presencia de SP/OB.

## **VI. Objetivos**

### ***General***

Identificar los factores de riesgo asociados a la presencia de sobrepeso u obesidad en niños supervivientes de LLA atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### ***Específicos***

- Identificar los factores asociados a las variaciones del puntaje z del índice de masa corporal de niños supervivientes de LLA, desde el inicio de la leucemia hasta el fin del tratamiento y durante la vigilancia.
- Describir el estado nutricional de los niños al diagnóstico de LLA, su evolución al finalizar el tratamiento y en la última consulta de vigilancia.
- Determinar la proporción combinada de sobrepeso y obesidad, definidos por puntaje z de índice de masa corporal, en niños supervivientes de LLA y compararla con la prevalencia nacional combinada para mismo grupo etario.

## VII. Metodología

**1. Tipo de estudio:** cohorte retrospectiva. Análisis de fuente secundaria de datos.

**2. Población de estudio:** Niños con LLA atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, entre los años 2006 y 2014.

### **3. Tamaño de muestra**

La información válida disponible acerca de factores de riesgo para desarrollo de obesidad en supervivientes de leucemia es escasa; los estudios que han reportado medidas de asociación son muy pocos. Se calculó un tamaño de muestra para cada uno de los dos factores en los que se encontró una medida de asociación en la literatura, en este caso OR.

#### **Por antecedente de radioterapia (RT)**

*Fórmula por diferencia de proporciones*

$$n = \frac{\left[ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Parámetros:

Alfa = 0.05

Poder: 0.80

$p_1 = 0.36^*$

$p_2 = 0.41^*$

OR previsto 1.26\*

**n por grupo = 1,421**

\**J Clin Oncol* 2003;21:1359-1365.

***Por antecedente de SP/OB al inicio de la LLA***

Misma fórmula con los siguientes parámetros:

Alfa = 0.05

Poder: 0.80

$p_1 = 0.45^{**}$

$p_2 = 0.064^{**}$

OR previsto 11.9<sup>\*\*</sup>

**n por grupo = 19**

**\*\* *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1263–1269**

Para el resto de las características que se han sugerido como posibles factores de riesgo para el desarrollo de obesidad, como la edad al inicio de la quimioterapia o el género, no existen datos suficientes para calcular medidas de asociación, por lo que no se calculó un tamaño de muestra necesario para identificar cada uno de ellos. Como se mencionó en los antecedentes, no en todos los estudios se ha reportado mayor riesgo de desarrollar obesidad en pacientes que han recibido radioterapia, el OR calculado es muy modesto (1.26), es por ello que el cálculo por diferencia de proporciones indica un tamaño de muestra imposible de alcanzar. Lo contrario ocurre con el antecedente de exceso de peso al inicio del tratamiento. Por cuestiones de factibilidad, en este estudio se incluyeron en el análisis los datos disponibles de los 105 sobrevivientes que cumplieron los criterios de inclusión, dado que no teníamos datos previos para poder hacer cálculos de tamaño de muestra para cada variable independiente, lo que desde luego no descarta la posibilidad de cometer errores tipo II.

Es por ello que con nuestros datos, tomando en cuenta la frecuencia de cada factor en los sobrevivientes que no desarrollaron SP/OB, calculamos el poder de este estudio para detectar un OR= 2 para cada uno de ellos, con un alfa de 5% y n = 105.

<b>Factor</b>	<b>OR</b>	<b>Poder (%)</b>
Sexo femenino	2	80
Edad al diagnóstico LLA <1 año o ≥ 10 años*	2	75
LLA 1	2	79
LLA de alto riesgo	2	72
Radioterapia	2	60
Prematuridad	2	35
No lactancia	2	66
Diabetes gestacional	2	0
Edad de inicio de AC < 6 meses*	2	77
SP/OB en padres	2	66

\*Variables cuantitativas que se hicieron dicotómicas para hacer los cálculos.

#### **4. Criterios de selección**

- **Inclusión**

- Edad al diagnóstico de LLA entre 0 y 18 años
- Sexo indistinto
- Haber concluido el tratamiento y continuar en vigilancia para el año 2014

- **Exclusión**

- Síndrome de Down o alguna otra enfermedad genética
- Recaída de la enfermedad
- Muerte

## **5. Procedimientos**

Se analizó una base de datos del Servicio de Endocrinología con información acerca de todos los casos de LLA que fueron atendidos en el HIMFG entre los años 2006 y 2014 y que para este último año hubieran completado el tratamiento y se encontraran en remisión. Toda la información se extrajo de los expedientes de forma retrospectiva y se capturó originalmente en formato Excel. Dicha base fue trabajada, codificada, convertida a datos de panel y analizada con el programa STATAIC13.

Para cada sujeto del estudio, los datos antropométricos peso y talla fueron transformados a puntajes  $z$  de IMC ( $z$ IMC) ajustados para edad y sexo tomando como referencia los patrones de crecimiento de la OMS<sup>63</sup>; para hacer los cálculos se utilizó la herramienta *WHO AnthroPlus*, software diseñado para el monitoreo del crecimiento en individuos y poblaciones desde los 0 hasta los 19 años<sup>64</sup>. Se obtuvo así el IMC en tres momentos: diagnóstico de LLA, fin del tratamiento y última consulta de vigilancia (antes de la inclusión de los sujetos a la base de datos). Los datos se tomaron de las notas de evolución del servicio de Oncología Pediátrica; generalmente las mediciones antropométricas son realizadas por residentes de pediatría. La *puntuación Z* indica el número de desviaciones estándar (DE) en que la medida del sujeto se aleja de la media de la población de referencia.

## Definiciones de estado nutricional

Para el análisis se incluyeron como datos válidos entre -5.0 y +5.0 puntos z del IMC respecto de la media de la población de referencia antes mencionada.

- a. **Desnutrición:** puntaje z menor a -2.
- b. **Sobrepeso u obesidad en menores de 5 años:** puntaje z por arriba de +2 desviaciones estándar.
- c. **Sobrepeso en  $\geq 5$  y  $< 19$  años:** puntajes z por arriba de +1 y hasta +2.
- d. **Obesidad en  $\geq 5$  y  $< 19$  años:** puntajes z arriba de +2 desviaciones estándar.
- e. **Sobrepeso en  $\geq 19$  años:**  $IMC \geq 25$  y  $< 30$ .
- f. **Obesidad en  $\geq 19$  años:**  $IMC \geq 30$ .

**Tabla 2. Clasificación y definición de variables**

Variable	Definición	Definición operacional	Tipo	Escala de medición
<b>Dependientes</b>				
<b>Puntuación z del índice de masa corporal (zIMC) en la última consulta de vigilancia</b>	<p><i>IMC</i> * Peso (en kilogramos) dividido por el cuadrado de la altura (en metros).</p> <p><i>Puntuación Z</i> * indica el número de desviaciones estándar (DE) en que la medida del sujeto se aleja de la media de la población de referencia<sup>1</sup>.</p>	<p>Se aplicó la fórmula al peso y la talla consignados en la última nota de evolución del Servicio de Oncología Pediátrica de los expedientes clínicos.</p> <p>Para obtener la puntuación Z se tomaron como referencia los patrones de crecimiento de la OMS para niños de 0 a 19 años. **</p>	<p>Numérica discreta</p> <p>Numérica discreta</p>	<p>Kg/m<sup>2</sup> (Kilogramos/metro<sup>2</sup>)</p> <p>Numérica (DE)</p>
<b>Sobrepeso/Obesidad (SP/OB)</b>	El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.	<p>Presencia o ausencia de SP/OB en la última consulta de vigilancia. Para la definición de estos términos se aplicaron los criterios de la OMS, con base en el zIMC definido previamente.</p> <p><b>Criterios OMS 2007</b></p> <p>- <b>Menores de 5 años</b> Sobrepeso y obesidad: zIMC +2 y más.</p> <p>- <b>Mayores de 5 y</b></p>	Catagórica nominal	<p>Desnutrición o Peso normal</p> <p>SP/OB</p>

		<p><b>hasta 19 años:</b>  Sobrepeso: zIMC +1  Obesidad: zIMC +2  Obesidad extrema: +3</p> <p><b>Mayores de 19 años:</b>  Sobrepeso: IMC <math>\geq</math> 25 y <math>&lt;</math> 30  Obesidad: IMC <math>\geq</math> 30</p>		
<b>Independientes</b>				
<b>Características de los sujetos</b>				
<b>Edad</b> al diagnóstico de LLA	Tiempo transcurrido en años entre la fecha de nacimiento y el diagnóstico de LLA.	Misma	Numérica continua	Años
<b>Sexo</b>	Conjunto de características genotípicas y fenotípicas de los seres humanos	Misma	Categórica nominal	Femenino Masculino

	que los clasifica dentro de un grupo.			
<b>zIMC al diagnóstico de LLA</b>	<i>Vide supra *</i>	<i>Vide supra **</i> IMC obtenido por peso y talla consignados en la primera nota del Servicio de Oncología Pediátrica, en la que se confirma el diagnóstico de LLA.	Numérica discreta	Numérica (DE)
<b>zIMC al finalizar el tratamiento</b>	<i>Vide supra *</i>	<i>Vide supra **</i> IMC obtenido por peso y talla consignados en nota de evolución del Servicio de Oncología Pediátrica al finalizar el tratamiento.	Numérica discreta	Numérica (DE)
<b>Peso al nacimiento</b>	Peso registrado al nacimiento.	Peso de nacimiento registrado en historia clínica de ingreso al Servicio de Oncología del expediente clínico.	Numérica continua	Gramos (gr)
<b>Edad gestacional</b>	La edad gestacional se refiere a la edad de un <a href="#">embrión</a> , un <a href="#">feto</a> o un <a href="#">recién nacido</a> desde el primer día de la última <a href="#">regla</a> . Pre-término: hasta la semana 36.6. Término: de 37 a 41 semanas. Pos-término: 42 semanas de gestación o más <sup>2</sup> .	Categoría de madurez gestacional registrada en historia clínica de ingreso al Servicio de Oncología del expediente clínico.	Categórica nominal	Pre-término Término Pos-término
<b>Lactancia materna</b>	Definición y criterios de la OMS.	Antecedente de lactancia registrada en	Categórica ordinal	<i>Categorías</i> <b>No lactancia:</b>

		historia clínica de ingreso al Servicio de Oncología del expediente clínico.		Nunca recibió leche materna <b>Lactancia no óptima:</b> sí recibió seno materno pero no de forma exclusiva durante los primeros 6 meses <b>Lactancia óptima:</b> criterios de OMS
<b>Edad de inicio de alimentación complementaria</b>	Definición de la ESPGHAN <sup>3</sup> : Introducción por primera vez de cualquier alimento sólido o líquido que no sea leche materna o fórmula adaptada.	Edad en meses (consignada en expediente) a la que el niño recibió por primera vez cualquier alimento sólido o líquido diferente a la leche materna o fórmula infantil.	Numérica discreta	Meses
<b>Antecedente de diabetes gestacional</b>	Hiperglucemia que aparece durante el embarazo y alcanza valores que, pese a ser superiores a los normales, son inferiores a los establecidos para diagnosticar diabetes mellitus.	Antecedente de diabetes gestacional consignado en el expediente.	Categórica nominal	Sí No
<b>Sobrepeso/obesidad en padres</b>	El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.	Antecedente de alguna de estas dos condiciones registrado en el expediente.	Categórica nominal	Sí No
<b>Características oncológicas</b>				
<b>Tipo de LLA</b>	Clasificación FAB <sup>4</sup>	La misma	Categórica	LLA 1

			nominal	LLA 2 LLA 3
<b>Categoría de riesgo de LLA</b>	Según clasificación sugerida por el Consejo Nacional para la Prevención y el Tratamiento del Cáncer en la infancia y la Adolescencia: muy bajo riesgo, riesgo habitual, alto riesgo y muy alto riesgo.	Clasificación de riesgo utilizada en el HIMFG de acuerdo con: determinación de la traslocación (9:22), la edad, cuenta leucocitaria en el diagnóstico, respuesta a la ventana esteroidea, respuesta de la médula ósea a la inducción a la remisión, la celularidad T o B y la infiltración a órganos santuario (sistema nervioso central y testículos) <sup>4</sup> .	Categórica nominal	Riesgo habitual Riesgo alto
<b>Radioterapia</b>	Forma de tratamiento basada en el empleo de radiaciones ionizantes.	Misma	Categórica nominal	Si No

1 = WHO Reference 2007 2 = Gómez Gómez et al. Referencia No. 81. 3 = European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. 4 = Jasso Gutiérrez et al. Referencia No. 63.

## VIII. Análisis de datos

Analizar mediciones repetidas - en nuestro estudio las variables antropométricas y la construcción de IMC y su respectivo puntaje z para el diagnóstico de la LLA y su evolución al finalizar el tratamiento y en la última consulta de vigilancia - en la misma unidad experimental implica que no es posible aleatorizar el factor tiempo. Dichas mediciones pueden estar correlacionadas entre sí; por ejemplo, el IMC durante el seguimiento puede depender del IMC inicial, por lo tanto, el supuesto de independencia de errores de los modelos clásicos de análisis de varianza no se cumple. Estos problemas, aunados al hecho de que las varianzas de las medidas repetidas pueden cambiar con el tiempo, limitan la precisión y capacidad de predicción de los modelos ajustados a los supuestos clásicos<sup>65,66</sup>.

Una alternativa para sortear estos inconvenientes es el estudio de los datos en configuración panel, lo cual ofrece ciertas ventajas que se describirán a continuación. Un panel es un conjunto de datos que combina una dimensión temporal (en nuestra base de datos tenemos tres momentos en el tiempo) y otra transversal (los individuos). Es por ello que para el estudio de los posibles factores de riesgo tanto para la presencia de sobrepeso/obesidad como para el incremento del zIMC en la última consulta de vigilancia de los supervivientes de LLA, se desarrollaron dos modelos con esta disposición de los datos (uno de regresión logística y otro de regresión lineal de efectos mixtos) y otros dos en configuración transversal tradicional con la finalidad de poder comparar los resultados con estudios similares pues los modelos aplicados a datos en disposición transversal son más frecuentes, tanto de regresión logística como lineal.

Para la aplicación de métodos con datos en panel es necesario reunir dos requisitos:

- Tener un conjunto de individuos ( $n = 105$ ).
- Contar con observaciones de estos individuos durante un determinado periodo de tiempo (un conjunto de años). Tenemos tres momentos diferentes en el tiempo: el diagnóstico de la LLA, el fin del tratamiento y la última consulta de vigilancia, siendo este último tiempo variable entre los sujetos.

Los datos en panel permiten tratar en forma independiente el conjunto de datos de un individuo en el tiempo, lo que se conoce como efectos individuales; a diferencia de los modelos transversales en los que cada individuo, en un momento de tiempo, es una observación.

Los modelos de regresión lineal tradicionales se basan en el método de mínimos cuadrados ordinarios (MCO), pero si una muestra presenta efectos individuales, y las variaciones en el tiempo también explican el comportamiento de las variables, entonces es preferible aplicar la metodología de panel. Esto es lo que ocurre con el tipo de datos que analizamos en este estudio, en el que el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la leucemia hasta la última consulta de vigilancia (cuando se midieron las variables dependientes) puede tener efecto *per se* en la variable desenlace. Con los métodos de efectos mixtos en panel se puede modelar la respuesta de un estudio observacional como función de diferentes factores (todas nuestras variables independientes), cuyos efectos se pueden considerar como constantes fijas o variables aleatorias; estos modelos permiten analizar conjuntos de datos donde las observaciones no son independientes.

Dicho lo anterior, describimos a continuación los diferentes modelos aplicados.

### ***CONFIGURACIÓN PANEL***

#### **Modelo 1: Regresión logística de efectos mixtos**

La variable dependiente se especificó como binaria: SP/OB versus peso normal/desnutrición en la última consulta de vigilancia. Se agrupó en una sola categoría sobrepeso y obesidad para incrementar el poder estadístico, ambos definidos por el zIMC con los criterios de la OMS. Los factores de riesgo se determinaron a priori y fueron: el antecedente de SP/OB en padres, el antecedente de diabetes gestacional, peso al nacimiento, madurez al nacimiento, lactancia, edad de inicio de alimentación complementaria, edad al diagnóstico de LLA, sexo, tipo de LLA, categoría de riesgo LLA y radioterapia. Se fijó significancia estadística con  $p < 0.05$ .

#### **Modelo 2: Regresión lineal de efectos mixtos**

La variable desenlace en este modelo fue el zIMC en la última consulta de vigilancia, y los factores predictores fueron: el antecedente de SP/OB en padres, diabetes gestacional, peso al nacimiento, madurez al nacimiento, lactancia, edad de inicio de alimentación complementaria, edad al diagnóstico de LLA, sexo, tipo de LLA, categoría de riesgo LLA y radioterapia. Se fijó significancia estadística con  $p < 0.05$ .

## **CONFIGURACIÓN TRANSVERSAL**

### **Modelo 3: Regresión logística binomial**

Igualmente la variable dependiente fue binaria: SP/OB versus PN/DN en la última consulta de vigilancia. Se incluyeron los mismos factores predictores y se fijó significancia estadística  $p < 0.05$ .

### **Modelo 3: Regresión lineal**

La variable dependiente fue el zIMC en la última consulta de seguimiento, se incluyeron los mismos factores que en el otro modelo de regresión lineal y se fijó la misma significancia estadística.

## **IX. Resultados**

Para el año 2014 se encontraron en el archivo clínico del HIMFG 106 niños supervivientes de LLA sin recaídas después de haber finalizado el tratamiento; en este estudio se excluyó a uno de ellos por tener síndrome de Down, ya que estos pacientes tienen patrones de crecimiento y de composición corporal diferentes. Se analizaron los datos de 105 individuos, de los cuales la mayoría eran de sexo masculino (63.8%). La media de edad en años al diagnóstico fue de 5.8 ( $DE \pm 4$ ) y la mayoría de los pacientes tuvo LLA de alto riesgo (67%). Sólo 11 pacientes recibieron radioterapia (10.4%) y el 75% se encontraba en peso normal, según los criterios de la OMS, antes de iniciar el tratamiento para la leucemia. Ver *Tabla 3*.

La frecuencia combinada de SP/OB al diagnóstico de la leucemia fue de 19% e incrementó tres veces para la remisión de la enfermedad (52%); y aunque para el

seguimiento disminuyó ligeramente, se mantuvo en más del doble de la frecuencia inicial, 45%.

**Tabla 3. Características de los sujetos**

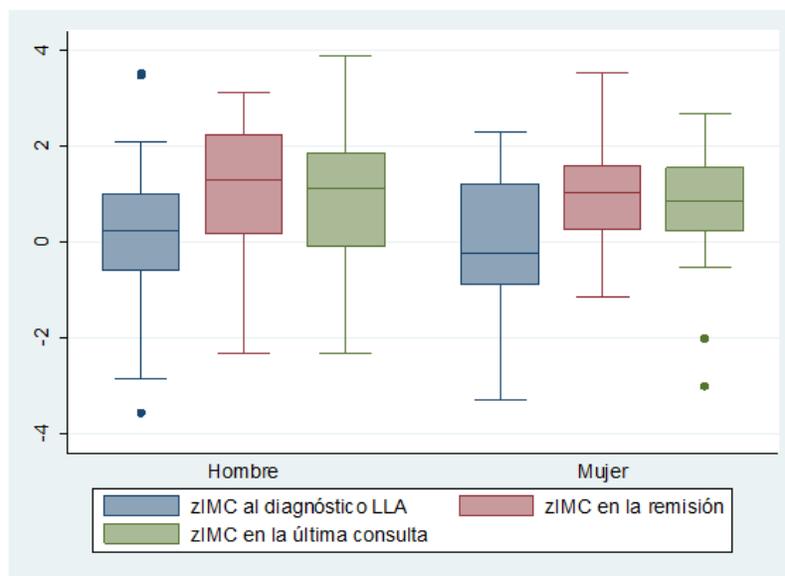
Características	Total	Mujeres	Hombres	$P^{**}$
	N = 105	n = 38	n = 67	
<b>Edad en años</b> (mediana y rango)				
Diagnóstico LLA	5	5 (0 – 16)	5 (0 – 16)	0.63 <sup>+</sup>
Fin del tratamiento	8 (3 – 19)	8 (3 – 19)	8 (3 – 19)	0.49 <sup>+</sup>
Vigilancia	11 (3 – 21)	11 (3 – 19)	11 (4 – 21)	0.51 <sup>+</sup>
<b>Clasificación de LLA</b>				
Riesgo habitual	n = 35	21 (60%)	14 (40%)	0.33*
Alto riesgo	n = 70	24 (34%)	46 (65%)	
<b>Tipo de LLA</b>				
LLA 1	n = 40	13 (32%)	27 (68%)	0.38*
LLA 2	n = 65	25 (38%)	40 (62%)	
<b>Radioterapia craneal</b>				
Sí	n = 11	3 (27%)	8 (73%)	0.42*
No	n = 94	35 (37%)	59 (63%)	
<b>Puntaje z de IMC<sup>a</sup></b>				
Diagnóstico LLA	0.07 (± 1.33)	- 0.03 (± 1.28)	0.13 (± 1.37)	0.52 <sup>+</sup>
Fin del tratamiento	1.06 (± 1.24)	1.05 (± 1.10)	1.07 (± 1.31)	0.92 <sup>+</sup>
Última consulta de vigilancia	0.90 (± 1.27)	0.77 (± 1.16)	0.98 (± 1.34)	0.42 <sup>+</sup>
<b>Diagnóstico nutricional al inicio</b>				
Desnutrición	n = 6 (5%)	1 (17%)	5 (83%)	0.57*
Peso normal	n = 79 (75%)	29 (37%)	50 (63%)	
Sobrepeso/Obesidad	n = 20 (19%)	8 (40%)	12 (60%)	
<b>Tiempo de seguimiento<sup>b</sup></b>				

Años entre el diagnóstico y la última consulta de vigilancia	5 (3 – 12)	5 (3 – 12)	5 (3 – 11)	0.67 <sup>a</sup>
--------------------------------------------------------------	------------	------------	------------	-------------------

a = Se muestra media y DE b = Mediana y rango \* = Chi cuadrada + = T de Student o U de Mann Whitney según distribución de datos

En cuanto a la evolución del estado nutricional de los pacientes, medido por el puntaje z de IMC, encontramos que antes de iniciar la quimioterapia la media de zIMC para mujeres (M) fue - 0.03 ( $\pm 1.28$ ) y para hombres (H) 0.13 ( $\pm 1.37$ ) y en la última consulta de vigilancia incrementó a 0.77 ( $\pm 1.16$ ) y 0.98 ( $\pm 1.34$ ) respectivamente. Sin embargo, la delta más importante en el zIMC la observamos entre el diagnóstico de la LLA y el fin del tratamiento: M zIMC remisión 1.04 ( $\pm 1.10$ )  $\Delta 1.01$ , H 1.07 ( $\pm 1.31$ )  $\Delta 0.93$ ; estos datos se observan mejor en la *gráfica 1*. No encontramos diferencias significativas entre mujeres y hombres en la variación del zIMC en los tres momentos de evaluación (comparación por prueba de Anova de medidas repetidas ( $p = 0.62$ )).

**Gráfica 1. Evolución de zIMC**



No se encontraron diferencias significativas en  $\Delta$  zIMC por sexo

Para explorar la posible asociación entre los diferentes factores y la presencia de SP/OB en la última consulta de vigilancia, se obtuvo el respectivo RR para cada factor por regresión uni-variante. Como puede apreciarse en la *tabla 3* se encontró asociación significativa entre el antecedente de SP/OB al inicio de la LLA y la permanencia de esta condición nutricional en la última consulta de vigilancia (RR 6.9 [IC 95% 2.1 – 22.7]  $p = 0.001$ ).

De igual forma antes del análisis multivariado, exploramos si había diferencias significativas en las variables cuantitativas iniciales entre las diferentes categorías de diagnóstico nutricional de la última consulta de vigilancia: desnutrición, peso normal y sobrepeso/obesidad. No hubo normalidad en los datos por lo tanto no se utilizó ANOVA sino prueba de Kruskal-Wallis. Para los factores en los que se encontró diferencia significativa entre los tres grupos (edad de inicio de alimentación complementaria (AC) y zIMC al inicio de la leucemia), se hicieron los contrastes por pares por el método de U de Mann-Whitney. Al hacer tres contrastes se aplicó el ajuste de Bonferroni para comparaciones múltiples por lo que el punto de corte de significancia se fijó en  $<0.016$ .

Encontramos diferencias significativas en el zIMC al diagnóstico de la leucemia entre los supervivientes con desnutrición o peso normal comparados con los que presentaron SP/OB. Al parecer también fue diferente la edad de inicio de alimentación complementaria entre aquéllos con desnutrición comparados con los que terminaron el seguimiento con un peso normal.

**Tabla 3. Análisis bi-variados de asociación de factores con SP/OB en la última consulta de vigilancia**

Característica	N = 105	SP/OB n = 47 (%)	PN o DN <sup>a</sup> n = 58 (%)	RR (IC 95%); P
<b>Sexo</b>				
	M (n=38)	15 (40)	23 (60)	0.71 (0.3 a 1.6); 0.41
	H (n=67)	32 (48)	35 (52)	
<b>Diagnóstico nutricional al inicio</b>				
	SP/OB (n=20)	16 (80)	4 (20)	<b>6.9 (2.1 a 22.7); 0.001</b>
	PN/DN (n=85)	31 (36)	54 (64)	
<b>Radioterapia</b>				
	Si (n=11)	3 (27)	8 (73)	0.42 (0.1 a 1.7); 0.22
	No (n=94)	44 (47)	50 (53)	
<b>Clasificación de riesgo de LLA</b>				
	Riesgo habitual (n=35)	15 (43)	20 (57)	1.12 (0.4 a 2.5); 0.78
	Alto riesgo (n=70)	32 (46)	38 (54)	
<b>LLA tipo</b>				
	LLA 1 (n=40)	20 (50)	20 (50)	1.40 (0.6 a 3); 0.39
	LLA 2 (n=65)	27 (42)	38 (58)	
<b>Antecedente de SP/OB en padres</b>				
	Si (n=18)	10 (56)	8 (44)	1.68 (0.6 a 4.6); 0.31
	No (n=87)	37 (42)	50 (58)	
<b>Antecedente de diabetes gestacional</b>				
	Si (n=2)	2 (100)	0	0.99
	No (n=103)	45 (44)	58 (56)	
<b>Antecedente de lactancia</b>				
	Si (n=85)	38 (45)	47 (55)	0.98 (0.3 a 2.6); 0.9
	No (n=20)	9 (45)	11 (55)	
<b>Condición al nacimiento</b>				
	Prematuro (n=5)	2 (40)	3 (60)	0.8 (0.12 a 4.9); 0.8
	Término (n=99)	45 (45)	54 (55)	

a = PN peso normal, DN desnutrición.

Finalmente, el análisis multivariado se hizo de dos formas: 1) con configuración de datos en panel, mediante un modelo de regresión logística de efectos mixtos y otro de regresión lineal de efectos mixtos y 2) con datos transversales mediante un modelo de regresión logística binomial y otro de regresión lineal.

### ***Análisis con datos en panel***

En el modelo de regresión logística de factores de riesgo para SP/OB en la última consulta de vigilancia, encontramos que tener SP/OB al inicio de la leucemia y el antecedente de diabetes gestacional se asociaron con mayor riesgo de SP/OB en el seguimiento, con un OR 13.4 (IC 95% 4.99 – 34.5  $p$  0.0001) y OR 33 (IC 95% 5.7 – 192  $p$  0.0001) respectivamente. Además, el antecedente de prematuridad al nacimiento mostró un efecto protector para presentar SP/OB, con un OR 0.16 (IC 95% 0.02 – 0.91  $p$  0.04) Ver *Tabla 4*.

***Tabla 4. Regresión logística 1: OR para SP/OB en última consulta de vigilancia***

<b>SP/OB en última consulta de vigilancia</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>p</b>
<b>Constante</b>	0.81	0.49	1.68	0.82
<b>FACTORES</b>				
<b>PERSONALES</b>				
Sexo (femenino)	0.80	0.49	1.68	0.76
<b>SP/OB al diagnóstico</b>	<b>13.3</b>	<b>5.1</b>	<b>35</b>	<b>0.0001</b>
<b>RELACIONADOS CON LLA</b>				
Tipo de LLA	0.59	0.32	1.11	0.10
Categoría de riesgo	0.91	0.48	1.71	0.77
Radioterapia	0.45	0.16	1.17	0.13

<b>ANTECEDENTES FAMILIARES Y PERINATALES</b>				
OB en padres	2	0.82	4.87	0.12
<b>Diabetes gestacional</b>	<b>32.8</b>	<b>6.15</b>	<b>175</b>	<b>0.0001</b>
<b>Prematurez</b>	<b>0.16</b>	<b>0.36</b>	<b>0.75</b>	<b>0.02</b>
Lactancia	1.47	0.65	3.31	0.35

Definimos SP y OB tomando en cuenta el zIMC de los sujetos, así que con un modelo lineal de efectos mixtos, buscamos asociación entre las mismas variables predictoras y cambios en el zIMC; igualmente encontramos asociación positiva entre los antecedentes de SP/OB al inicio de la LLA y diabetes gestacional con el zIMC en la última consulta de vigilancia, a razón de un incremento de 1.39 en la puntuación z del IMC por el antecedente de SP/OB (coeficiente 1.39 [IC 95% 0.91 – 1.88]  $p$  0.0001) y de 1.77 (coeficiente 1.77 [IC 95% 0.70 – 2.85]  $p$  0.001) por haber sido producto de diabetes gestacional. Igualmente se encontró asociación significativa con la edad de inicio de la LLA, pero inversa: el zIMC disminuye a razón de 0.04 por cada año de edad del niño al diagnóstico de la leucemia (coeficiente - 0.04 [IC 95% -0.09 – -0.001]  $p$  0.04). Ver *Tabla 6*.

**Tabla 6. Regresión lineal de efectos mixtos 1: para asociaciones con zIMC en la última consulta de vigilancia**

zIMC en última consulta de vigilancia	$\beta$	IC 95%		$p$
<i>Constante</i>	1.25	- 1.88	4.4	0.43
<b>FACTORES</b>				
<b>PERSONALES</b>				
Edad al diagnóstico	- 0.04	- 0.09	- 0.001	0.04
Sexo	- 0.20	- 0.55	0.14	0.24
SP/OB al diagnóstico	1.39	0.91	1.88	0.0001

<b>RELACIONADOS CON LLA</b>				
Tipo de LLA	- 0.35	- 0.78	0.06	0.09
Categoría de riesgo	0.07	- 0.26	0.41	0.66
Radioterapia	- 0.11	- 0.83	0.60	0.75
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES Y PERINATALES</b>				
OB en padres	0.42	- 0.11	0.95	0.12
<b>Diabetes gestacional</b>	<b>1.77</b>	0.70	2.85	<b>0.001</b>
Prematurez	- 0.30	- 1.15	0.54	0.48
Peso al nacimiento	0.00006	- .0004	.0005	0.78
Lactancia	0.11	- 0.47	0.70	0.71
Edad de inicio de alimentación complementaria	0.10	- 0.06	0.28	0.22

Sigma u = 0.69 Sigma e = 0.93 Rho = 0.35

### ***Análisis con datos transversales***

Y por último, para explorar los resultados dependiendo del abordaje con el que son tratados los datos, construimos otros dos modelos de análisis con datos transversales. Igualmente una regresión logística binomial cuya variable dependiente fue SP/OB en la última consulta de vigilancia y una regresión lineal tomando como desenlace el zIMC.

Al analizar los datos de esta forma no encontramos asociación entre los factores previos y la presencia de SP/OB; sólo el antecedente de esta condición al inicio de la leucemia se asoció con su permanencia durante al vigilancia [OR 10 (IC 95% 2.4 – 41.8  $p$  0.001) ver *tabla 7*].

**Tabla 7. Regresión logística binomial 2: OR para SP/OB en última consulta de vigilancia**

SP/OB en última consulta de vigilancia	OR	IC 95%		p
<b>Constante</b>	0.81	0.49	1.68	0.82
<b>FACTORES</b>				
<b>PERSONALES</b>				
Sexo (femenino)	0.68	0.27	1.73	0.42
<b>SP/OB al diagnóstico</b>	<b>10</b>	<b>2.42</b>	<b>41.8</b>	<b>0.001</b>
Edad	0.96	0.85	1.08	0.55
<b>RELACIONADOS CON LLA</b>				
Tipo de LLA	0.69	0.28	1.7	0.42
Categoría de riesgo	1.19	0.44	3.19	0.72
Radioterapia	0.34	0.06	1.68	0.18
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES Y PERINATALES</b>				
OB en padres	1.8	0.92	3.51	0.08
Diabetes gestacional	1			
Prematurez	0.04	0.001	1.25	0.06
Lactancia	1.46	0.46	4.6	0.52

Y mediante una regresión lineal tradicional encontramos asociación significativa entre el zIMC de la última consulta y el zIMC inicial (coeficiente  $\beta$  0.60 [IC 95% 0.37 – 0.83]  $p$  0.0001), es decir que el zIMC en el seguimiento incrementa a razón de 0.60 por cada DE del zIMC al inicio de la leucemia; el antecedente de radioterapia se asoció de forma negativa a razón de la disminución en el zIMC de 0.81 DE en quienes recibieron esta forma de tratamiento (coeficiente  $\beta$  -0.81 [IC 95% -1.53 – -0.09]  $p$  0.02). Tanto la edad al diagnóstico de LLA como el peso al nacimiento mostraron tendencia a asociarse de forma negativa con el zIMC, con

valores limítrofes del valor de p para el rechazo de la hipótesis nula. Los resultados se muestran en la *Tabla 8*.

**Tabla 8. Modelo de regresión lineal para zIMC en la última consulta de vigilancia**

zIMC en última consulta de seguimiento	$\beta$	IC 95%		p
<b>Constante</b>	3.66	0.55	6.7	0.02
<b>FACTORES</b>				
<b>Personales</b>				
Edad al diagnóstico	- 0.06	- 0.13	0.001	0.05
Sexo	- 0.20	- 0.55	0.14	0.24
<b>zIMC al diagnóstico</b>	<b>0.60</b>	<b>0.37</b>	<b>0.83</b>	<b>0.0001</b>
SP/OB al diagnóstico	- 0.29	- 1.08	0.49	0.46
Años seguimiento	- 0.01	- 0.16	0.12	0.81
<b>Leucemia</b>				
Tipo de LLA	- 0.16	- 0.62	0.29	0.47
LLA riesgo	0.29	- 0.19	0.77	0.23
<b>Radioterapia</b>	<b>- 0.81</b>	<b>- 1.53</b>	<b>- 0.09</b>	<b>0.02</b>
<b>Antecedentes</b>				
OB en padres	0.41	- 0.21	1.03	0.19
Diabetes gestacional	1.31	- 0.32	2.9	0.11
Prematurez	- 0.26	- 1.43	0.91	0.65
<b>Peso al nacimiento</b>	- 0.0005	- 0.001	- 9.17	0.05
Lactancia	- 0.02	- 0.63	0.58	0.93
Edad de inicio de alimentación complementaria	- 0.03	- 0.21	0.14	0.67

Finalmente, construimos un último modelo de análisis multivariado de regresión binomial con la intención de estimar el verdadero RR atribuible a cada factor; precisamente para poder estimar el riesgo de *desarrollar* SP/OB por la presencia o ausencia de cada factor en estudio, se excluyeron de este análisis los niños que ya presentaban SP/OB desde el diagnóstico de la leucemia (n=20), quedando una n=85. Asimismo para que el tiempo de vigilancia fuera uniforme para todos los sujetos de la muestra, se tomó la variable dependiente en el segundo momento del tiempo: el fin del tratamiento. Sin embargo, la prueba ómnibus para el ajuste del modelo descartó que éste fuera apropiado para analizar los datos ( $p = 0.118$ ). En concordancia con esto, los coeficientes de determinación del modelo, tanto el R cuadrado de Cox y Snell como el de Nagelkerke, 0.164 y 0.219, fueron demasiado insignificantes como para proceder con el análisis ya que las variables propuestas apenas podrían explicar entre el 16 y el 21% de la varianza de los datos, razón por la que los resultados se omitieron.

## **X. Discusión**

En este estudio encontramos que el antecedente de diabetes gestacional y el sobrepeso/obesidad previo al inicio del tratamiento de la leucemia se asocian con la presencia de SP/OB en los supervivientes, con un OR 32.8 ([IC 95% 6.15 – 175]  $p$  0.0001) y OR 13.3 ([IC 95% 5.1 – 35]  $p$  0.0001). Igualmente encontramos asociación positiva entre estos factores y el zIMC de los supervivientes en la última consulta de vigilancia, el primero incrementa 1.77DE el zIMC de los sujetos (coeficiente 1.77 [IC 95% 0.70 – 2.85]  $p$  0.001) y el segundo 1.39 (coeficiente 1.39 [IC 95% 0.91 – 1.88]  $p$  0.0001). La edad también se asocia con cambios en el zIMC pero de forma inversa, es decir, el zIMC disminuye 0.04DE por cada año de edad del niño al diagnóstico de LLA (coeficiente -0.04 [IC95% -0.09 - -0.001]  $p$  0.04). Si bien estos

dos últimos hallazgos son consistentes con estudios previos <sup>19,22-24,36,41,79</sup>, es la primera vez que se reporta asociación entre diabetes gestacional y un mayor riesgo de SP/OB en sobrevivientes de la forma más frecuente de cáncer en la infancia.

En cuanto a la frecuencia de obesidad en esta población, a casi 5 años de seguimiento promedio, la proporción combinada de SP/OB fue de 44%. Este hallazgo es muy importante pues la LLA es la primera causa de atención por cáncer en nuestra institución y la mejoría en los tratamientos ha permitido que la sobrevivida sea alrededor del 80%, muy parecida a otros centros de atención de países desarrollados. Este logro nos enfrenta ahora a las siguientes preguntas: ¿Por cuánto tiempo debemos vigilar a los sobrevivientes? ¿Hasta la edad adulta? Si así fuera, ¿qué funciones deberían evaluarse en ellos y con qué frecuencia?

Otros grupos han documentado mayor prevalencia de obesidad en adultos jóvenes supervivientes de LLA comparados con población similar de misma edad y sexo; más aún, en estudios con seguimiento hasta por 20 años, se han encontrado cambios importantes en la composición corporal, específicamente mayor porcentaje de grasa corporal total - especialmente grasa troncal - y alteraciones en el perfil de lípidos, aún sin diferencias importantes en el IMC entre supervivientes y población de referencia o controles sanos <sup>28,42</sup>. En niños, apenas de uno a dos años después de haber terminado el tratamiento de LLA, también se han reportado cambios similares en la composición corporal, con mayor tendencia a acumular tejido graso <sup>67</sup>. Lo trascendente de estos hallazgos es que todos estos cambios confieren mayor riesgo cardiovascular y, según algunos autores, son más acentuados en quienes recibieron radioterapia <sup>28, 42, 67</sup>.

Como en otros estudios, encontramos una elevada proporción de SP/OB en supervivientes de LLA, poco más del doble que la documentada antes de iniciar

tratamiento. Aunque no hicimos mediciones de composición corporal y el IMC no mide directamente la grasa, es una medida aceptada para definir obesidad pues correlaciona con otras mediciones más directas de grasa corporal como plicometrías, impedancia y DEXA entre otras y es aceptable como medida alternativa<sup>68-70</sup>.

Nuestros resultados muestran que desde el diagnóstico de LLA hasta la etapa de vigilancia después de haber concluido el tratamiento, hay modificaciones en el estado nutricional de los sujetos. Poco más de la mitad tenía SP/OB para el final de la quimioterapia (51.3%), y aunque posteriormente la frecuencia disminuyó, 4 de cada 10 pacientes en vigilancia permaneció con un peso anormalmente alto, ligeramente por arriba de la prevalencia nacional para el mismo grupo etario. En nuestra muestra la media de edad en la última consulta de vigilancia fue de 11.2 años ( $\pm$  3.9); según datos de ENSANUT en niños de 5 a 11 años de edad y adolescentes, la prevalencia nacional combinada de SP/OB en 2016 era de 33.2% y 36.3% respectivamente. Estos hallazgos son compatibles con otros estudios con tiempo de seguimiento alrededor de 5 años<sup>33,71-76</sup>.

Para comparar nuestros hallazgos con la prevalencia nacional de SP/OB reportada por ENSANUT, para niños menores de 5 años utilizamos los mismos patrones de crecimiento de referencia, propuestos por la OMS después del Estudio Multicéntrico de Referencias de Crecimiento (MGRS, por sus siglas en inglés). Dicho estudio de base comunitaria se realizó en Brasil, Ghana, India, Noruega, Omán y EEUUAA e incluyó a 8,500 niños de condiciones socioeconómicas favorables para el crecimiento<sup>77</sup>. Esta muestra de niños de diferentes países, todos en un entorno favorable, es un estándar de crecimiento internacional pues refuerza la idea de que el crecimiento de los niños es similar cuando las condiciones de cuidado y salud son las adecuadas. Para los niños de 5 a 19 años, de igual forma utilizamos los

estándares de referencia de la OMS conocidos como *WHO Reference 2007*, todos estos datos en conjunto permiten evaluar el crecimiento en percentiles desde el 1 hasta el 99 y por desviaciones estándar (DE) desde -3 hasta +3 para diferentes indicadores antropométricos<sup>63</sup>.

Ahora bien, para comparar nuestros resultados con otros estudios es importante tener en cuenta varios aspectos. El primero de ellos es que entre los grupos de estudio se han utilizado diferentes definiciones de obesidad. Nosotros agrupamos en una sola categoría sobrepeso y obesidad, y utilizamos los criterios diagnósticos que propone la OMS por desviaciones estándar del IMC ajustado para edad y sexo, es decir, el zIMC. Sin embargo, muchos estudios similares con cohortes retrospectivas han utilizado otras definiciones, algunos ejemplos: Breene et al.  $IMC > 2.3 DE$ , Odame et al.  $IMC > p 97.7$ , van Dongen-Melman  $IMC > p 85$ . Segundo, los estudios que se han hecho en otras partes del mundo y en otros periodos de tiempo, involucran pacientes con otros esquemas de tratamiento. Si bien las fases de la quimioterapia prácticamente son las mismas desde hace 30 años, las dosis de los componentes han cambiado y entre los diferentes protocolos de tratamiento a lo largo del tiempo han habido cambios tan drásticos como incluir o no radioterapia de forma rutinaria (su uso ha venido disminuyendo en las últimas décadas) y otros más sutiles como intercambios discrecionales en los GC que se utilizan, v. g. prednisona y dexametasona.

Tercero, la forma de recolectar y analizar datos puede conducir a resultados diferentes. Como una muestra breve de que muchos de los artículos disponibles son metodológicamente deficientes, en el meta-análisis de Zhang et al. de obesidad en sobrevivientes de LLA, de 1,164 estudios encontrados en su búsqueda inicial por palabras clave, solamente 70 fueron considerados para lectura completa y al final solo 47 estudios cumplieron los criterios mínimos para ser analizados, que no eran

otra cosa que la inclusión de prevalencia de (SP/OB) por IMC, ya fuera por puntaje z o percentil, o bien porcentaje de grasa corporal medida por métodos convencionales y que tuvieran alguna población de referencia y/o grupo control. Es tanta la heterogeneidad en estos estudios, que no es posible concluir, por ejemplo, si la edad de inicio de la LLA es o no factor de riesgo para desarrollo de obesidad. Éste, al igual que la mayoría de esos estudios, es retrospectivo y cada uno ha utilizado diferentes modelos de análisis, la gran mayoría modelos de regresión logística, lo cual implica varios inconvenientes que se discutirán después.

La obesidad es una enfermedad compleja que si bien en su concepción más simple podemos entender como un desequilibrio entre la ingesta y el gasto de energía, la explicación de por qué se genera tal desequilibrio sigue siendo una interrogante; más aún, es probable que las condiciones que lo propician difieran entre los individuos. La acumulación excesiva de grasa corporal es el resultado de la interacción entre cierta predisposición genética con factores ambientales. Pero qué de todo contribuye más a la disminución en el gasto energético o al incremento en la ingesta es algo que no sabemos. En este contexto, la mayor prevalencia de obesidad en supervivientes de LLA comparados con diferentes poblaciones de referencia, representa simultáneamente un enorme reto y una oportunidad para la búsqueda de respuestas en el estudio de factores y períodos de riesgo para el desarrollo de obesidad <sup>78</sup>. Entre las causas que posiblemente explican la alta frecuencia de dicha morbilidad en esta población, se han propuesto la deficiencia de GH secundaria a la RT, la resistencia a la leptina y los efectos conocidos de los GC hasta la cardiotoxicidad de otros fármacos que componen la quimioterapia o factores psicológicos como causa de disminución en la actividad física de los pacientes. Sin embargo los resultados en los estudios no son consistentes y la asociación con SP/OB generalmente es modesta.

Todos los pacientes con LLA en tratamiento reciben dosis supra-fisiológicas de GC, generalmente dexametasona o prednisona, pero no todos desarrollan obesidad. Dentro del grupo de pacientes que recibe radioterapia craneal no todos desarrollan obesidad. Tampoco la edad de inicio ha sido consistente como factor de riesgo ni el sexo. Entonces, ¿qué es lo que no hemos medido en esta población tan particular? Probablemente todo el ambiente al que está expuesto el niño desde mucho antes del inicio de la leucemia le confiere mayor riesgo de desarrollar obesidad, y no sabemos la interacción que pueda existir entre sus antecedentes con las características de la leucemia y/o del tratamiento. A este respecto, realmente son pocas las investigaciones acerca de los antecedentes familiares o perinatales de los sujetos con LLA. La dificultad de acceder a estos datos y medirlos con precisión complica la interpretación de los resultados. La información de la que disponemos hasta ahora, proviene en su mayor parte de estudios retrospectivos y por ende susceptibles a sesgos de memoria, recolección, medición y confusión (como el nuestro).

Esbenshade et al., en una cohorte retrospectiva de 183 pacientes sobrevivientes de LLA, obtuvieron información del 76.5% de su muestra acerca de antecedentes metabólicos y cardiovasculares en familiares de primer y segundo grado, tales como infarto agudo de miocardio, cirugía coronaria, accidente vascular cerebral, hipertensión y diabetes. La información se obtuvo a través de un cuestionario aplicado a uno de los padres cuando se realizó el estudio. Mediante un modelo lineal de regresión buscaron asociación entre los antecedentes familiares y el zIMC de los pacientes y sólo reportaron significancia estadística con un valor de  $p = 0.02$ , sin estimador ni su respectivo intervalo de confianza para la asociación entre el IMC elevado en los padres y el IMC al diagnóstico de la LLA, sin encontrar asociación con el resto de los antecedentes cardiovasculares<sup>41</sup>. Gofman et al.<sup>79</sup> tampoco encontraron asociación entre el IMC de los pacientes y

antecedentes familiares de diabetes, enfermedades tiroideas o hipertensión. Sólo dos estudios han reportado asociación entre el IMC materno y obesidad en los sobrevivientes de LLA; el primero en una muestra de 33 sobrevivientes a largo plazo, todos con el antecedente de haber recibido RT craneal <sup>80</sup>, y el segundo en una muestra de 54 pacientes por análisis uni-variado <sup>34</sup>.

Hasta donde sabemos, no hay estudios que hayan investigado la posible asociación entre SP/OB en supervivientes de LLA y todo el conjunto de antecedentes que incluimos en este análisis desde la presencia de obesidad en los padres hasta factores perinatales relevantes como el antecedente de diabetes gestacional, el peso y la madurez del producto al nacimiento (ésta última categórica por la imposibilidad de recuperar el dato exacto de las semanas de gestación), el antecedente de lactancia y la edad de inicio de alimentación complementaria más los factores que tradicionalmente se han estudiado como la edad de inicio al diagnóstico de la leucemia, el antecedente de radioterapia, el sexo y otros. Cabe mencionar, que aunque no teníamos todos estos datos completos para todos los sujetos del estudio, una de las ventajas de los modelos con efectos mixtos es que permite analizar datos incompletos. Luego entonces, la importancia de nuestro estudio es precisamente esta riqueza de factores que fueron analizados en conjunto por modelos mixtos con datos en panel, lo que permite un mejor control del análisis del tiempo como otro factor y de la endogeneidad entre diferentes factores (por ejemplo diabetes gestacional y peso al nacimiento). Así, encontramos que el antecedente de diabetes gestacional incrementa 1.77 DE el zIMC en sobrevivientes de LLA (coeficiente 1.77 [IC 95% 0.70 – 2.85],  $p$  0.001), hallazgo que se reporta por primera vez.

Al igual que los resultados de los estudios con las muestras más grandes, Dalton et al. y Razzouk et al.,  $n = 474$  y  $n = 456$  respectivamente, nosotros no

podimos demostrar mediante modelo de efectos mixtos con datos en panel asociación entre el sexo, el tipo de LLA, su categoría de riesgo ni el antecedente de RT con el desenlace de SP/OB con un mayor zIMC. Y consistente con los hallazgos de estos mismos estudios, efectivamente encontramos que a menor edad al inicio de la LLA, mayor el zIMC en el seguimiento; dicho de otro modo, el zIMC disminuye a razón de 0.04 por cada año de edad del niño al diagnóstico de la leucemia (coeficiente -0.04 [IC 95% -0.09 – -0.001]  $p$  0.04).

Es importante resaltar que el hecho de que no hayamos encontrado resultados estadísticamente significativos para otros factores con este tratamiento de los datos, no necesariamente implica que la asociación no exista. Uno de los problemas de nuestro modelo es precisamente el gran número de variables relativo a nuestro tamaño de muestra y que, por falta de datos previos, no pudimos calcular un tamaño de muestra necesario para identificar diferencias para cada factor de estudio, por lo que no podemos descartar la posibilidad de errores tipo II. Para el supuesto de encontrar un OR=2 para los factores que estudiamos, mismo que consideramos clínicamente relevante, calculamos el poder de este estudio con el tamaño de muestra que incluimos y corroboramos que para la mayoría de los factores fue menor del 80%. A pesar de esto, la bondad de analizar datos en panel con modelos de efectos mixtos es que es posible incluir datos incompletos y se aborda de una mejor forma el problema de la colinealidad entre variables.

Por supuesto, otro de los inconvenientes es que la recolección de los datos se hizo de los expedientes y muchas veces los antecedentes perinatales o familiares no se interrogan a profundidad en las historias clínicas pediátricas. Además, no fue posible incluir entre los factores de estudio las dosis y el tipo de GC administrados durante el tratamiento, precisamente por falta de información confiable en la fuente de datos. Si bien en el HIMFG se utiliza el protocolo de tratamiento que se

incluye en el *Anexo 1*, no pudimos constatar que las dosis de GC se hayan administrado de esa forma ni tampoco diferenciar el uso de prednisona del de dexametasona.

En cuanto a los diferentes modelos que se presentan, consideramos importante comparar los resultados cuando los mismos datos se analizan en forma de panel (por efectos mixtos con regresión lineal o por regresión logística) o en forma tradicional (por regresión lineal o regresión logística binomial), que es la más frecuentemente reportada en la literatura.

Una de las fortalezas de nuestro estudio es la forma de analizar información. Como nuestros datos se tratan de medidas repetidas en los mismos individuos, y precisamente nuestra medida desenlace (zIMC en la última consulta de vigilancia o bien la condición de SP/OB definida por su valor) está correlacionada con sus propios valores iniciales (al diagnóstico de LLA y al término del tratamiento) esto implica que el supuesto de independencia de errores de los modelos clásicos de análisis de varianza no se cumple. Además, si tomamos en cuenta que las varianzas de las medidas repetidas pueden cambiar con el tiempo, el resultado es que los modelos clásicos pierden precisión y capacidad de predicción. El aplicar la configuración de datos en panel permite combinar una dimensión temporal y otra transversal, lo que hace posible tratar en forma independiente el conjunto de datos de un individuo en el tiempo, a diferencia de los modelos lineales en los que cada individuo, en un momento de tiempo, es una observación. Por último, los modelos de efectos mixtos con datos en panel permiten analizar conjuntos de datos donde las observaciones no son independientes, como es el caso de nuestra muestra. Por ejemplo, las variables edad de inicio de LLA, categoría de riesgo y radioterapia pueden estar altamente relacionadas.

Un hallazgo importante en nuestro estudio fue la asociación de diabetes gestacional y SP/OB al diagnóstico de LLA con mayor riesgo de SP/OB en la vigilancia después de haber terminado el tratamiento, el cual fue corroborado mediante el modelo de regresión logística con datos panel (Modelo de regresión 1: OR para SP/OB definidos por zIMC, ver *tabla 7*), hecho que interpretamos como consistencia de la asociación, precisamente porque la configuración de datos en panel supera los inconvenientes de analizar estas medidas repetidas de forma transversal. Cabe mencionar que en este segundo modelo encontramos que el antecedente de prematuridad al nacimiento puede tener cierto efecto protector para el desarrollo de SP/OB en los sobrevivientes de LLA (OR 0.16 IC 95% 0.03 – 0.75  $p$  0.02). No tenemos una explicación para este hallazgo que, hasta donde sabemos, no había sido reportado previamente. No podemos emitir una conclusión a este respecto porque no incluimos en el análisis la relación del peso al nacimiento - alto o bajo - con la edad gestacional (que ha sido ampliamente estudiada como factor de riesgo para obesidad en la adolescencia y la edad adulta), sino solamente el peso al nacimiento.

Por último, en vista de que es poco frecuente encontrar análisis con datos en panel, cuyas ventajas sobre los modelos con datos transversales ya fueron expuestas, decidimos hacer un modelo de regresión lineal tradicional, tomando como desenlace el zIMC en el seguimiento, corroborando así la endogeneidad de esta variable. Analizando los datos de esta forma, era predecible encontrar una alta asociación entre el zIMC al diagnóstico de la leucemia y el de la última consulta de vigilancia, éste último incrementa 0.60DE por cada unidad del zIMC al diagnóstico (coeficiente  $\beta$  0.60 [IC 95% 0.37 – 0.83]  $p$  0.0001). De forma interesante, encontramos asociación negativa entre el antecedente de radioterapia y el zIMC, que disminuyó 0.81 DE en quienes recibieron este tratamiento (coeficiente  $\beta$  -0.81 [IC 95% -1.53 - -0.09]  $p$  0.02). No tenemos una explicación contundente para esto,

pero no es la primera vez que se reporta. Esbenshade et al. encontraron que el antecedente de RT se asoció de forma independiente con un menor zIMC en los sobrevivientes <sup>41</sup>. Aunque no podemos asegurarlo, es probable que los niños con LLA de alto riesgo hayan recibido formas más agresivas de tratamiento o bien hayan cursado con más complicaciones agudas y que eso se relacione con una menor ganancia de grasa corporal; desafortunadamente, nosotros no pudimos analizar las características de la quimioterapia que recibió cada paciente, entre otras relevantes, el tipo de GC y la dosis total administrada ni las complicaciones durante el tratamiento que afectan el estado nutricional de los niños como las mucositis y los procesos infecciosos por ejemplo, o bien la necesidad de apoyos nutricionales ya sea por vía enteral o parenteral. Toda esta información que no analizamos puede explicar de algún modo este hallazgo. (Ver *Tabla 8*. Modelo de regresión lineal para zIMC en el seguimiento).

En resumen, al analizar los datos en forma de panel, ya sea por efectos mixtos o por regresión, encontramos que el antecedente de diabetes gestacional se asocia de forma independiente con el desarrollo de SP/OB en sobrevivientes de LLA, relación que no hubiera sido revelada si los datos se hubieran analizado exclusivamente con modelos tradicionales, por los problemas que mencionamos anteriormente. Una menor edad y la presencia de SP/OB al diagnóstico de la leucemia también son factores de riesgo para presentar SP/OB al final del tratamiento y durante el seguimiento. Por otro lado, el análisis de regresión lineal tradicional corrobora que a mayor zIMC al inicio de la leucemia, mayor será el zIMC en el seguimiento, consistente con otros estudios <sup>22,34,41</sup> y, al parecer en nuestra población, también hay relación inversa entre el antecedente de radioterapia y la presencia de SP/OB a 5 años de seguimiento.

## XI. Limitaciones

Este estudio se hizo con una fuente secundaria de datos, toda la información fue obtenida de los expedientes; las variables peso y talla fueron convertidas a IMC y posteriormente a puntaje z ajustado para edad y sexo según los patrones de crecimiento que recomienda la OMS; sin embargo, no podemos garantizar que las mediciones originales asentadas en los expedientes fueran tomadas con técnicas estandarizadas. El software *AnthroPlus* que utilizamos para la obtención de IMC y *puntajes z*, solicita que explícitamente se declare si el sujeto en el que se hicieron las mediciones tenía o no edema, porque contempla su presencia como un signo de desnutrición; nosotros no teníamos ese dato ni forma de obtenerlo, por lo que para todos los cálculos asumimos la ausencia de edema.

Otro punto importante es la medición de longitud/talla en niños menores de 5 años. Para niños de 0 a 60 meses es importante especificar en la calculadora *AnthroPlus* la forma en la que se hizo la medición, decúbito o bipedestación, ya que de acuerdo con esta información y la edad exacta del niño el programa hace el siguiente ajuste:

Edad (meses)	Tipo de medición T(talla)/ L (longitud)	Conversión	Indicador
< 24	L		Longitud para la edad
< 24	H	H + 0.7 cm	Longitud para la edad
≥ 24 y < 61	L	L - 0.7 cm	Talla para la edad
≥ 24 y < 61	H		Talla para la edad

Cuando la edad del niño se conoce con precisión pero no la técnica de medición, el programa automáticamente arroja la longitud para la edad para menores de 24 meses y talla para la edad en ≥ 24 meses. Para todos los análisis y

por la forma en que habitualmente se miden los niños en nuestra institución, asumimos que para todo menor de 24 meses se tomó la longitud y para todo mayor de 24 meses la talla. Sin embargo no podemos asegurar que esto haya sido así pues no hubo estandarización de mediciones.

Con respecto a los antecedentes familiares, perinatales y del primer año de vida, además del potencial sesgo de memoria, tenemos el inconveniente de que los datos fueron tomados de los expedientes y las historias clínicas pediátricas no siempre incluyen toda esta información (sesgo de recolección). Aun así, decidimos incluir en los análisis los datos que sí teníamos, porque una de las ventajas de los métodos que utilizamos es que permiten analizar datos incompletos. Pero debemos mencionar que esto nos conduce a otra de las limitantes de nuestro estudio: el tamaño de muestra. Los estimadores de las fuentes de varianza en nuestro modelo de efectos mixtos indican que el tamaño de la muestra es pequeño en relación al gran número de cofactores en estudio.  $\sigma_u$  es la desviación estándar entre sujetos y  $\sigma_e$  es la del error aleatorio intra-sujetos (tenemos tres momentos en el tiempo en el mismo individuo). En un modelo con buen ajuste, el valor de  $\sigma_e$  debería ser dos veces el de  $\sigma_u$ , de tal forma que el componente del error específico del individuo (el efecto aleatorio) es mucho más importante que el residual. En nuestro modelo ambas sigmas son casi del mismo valor, lo que significa que el tamaño de muestra es reducido. Es la misma interpretación del estimador  $\rho$ , que es la correlación intraclase del error, para que su valor se acercara más a 1 requeriríamos de un tamaño de muestra mayor.

Es probable que haya más asociaciones de las que nosotros encontramos, pero nuestro estudio no alcanza a detectarlas por la  $n$  tan pequeña en relación al

gran número de factores de estudio, así que no descartamos que nuestro análisis tenga errores tipo II.

## **XII. Conclusiones**

El antecedente de diabetes gestacional, una menor edad y la presencia de sobrepeso/obesidad al diagnóstico de la LLA son factores de riesgo para sobrepeso/obesidad en los sobrevivientes. En esta población, la frecuencia combinada de SP/OB se duplicó desde el inicio de la quimioterapia hasta el seguimiento y fue mayor que la reportada a nivel nacional para el mismo grupo etario. Debido a la alta supervivencia de esta enfermedad en nuestra población y a que efectivamente la prevalencia SP/OB es alta, es necesario diseñar estudios prospectivos que permitan construir mejores modelos de análisis para identificar factores de riesgo modificables, es decir, posibles blancos de intervención temprana para prevenir o minimizar los cambios importantes en la composición corporal de los sobrevivientes.

## **XIII. Consideraciones éticas**

Este estudio se llevó a cabo en estricto apego a las pautas éticas de investigación en humanos así como a lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, de acuerdo con el título segundo, capítulo I, artículo 17, sección II, "Investigación sin riesgo". Se inserta en un campo de investigación vigente y aporta conocimiento relevante que podrá aplicarse posteriormente en el diseño estudios con una metodología más adecuada para hacer inferencias causales. Todos los datos fueron extraídos de los expedientes.

## **XIV. Anexo 1.**

### **Resumen del protocolo de tratamiento de leucemia aguda linfoblástica utiliza en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.**

#### **1. LLA de riesgo habitual**

##### ***Ventana esteroidea***

Una semana con dexametasona a dosis de 6 mg/m<sup>2</sup>SC/día.

##### ***Inducción a la remisión***

Tres semanas de QT que incluyen 21 días de dexametasona a dosis de 6 mg/m<sup>2</sup>SC/día más 7 días con reducción gradual de dosis.

Aplicación de QT intratecal cada semana durante 1 mes.

##### ***Intensificación***

Dos semanas de QT sin GC.

##### ***Consolidación***

Altas dosis de metotrexate sin GC.

##### ***Mantenimiento***

2 años de QT que incluyen administración mensual de dexametasona 6mg/m<sup>2</sup>SC/día por 1 semana.

Con re-inducción entre el tercero y cuarto mes que incluye tres semanas de dexametasona 6 mg/m<sup>2</sup>SC/día y 7 días más con reducción gradual de dosis.

QT intratecal cada 4 semanas por 12 dosis

## **2. LLA de riesgo alto y muy alto**

### ***Ventana esteroidea***

Una semana con prednisona a dosis de 40 mg/m<sup>2</sup>SC/día. Dosis máxima 60 mg/d.

### ***Inducción a la remisión***

Tres semanas de QT que incluyen 21 días de dexametasona 6 mg/m<sup>2</sup>SC/día más 7 días con reducción gradual de dosis.

Aplicación de QT intratecal cada semana durante 1 mes.

### ***Intensificación***

2 semanas de QT sin GC.

### ***Consolidación***

Altas dosis de metotrexate sin GC.

### **Mantenimiento**

2 años de QT que incluyen administración mensual de dexametasona a dosis de 6 mg/m<sup>2</sup>SC/día por 1 semana.

Con re-inducción en las semanas 8 y 16 que incluye tres semanas de dexametasona 6 mg/m<sup>2</sup>SC/día y 7 días más con reducción gradual de dosis.

QT intratecal: cada 4 semanas por 12 dosis

### **Radioterapia al sistema nervioso central**

Se emplea únicamente en los casos con enfermedad en SNC al diagnóstico e inicia al cumplirse un año de mantenimiento (semana 52), siempre y cuando el paciente se mantenga en remisión completa.

Dosis Craneal: 24 Gy

Dosis a Médula Espinal: 18 Gy

## **XV. Referencias**

1. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex, race, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer* 1995;75:2186-2195.
2. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2006;354(2):166–178.
3. Chiaretti S, Gianfelici V, Ceglie G, Foà R. Genomic characterization of acute leukemias. *Med Princ Pract*. 2014;23(6):487-506.
4. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol* 1981;4:553-561.
5. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011;29:551-565.
6. Dorantes Acosta E, Zapata Tarrés M, Miranda Lora A, Medina Sansón A, Reyes López A, Peña del Castillo H, Cortés Gallo G, Muñoz Hernández O, Garduño Espinosa J. Comparación de las características clínicas al diagnóstico de niños con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular, con respecto al desenlace. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(3):190-196.
7. Seguro Popular. “Protocolo de la atención para leucemia linfoblástica. Guía clínica y esquema de tratamiento”. Fuente: Instituto Nacional de Salud Pública, validado por el Consejo de Salubridad General, los Institutos Nacionales de Salud y la Comisión Nacional de Protección Social en Salud. Disponible en <http://www.salud.gob.mx/unidades/dgpfs/micsitio/ptcia/recursos/LEUCEMI A.pdf> Fecha de consulta: 10 de marzo 2016.
8. Pérez Saldívar ML, Fajardo Gutiérrez A, Bernáldez Ríos R, Martínez Ávalos A, Medina Sanson A, Espinosa Hernández L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011;11:355. doi:10.1186/1471-2407-11-355.
9. Parkin DW, Stiller CS. Childhood cancer in developing countries: environmental factors. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1995;2:411-417.

10. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Trends in 5- and 10-year survival after diagnosis with childhood hematologic malignancies in the United States, 1990–2004. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(18):1301-1309.
11. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2008;371 (9617):1030-1043.
12. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
13. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, Reaman GH, Carroll WL. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: A report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2012;30:1663-1669.
14. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, et al. *Seer Cancer Statistics Review, 1975–2006.* Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2009. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2006/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/), based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009.
15. Rendón Macías ME, Reyes Zepeda NC, Villasís Keever MA, Serrano Meneses J, Alberto Escamilla Núñez A. Global trend of survival in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a review of the last four decades. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(3):153-163.
16. Reyes López A, Miranda Lora AL, Ruíz Cano J, Manuell Lee G, Dorantes Acosta E, Zapata Tarrés M, Muñoz Hernández O, Garduño Espinosa J. Factores pronóstico de supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(3):197-204.
17. SINAVE/DGE/SALUD/Perfil epidemiológico de cáncer en niños y adolescentes en México. Disponible en [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2011/monografias/P\\_EPI\\_DEL\\_CANCER\\_EN\\_NI%C3%91OSyADOLESCENTES\\_MEXICO.pdf](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2011/monografias/P_EPI_DEL_CANCER_EN_NI%C3%91OSyADOLESCENTES_MEXICO.pdf)
18. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 2006;355 (15):1572–1582.
19. Garmey EG, Liu Q, Sklar CA, et al. Longitudinal changes in obesity and body mass index among adult survivors of childhood acute lymphoblastic

- leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4639–4645.
20. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Childhood Cancer Survivor Study. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1359–1365.
  21. Sklar CA, Mertens AC, Walter A, et al. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation. *Med Pediatr Oncol*. 2000;35(2):91–95.
  22. Razzouk BI, Rose SR, Hongeng S, et al. Obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(10):1183–1189.
  23. Withycombe JS, Post-White JE, Meza JL, et al. Weight patterns in children with higher risk ALL: a report from the Children’s Oncology Group (COG) for CCG 1961. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(7):1249–1254
  24. Baillargeon J, Langevin AM, Lewis M, et al. Demographic correlates of body size changes in children undergoing treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(6):793–796.
  25. Kohler JA, Moon RJ, Wright S, Willows E, Davies JH. Increased adiposity and altered adipocyte function in female survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated without cranial radiation. *Horm Res Paediatr*. 2011;75(6):433–440.
  26. Veringa SJ, van Dulmen-den Broeder E, Kaspers GJ, Veening MA. Blood pressure and body composition in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(2):278–282.
  27. Ness KK, Baker KS, Dengel DR, et al. Body composition, muscle strength deficits and mobility limitations in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(7):975–981.
  28. Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, Hertz H, Müller J, Mølgaard C. Degree of fatness after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4591–4596.
  29. Zhang FF, Kelly MJ, Saltzman E, Must A, Roberts SB, Parsons S. Obesity in Pediatric ALL survivors: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014; 133 (3):e704-e715.

30. Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, et al. Long-term survivors of childhood cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1033–40.
31. Reilly JJ, Ventham JC, Newell J, Aitchison T, Wallace WH, Gibson BE. Risk factors for excess weight gain in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(11):1537–1541.
32. Nathan PC, Jovcevska V, Ness KK, et al. The prevalence of overweight and obesity in pediatric survivors of cancer. *J Pediatr*. 2006;149(4):518–525.
33. Chow EJ, Pihoker C, Hunt K, Wilkinson K, Friedman DL. Obesity and hypertension among children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2007;110 (10):2313–2320.
34. Asner S, Ammann RA, Ozsahin H, Beck- Popovic M, von der Weid NX. Obesity in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(1):118–122.
35. Didi M, Didcock E, Davies HA, Ogilvy-Stuart AL, Wales JK, Shalet SM. High incidence of obesity in young adults after treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Pediatr*. 1995;127(1):63–67.
36. Zhang FF, Rodday AM, Kelly MJ, Must A, Macpherson C, Roberts SB, Saltzman E, Parsons SK. Predictors of being overweight or obese in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1263–1269.
37. Zhang FF, Liu S, Chung M, Kelly MJ. Growth Patterns During and After Treatment in Patients With Pediatric ALL: A Meta-Analysis. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:1452–1460.
38. Hudson MM, Neglia JP, Woods WG, Sandlund JT, Ching-Hon P, Kun LE, Robison LL, Green DM. Lessons from the Past: Opportunities to Improve Childhood Cancer Survivor Care through Outcomes Investigations of Historical Therapeutic Approaches for Pediatric Hematological Malignancies. *Pediatr Blood Cancer* 2012 March 58(3): 334–343.
39. Reynolds RM, Labad J, Sears A, Williamson RM, Strachan MJ, Deary IJ, Lowe GO, Price JF, Walker BR. Glucocorticoid treatment and impaired mood, memory and metabolism in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 diabetes study. *Eur J Endocrinol* 2012; 166 (5), 861-868.
40. Reynolds RM, Walker BR. Human insulin resistance: the role of glucocorticoids. *Diabetes Obes Metab*. 2003; 5 (1), 5-12.

41. Esbenshade A, Simmons JH, Koyama T, Koehler E, Whitlock JA, Friedman DL. Body Mass Index and Blood Pressure Changes Over the Course of Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:372–378.
42. Jarfelt M, Lannering B, Bosaeus I, Johannsson G, Bjarnason R. Body composition in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Endocrinol* 2005;153(1):81–89.
43. Follin C, Gabery S, Petersén A, Sundgren PC, Björkman-Burtcher I, Lätt J, Mannfolk P, Erfurth EM. Associations between Metabolic Risk Factors and the Hypothalamic Volume in Childhood Leukemia Survivors Treated with Cranial Radiotherapy. *PLoS One*. 2016 Jan 29;11(1):e0147575.
44. Janiszewski PM, Oeffinger KC, Church TS, Dunn AL, Eshelman DA, Victor RG, Brooks S, Turoff AJ, Sinclair E, Murray JC, Bashore L, Ross R. Abdominal Obesity, Liver Fat, and Muscle Composition in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Endocrinol Metab*, October 2007, 92(10):3816-3821.
45. Bulow B, Link K, Ahren B, Nilsson AS, Erfurth EM 2004 Survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia, with radiation-induced GH deficiency, exhibit hyperleptinaemia and impaired insulin sensitivity, unaffected by 12 months of GH treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61:683-691.
46. Link K, Moell C, Garwicz S, Cavallin-Stahl E, Bjork J, Thilen U, Ahren B, Erfurth EM 2004 Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5003-5012.
47. Brennan BM, Rahim A, Blum WF, Adams JA, Eden OB, Shalet SM 1999 Hyperleptinaemia in young adults following cranial irradiation in childhood: growth hormone deficiency or leptin insensitivity? *Clin Endocrinol (Oxf)* 50:163-169.
48. Warner J, Bell W, Webb D, Gregory JW. Daily Energy Expenditure and Physical Activity in Survivors of Childhood Malignancy. *Pediatric Research* 1998; 43: 607-613.
49. Reilly JJ, Ventham JC, Ralston JM, Donaldson M, Gibson B. Reduced Energy Expenditure in Preobese Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Research* 1998; 44: 557-562.

50. Bond SA, Han AM, Wootton SA, Kohler JA. Energy intake and basal metabolic rate during maintenance chemotherapy. *Archives of Disease in Childhood* 1992; 67:229–232.
51. Delbecq-Boussard L, Gottrand F, Ategbo S, Nelken B, Mazingue F, Vic P, Farriaux JP, Turck D. Nutritional status of children with acute lymphoblastic leukemia: a longitudinal study. *American Journal of Clinical Nutrition* 1997; 65:95-100.
52. Jansen H, Postma A, Stolk RP, Kamps WA. Acute lymphoblastic leukemia and obesity: increased energy intake or decreased physical activity? *Support Care Cancer* 2009;17:103-106.
53. White MS, Kelly MJ, Gilhooly C, Liu S, Must A, Parsons SK, Saltzman E, Zhang FF. Food craving and obesity in survivors of pediatric ALL and lymphoma. *Appetite* 2016;96:1-6.
54. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC 2016). Informe final de resultados. Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2016.
55. Gutiérrez JP, Rivera Dommarco J, Shamah Levy T, Villalpando Hernández S, Franco A, Cuevas Nasu L, Romero Martínez M, Hernández Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
56. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115:e290-6.
57. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, et al. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *Br Med J (Clinical Research Edition)* 2005;330:1357-9.
58. Rooney BL, Mathiason MA, Schauburger CW. Predictors of Obesity in Childhood, Adolescence, and Adulthood in a Birth Cohort. *Matern Child Health J* 2010;7:7.
59. Hawkins SS, Cole TJ, Law C, et al. An ecological systems approach to examining risk factors for early childhood overweight: findings from the UK Millennium Cohort Study. *J Epidemiol Community Health* 2009;63:147-55.
60. Weng F, Redsell SA, Swift JA, Yang M, Glazebrook CP. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Arch Dis Child* 2012;97:1019-1026.

61. Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, et al. Breast-feeding and childhood obesity: a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1247-56.
62. Jasso Gutiérrez L, Dorantes Acosta E, Rodríguez Ortega EE, PasillasTorres EM, Muñoz Hernández O. Estudio de caso: estimación de los costos de la quimioterapia aplicando el protocolo completo en niños con leucemia linfoblástica aguda o con linfoma de Hodgkin. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(1):11-23.
63. WHO Growth reference data for 5-19 years. Disponible en: <http://www.who.int/growthref/en/>
64. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO, 2009 (<http://www.who.int/growthref/tools/en/>).
65. González LM, López LA. Medidas repetidas con datos faltantes: estimación de parámetros vía análisis de covarianza. *Rev. Colombiana de Estadística* 2002;25:127.
66. Carrero O, Jerez M, Macchiavelli R, Orlandoni G, Stock J. Ajuste de curvas de índice de sitio mediante modelos mixtos para plantaciones de *Eucalyptus urophylla* en Venezuela. *Interciencia* 2008;33:4.
67. Murphy AJ, JCK, Williams JE, Fewtrell MS, Davies PSW, Webb DK. Body composition in children in remission from acute lymphoblastic leukemia. *Am J Clin Nutr* 2006;83: 70-4.
68. Barlow SE and the Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007;120 Supplement December 2007:S164-S192.
69. Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr.* 2007;150(1):12-17.e2.
70. Whitlock EP, Williams SB, Gold R, Smith PR, Shipman SA. Screening and interventions for childhood overweight: a summary of evidence for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics.* 2005;116(1):e125-144.
71. Breene RA, Williams RM, Hartle J, Gattens M, Acerini CL, Murray MJ. Auxological changes in UK survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated without cranial irradiation. *Br J Cancer.* 2011;104 (5):746–749.

72. Kourti M, Tragiannidis A, Makedou A, Papageorgiou T, Rousso I, Athanassiadou F. Metabolic syndrome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia after the completion of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27(9):499-501.
73. Odame I, Reilly JJ, Gibson BE, Donaldson MD. Patterns of obesity in boys and girls after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child*. 1994;71(2):147-149.
74. Collins L, Zarzabal LA, Nayiager T, Pollock BH, Barr RD. Growth in children with acute lymphoblastic leukemia during treatment. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32(8):e304-e307.
75. Karakurt H, Sarper N, Kılıç SÇ, Gelen SA, Zengin E. Screening survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia for obesity, metabolic syndrome, and insulin resistance. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29 (6):551-561.
76. Love E, Schneiderman JE, Stephens D, et al. A cross-sectional study of overweight in pediatric survivors of acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 57(7):1204-1209.
77. de Onis M, Garza C, Victora CG, Onyango AW, Frongillo EA, Martines J. The WHO Multicentre Growth Reference Study: planning, study design, and methodology. *Food Nutr Bull*. 2004 Mar;25(1 Suppl):S15-26.
78. Ventham JC, Reilly JJ. Childhood leukaemia: a model of pre-obesity. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1999; 58: 277-281.
79. Gofman I, Ducore J. Risk Factors for the Development of Obesity in Children Surviving ALL and NHL. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:101-107.
80. Shaw MP, Bath LE, Duff J, et al. Obesity in leukemia survivors: The familial contribution. *Pediatr Hematol Oncol* 2000;17:231-237.
81. Gómez Gómez M, Danglot Banck C, Aceves Gómez M. Clasificación de los niños recién nacidos. *Rev Mex Pediatr* 2012; 79(1); 32-39.