



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
ISSSTE**

**OBESIDAD COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL CMN 20 DE NOVIEMBRE**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALISTA EN MEDICINA

HEMATOLOGÍA EN PEDIATRÍA

PRESENTA

DR. MARIO ALBERTO MARTÍNEZ GUZMÁN

REGISTRO: 588.2016

TUTOR DE TESIS:

DRA. LAURA ELIZABETH MERINO PASAYE



Ciudad De México, Febrero, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIONES

Dr. Mauricio Di Silvo López

Subdirector de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Dra. Luz Victoria Flores Villegas

Jefa del Servicio de Hematología Pediátrica
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Dra. Laura Elizabeth Merino Pasaye

Profesor Titular del curso de Hematología Pediátrica
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Dra. Laura Elizabeth Merino Pasaye

Director de Tesis, Medico Adscrito de Hematología Pediátrica
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

**OBESIDAD COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL CMN 20 DE NOVIEMBRE**

COLABORADORES:

Investigador Responsable: **Dra. Laura Elizabeth Merino Pasaye**

Firma: _____

Investigador Principal: **Dr. Mario Alberto Martínez Guzmán**

Firma: _____

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	4
MARCO TEÓRICO.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
JUSTIFICACIÓN.....	11
OBJETIVOS.....	12
METODOLOGÍA	
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	12
UNIVERSO.....	12
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	12
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	12
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.....	13
RECOLECCION DE DATOS.....	15
ORGANIZACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	15
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	16
RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.....	17
RESULTADOS.....	18
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIONES.....	29
BIBLIOGRAFÍA.....	30

ABREVIATURAS:

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda.

IMC: Índice de Masa Corporal.

CMN: Centro Médico Nacional.

EMR: Enfermedad Mínima Residual.

MDF: Citometría de Flujo Multidimensional.

EFS: Supervivencia Libre de Eventos.

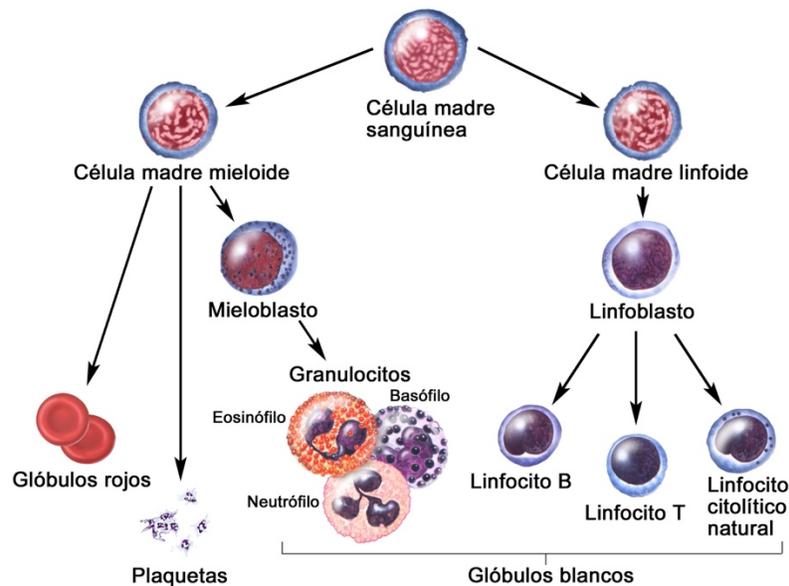
RR: Riesgo Relativo.

IC 95%: Intervalo de Confianza del 95%.

MARCO TEÓRICO

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es un desorden maligno de las células progenitoras linfoides, afecta tanto a niños como adultos, con un pico de prevalencia entre los 2 y 5 años de edad. Un progreso constante en el desarrollo de tratamientos efectivos han llevado a una tasa de curación de más del 80% en niños tratados en centros modernos, la mayoría de los cuales podrían llegar a una vida saludablemente productiva a largo plazo.¹

La LLA es el tipo de cáncer más común en niños, es una enfermedad heterogénea en la cual varias alteraciones genéticas resultan en el desarrollo de múltiples subtipos biológicos. La etiología de la LLA se caracteriza por la adquisición de múltiples alteraciones genéticas consecutivas en las células (pre)leucémicas.² Mientras que en países desarrollados como Estados Unidos las tendencias de mortalidad infantil han descendido notablemente, los datos disponibles en nuestro país, reportan un incremento de esas tendencias, siendo la LLA el cáncer más común en los niños, con una tasa de mortalidad de 2.6 por cada 100 000 niños para el año 2002.³



© 2007 Terese Winslow
U.S. Govt. has certain rights

A través de los años, la edad de los pacientes ha sido un factor predictor de la evolución de LLA. Los niños de 1 a 9 años han tenido el mejor resultado, mientras que los niños de 10 a 20 años han tenido el peor pronóstico, el cual ha sido asociado a mayor incidencia de leucemia de células T y menor incidencia de anormalidades genéticas favorables o hiperdiploidía. Los lactantes diagnosticados antes del año de edad tienen relativamente pronóstico pobre que se asocia a la alta incidencia de células muy inmaduras con fenotipo pre-B no favorable.

La LLA de células T se detecta en aproximadamente 15% de todos los niños con LLA, ésta se caracteriza por una relativa resistencia a diferentes clases de drogas en comparación con las LLA de linaje B. Aproximadamente el 85% de las LLA en la infancia son de linaje B, más comúnmente pre-B.⁴

Las leucemias agudas (LA), especialmente LLA, se han reportado con una incidencia muy elevada en la población pediátrica hispana en los Estados Unidos. Para los niños menores de 15 años, la incidencia de LLA en todo el mundo varía entre 20-35 casos por millón, mientras que la incidencia de LLA en Costa Rica y en la Ciudad de México y para la población hispana que vive en los EU son mayores de 40 casos por millón.⁵

Se han establecido 3 grupos de riesgo, que reciben tratamientos a intensidades diferentes, los cuales se mencionarán a continuación.

Riesgo bajo o estándar: Pacientes con LLA de estirpe B precoz, entre 1 y 10 años de vida con menos de 50,000 blastos al diagnóstico, sin compromiso de sistema nervioso central y respuesta rápida a esteroide (prednisona). La mayoría son CD10 positivos (LLA común) y un alto porcentaje son hiperdiploides y tiene la $t(12;21)$. La sobrevida a largo plazo de este grupo es mayor al 90%.

Riesgo alto: Pacientes con respuesta mala a prednisona o persistencia de enfermedad en médula al día 15. La sobrevida de este grupo es alrededor del 60%, gracias a tratamientos mucho más intensos que los demás.

Riesgo muy alto: Pacientes con traslocación t(9;22) o t(4;11), LLA estirpe T, mala respuesta a prednisona, persistencia de la enfermedad al día 15, pacientes que no tienen remisión medular en el día 33. Estos niños son candidatos a trasplante alogénico de médula ósea al conseguir la primera remisión. La supervivencia de este grupo es de aproximadamente el 35%, la que ha mejorado en pacientes que consiguen acceder a trasplante alogénico.⁶

La supervivencia de pacientes con LLA ha incrementado significativamente con el uso de combinaciones de agentes quimioterapéuticos. El tratamiento con daunorrubicina, L-asparaginasa, vincristina y prednisona han sido efectivos al producir altas tasas de remisión completa en más del 95% de los pacientes tratados.⁷

Se han logrado mejoras notables en la supervivencia de niños y adolescentes con cáncer. Entre 1975 y 2010, la mortalidad por cáncer infantil disminuyó en más de 50%. Para la LLA, la tasa de supervivencia general a 5 años ha aumentado durante el mismo periodo de 60% a cerca de 90% en los niños menores de 15 años y de 28% a más de 75% en los adolescentes de 15 a 19 años. Los niños y adolescentes sobrevivientes de cáncer necesitan un seguimiento cuidadoso, ya que los efectos secundarios del tratamiento de cáncer pueden persistir o presentarse meses o años después de éste.¹⁴

Varios factores de riesgo han sido identificados como la edad, el índice de masa corporal elevado (IMC) al momento del diagnóstico, dosis de corticoesteroides, el riesgo de tratamiento y género.⁹

La obesidad se asocia con aumento de la mortalidad de una variedad de cánceres. En pediatría la LLA y obesidad en el momento del diagnóstico se ha asociado con un mayor riesgo de recaída y peor supervivencia libre de eventos (EFS).⁸ La obesidad puede exacerbar los efectos tardíos de la terapia del cáncer, tales como salud cardiovascular y metabólica; por lo tanto, es importante identificar a los sobrevivientes de LLA quienes están en mayor riesgo de convertirse en obesos.⁸

Los pacientes dentro de este grupo están en riesgo del desequilibrio energético y un aumento de la prevalencia de la obesidad.⁹

La obesidad en pediatría se define como un índice de masa corporal (IMC) que se encuentra por arriba de la percentil 95 para la edad y género del niño.⁸ De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud 2012 (ENSANUT 2012), la prevalencia de sobrepeso y obesidad en menores de 5 años incrementó de 26.6% a 33.6% de 1998 a 2012 y en niños de 5 a 11 años aumentó de 25.5% a 32% para el mismo periodo.¹⁰ Estas cifras representan más de 5.5 millones de niños mexicanos con sobrepeso y obesidad.¹³ Se estima que la prevalencia de obesidad en niños con LLA va del 11% a 57%. Se ha observado que estos niños tienen mayor riesgo de presentar alteraciones metabólicas y cardiovasculares a largo plazo, así como mayor riesgo de presentar toxicidad y consecuencias relacionadas a ésta.¹⁴

Siendo esta una enfermedad sistémica, crónica y multifactorial, con alta prevalencia en países desarrollados y en vías de desarrollo, afecta a todos los grupos de edad y clases sociales. El sobrepeso y la obesidad son reconocidas actualmente como parte de los principales problemas de salud pública en México, dada su frecuencia, la rapidez de su incremento y el efecto deletéreo en la población que lo padece. La importancia de este incremento en la prevalencia e incidencia de esta patología a nivel pediátrico, radica en el desequilibrio crónico del consumo y gasto de energía, que supera con creces los requisitos normales para el crecimiento lineal y el desarrollo psicomotor adecuado de la población pediátrica.⁹

Se estima que la prevalencia de obesidad en niños con LLA va del 11% a 57%, se ha observado que estos niños tienen mayor riesgo de presentar alteraciones metabólicas y cardiovasculares a largo plazo.¹² La enfermedad mínima residual (EMR) positiva en la médula ósea, medida por citometría de flujo multidimensional (MDF) es un indicador pronóstico clave temprano y está fuertemente asociado con la supervivencia libre de eventos. Se ha demostrado que la presencia de obesidad durante los meses iniciales intensivos de quimioterapia predice de forma independiente EFS. Debido a la asociación entre la obesidad y la importancia pronóstica de EMR al final de la inducción, existe la hipótesis de que la obesidad durante la inducción está asociada con la leucemia persistente, como lo demuestra al final de la inducción la positividad en la médula ósea.⁸

La obesidad durante y después del tratamiento de la LLA puede ser muy común, incluso en los pacientes tratados con protocolos modernos, que no impliquen radioterapia craneal.¹⁰ Se entiende bien que la dosificación óptima de medicamentos contra el cáncer en los niños con leucemia es importante en el mantenimiento y la remisión de la enfermedad, así como prevención de recaída de la enfermedad. Esto es especialmente importante en los niños obesos con LLA, ya que está demostrado que se asocia con una peor respuesta al tratamiento y un mayor riesgo de recaída de la enfermedad.¹¹

En 2009 Moyer-Mileur y colaboradores demostraron en un ensayo clínico controlado que niños, de 4 a 10 años, con diagnóstico de LLA quienes fueron designados a un programa de 12 meses de intervención nutricional y ejercicio en casa, presentaron una mejora en actividad física y perfil cardiovascular, en comparación con su grupo control.⁸

En el estudio Childhood Cancer Survivor (Sobrevivientes del Cáncer Infantil) realizado en 2010, se observó que los pacientes obesos que habían padecido cáncer tienen 1.9, 1.6 y 1.8 veces más de riesgo de ser medicados por hipertensión, dislipidemia y diabetes, respectivamente; en contraparte de sus iguales que no padecieron cáncer. Por otro lado, los niños que son obesos al momento del diagnóstico de LLA tienen 1.9 veces menos posibilidades de sobrevivir y 3.5 veces más de riesgo de mortalidad relacionada al tratamiento.⁹

Es importante mencionar que no sólo existe mayor riesgo para eventos deletéreos en pacientes que tienen obesidad al momento del diagnóstico de LLA, sino que a su vez los niños con un índice de masa corporal dentro de parámetros normales tienen un riesgo incrementado (OR 2.9, IC 95% de 1.6-5.1) de desarrollar sobrepeso u obesidad al finalizar su tratamiento.¹³

Sin embargo, existen controversias para determinar si la obesidad por sí sola es un factor de mal pronóstico en pacientes con LLA. En 2006 Hijiya y colaboradores realizaron un análisis retrospectivo donde encontraron que no existe asociación entre el IMC y resultados de tratamiento en niños con LLA.¹⁴ El motivo para justificar los resultados adversos en los pacientes obesos puede ser explicado por las diferencias en el volumen de distribución de

los agentes quimioterapéuticos, en particular aquellos que presentan una solubilidad diferente del agente en agua (hidrosolubles) y en lípidos (liposolubles)¹⁴; por ello existen evidencias actuales que sugieren que la dosificación inicial debe realizarse con relación al IMC al momento del diagnóstico e ir ajustando la dosis terapéutica, según se modifique el IMC en el transcurso de la enfermedad¹⁴.

Debido a estas discrepancias reside la importancia en el tratamiento y sobrevida de niños obesos con LLA.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se estima que la prevalencia de obesidad en niños con LLA va del 11% a 57%, se ha observado que estos niños tienen mayor riesgo de presentar alteraciones metabólicas y cardiovasculares a largo plazo.¹²

La enfermedad mínima residual (EMR) en la médula ósea, medida por citometría de flujo multidimensional (MDF) es un indicador pronóstico clave temprano y está fuertemente asociado con la supervivencia libre de eventos. Se ha demostrado que la presencia de obesidad durante los meses iniciales intensivos de quimioterapia predice de forma independiente EFS. Debido a la asociación entre la obesidad y la importancia pronóstica de EMR al final de la inducción, existe la hipótesis de que la obesidad durante la inducción está asociada con leucemia persistente, como lo demuestra la positividad de EMR al final de la inducción en pacientes obesos.⁸

Por lo tanto nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Es la obesidad un factor de riesgo en la evolución clínica de niños diagnosticados con LLA del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre?

JUSTIFICACIÓN

La leucemia aguda es la enfermedad neoplásica más común en la edad pediátrica, actualmente las tasas de supervivencia reportadas en países desarrollados alcanzan el 90%, sin embargo en países como el nuestro la supervivencia es menor.

Se conocen factores pronósticos como la edad, género, cuenta leucocitaria inicial, inmunofenotipos, alteraciones genéticas (traslocaciones específicas); entre otros, que predicen un riesgo alto o habitual de la leucemia linfoblástica aguda en niños. Recientemente se ha identificado el IMC elevado (que refleja el estado nutricional del paciente desde el diagnóstico de la enfermedad y su evolución durante la misma) como una variable que puede incrementar la morbilidad y mortalidad relacionado con el tratamiento quimioterapéutico establecido, así como complicaciones secundarias y respuesta favorable o no al mismo.

Por estos motivos, la obesidad se podría considerar como un factor pronóstico importante en el desenlace clínico de la LLA.

Siendo que el conocimiento generado nos permitirá detectar oportunamente a los pacientes con este factor pronóstico, establecer pautas adecuadas de tratamiento encaminadas a abatir el riesgo de recaída en niños con leucemia aguda linfoblástica y obesidad asociada. Así como los costos relacionados a la morbilidad de este padecimiento.

OBJETIVO GENERAL

Identificar a la obesidad como factor pronóstico en los niños con reciente diagnóstico de LLA del C.M.N. 20 Noviembre en el periodo de marzo de 2009 a marzo de 2015.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar si la obesidad es un factor de riesgo para falla a la inducción en niños con diagnóstico con leucemia aguda linfoblástica.
2. Identificar la obesidad como factor de riesgo para muerte durante el tratamiento.
3. Evaluar la sobrevivencia de los pacientes obesos con LLA en comparación con los no obesos mediante curvas de Kaplan Meier al final de la inducción y a los 12 meses.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio:

- Se trata de un estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo.

Universo:

- Donde se incluyen todos los pacientes diagnosticados con LLA durante el periodo de marzo de 2009 a marzo de 2015 en el servicio de Hematología Pediátrica del CMN 20 de Noviembre.

Tamaño de la muestra:

- No probabilística, que cumplieron los criterios de selección en el período determinado.

Criterios de inclusión:

- Pacientes menores de 18 años diagnosticados y tratados por leucemia linfoblástica aguda en el C.M.N. 20 de Noviembre del periodo: del 1º de marzo de 2009 al 31 de marzo de 2015.
- Ambos géneros.
- Presentación de novo de LLA en los pacientes.

Criterios de exclusión:

- Seguimiento incompleto.
- Presencia de una segunda neoplasia (previa al diagnóstico de LLA).
- Pacientes que hayan recibido trasplante de médula ósea, previo al diagnóstico.
- Pacientes que hayan recibido otro tratamiento previo de quimioterapia antineoplásica.

Criterios de eliminación:

- Pacientes sin expediente clínico.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
Obesidad	Exceso de peso a expensas de tejido adiposo.	IMC por arriba de la percentil 95 para edad y género del niño	Cuantitativa Continua
Edad	Cantidad de años, cumplidos a la fecha de aplicación del estudio.	Se considerará la edad cronológica en años, al momento del diagnóstico.	Cuantitativa Discreta
Género	Diferenciación fenotípica y cromosómica de un individuo.	Se consignará como - Masculino - Femenino	Cualitativa Dicotómica
Estratificación del riesgo de la leucemia	Grupo de pacientes que presentan características clínicas, morfológicas, de inmunofenotipo y respuesta al tratamiento, que los clasifican en diferentes grados.	Riesgo estándar: edad entre 1 y 10 años, buena respuesta a tratamiento inicial, leucocitos menor a 50,000 al momento de diagnóstico, enfermedad limitada a médula ósea.	Cualitativa Policotómica

		<p>Alto riesgo: menores de un año o mayores de 10 años, mala respuesta a tratamiento inicial con esteroides, infiltración extra medular (SNC) al diagnóstico, conteo leucocitario mayor a 50,000 al momento de diagnóstico, inmunofenotipo T.</p> <p>Muy alto riesgo: 2 ó más de los criterios de alto riesgo.</p>	
<p>Muerte durante la fase de inducción</p> <p>Falla a la inducción</p>	<p>Fallecimiento del paciente en las primeras 6 semanas desde el inicio de la quimioterapia.</p> <p>Presencia de $\geq 5\%$ de blastos en médula ósea al finalizar las 6 semanas de la fase inducción a la remisión.</p>	<p>Se definirá durante o el final de este periodo:</p> <p>- Sobreviviente</p> <p>- Fallecido</p> <p>Se definirá al final del periodo:</p> <p>- Remisión</p> <p>- Sin Remisión</p>	<p>Cualitativa</p> <p>Dicotómica</p> <p>Cualitativa</p> <p>Dicotómica</p>
<p>Recaída</p>	<p>Presencia de blastos en médula ósea $> 5\%$ o presencia de blastos en sangre periférica o LCR, en cualquier fase del tratamiento.</p>	<p>Se consignará como en:</p> <p>-Remisión</p> <p>-Recaída</p>	<p>Cualitativa</p> <p>Dicotómica</p>
<p>Sobrevida a 12 meses</p>	<p>Conjunto de pacientes pertenecientes a la cohorte del estudio que no han fallecido durante los 12 meses posteriores al diagnóstico y tratamiento de LLA.</p>	<p>Se definirá a los 12 meses del diagnóstico de LLA del paciente:</p> <p>- Sobreviviente</p> <p>- Fallecido</p>	<p>Cualitativa</p> <p>Dicotómica</p>

Recolección de datos

Se incluirán en el estudio todos los expedientes clínicos de los pacientes pediátricos del CMN 20 de Noviembre diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda durante el periodo 1º de marzo de 2009 a 31 de marzo de 2015.

Organización y Análisis Estadístico

Para la descripción de las variables demográficas se utilizarán porcentajes, para variables cualitativas nombramiento, para variables cuantitativas promedio y desviación estándar; en caso de distribución paramétrica mediana, y rango intercuartil para distribución no paramétrica.

Se analizará la sobrevida y periodo libre de enfermedad mediante el estimador de Kaplan Meier comparando los pacientes obesos contra los no obesos; contrastando la hipótesis por medio de la prueba de logaritmo de rango y regresión de Cox para evaluar la obesidad como factor pronóstico ajustado por edad, género y riesgo de presentación de la leucemia (riesgo estándar, alto riesgo y muy alto riesgo).

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_i \leq t} \frac{n_i - d_i}{n_i},$$

Se obtendrán riesgos relativos para establecer la asociación de la obesidad con falla a la inducción, riesgo de recaída y sobrevida a los 12 meses. El análisis estadístico se realizará en SPSS v20.

Consideraciones Éticas

El propósito esencial de la investigación científica es generar nuevos conocimientos, encontrar la cura o el alivio de los males que aquejan a la humanidad y promover, mediante su aplicación en la tecnología, el bienestar del ser humano.

Se realizará el presente estudio bajo las normas que dicta:

- El reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación de México (julio de 1984) y para seguridad de dicha investigación se mencionan los siguientes artículos:

Capítulo I: Art. 13, 14, 15, 117,18 y 20.

- En el artículo 17 se establece que es una investigación con riesgo mínimo ya que se trata de una revisión de expedientes clínicos.

- NOM 168-SSA-I del expediente clínico.

- El Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1993, Ginebra, Suiza.

- Juramento Hipocrático.

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo

establecido por la Ley General de Salud, las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

Recursos Humanos y Materiales

-INVESTIGADOR RESPONSABLE: **Laura Elizabeth Merino Pasaye** médico adscrito al servicio de Hematología Pediátrica, asesor de tesis que supervisará la realización del proyecto y análisis de datos del mismo.

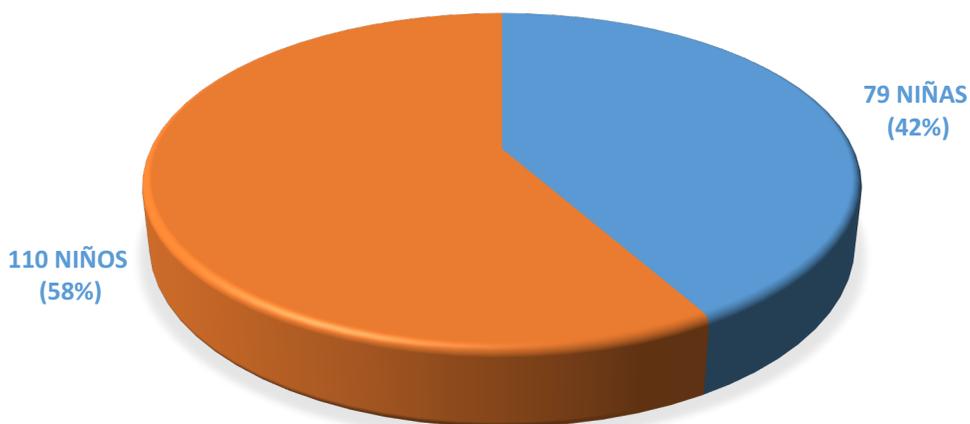
-INVESTIGADOR ASOCIADO: **Mario Alberto Martínez Guzmán** médico residente de 5º año, que se encargará de identificar a los pacientes incluidos en el estudio y solicitará los expedientes y recolectará los datos de acuerdo a las variables previamente referidas. Dispositivos electrónicos: computadora portátil, cursor inalámbrico, impresora, memoria tipo USB, papelería diversa que correrán por cuenta del médico residente.

Dispositivos electrónicos: computadora portátil, cursor inalámbrico, impresora, memoria tipo USB, papelería diversa y recursos financieros correrán por el autor de la tesis.

RESULTADOS

Estudiamos 189 casos pediátricos diagnosticados como Leucemia Linfoblástica Aguda, atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica del CMN 20 de Noviembre del periodo Marzo de 2009 a Marzo de 2015; su distribución de acuerdo al sexo fue 79 niñas (41.8%) y 110 niños (58.2%) (gráfica-1).

Gráfica -1. Pacientes pediátricos con LLA por sexo
CMN 20 noviembre del 2009 - 2015

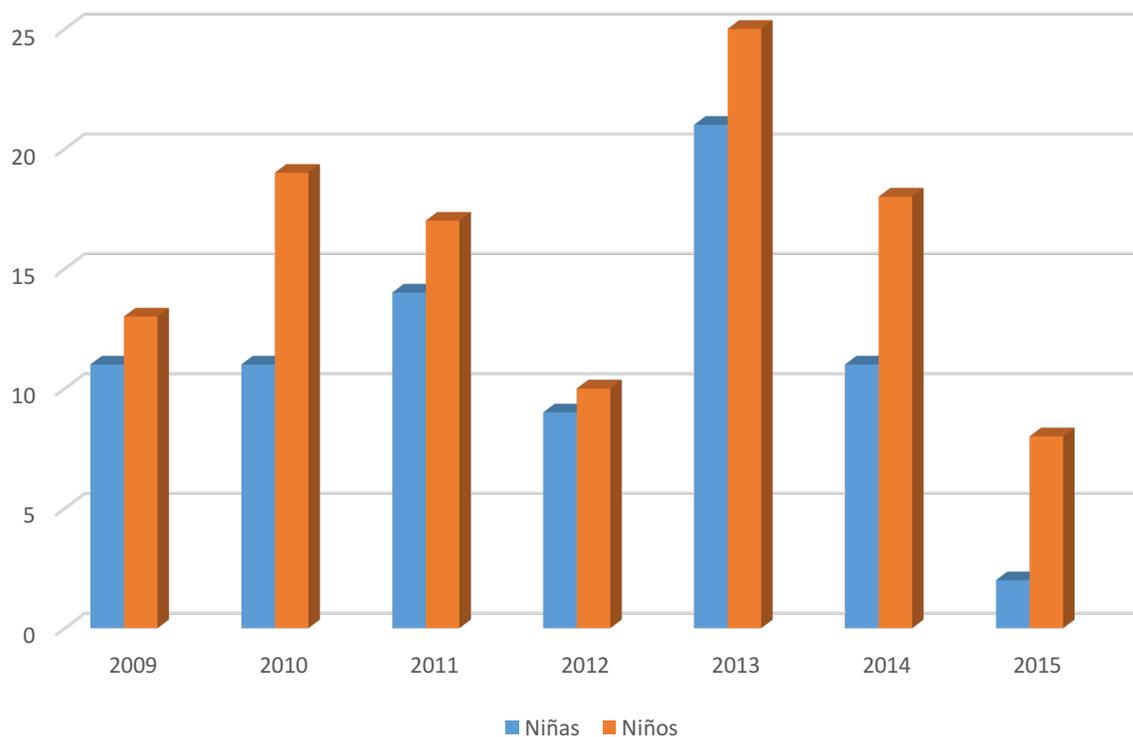


En el año 2013 se presentó la mayor incidencia de casos con un total de 46 pacientes (24.3% de la población total). Distribuyéndose por años y sexo como se muestra en la tabla-1 y gráfica-2.

Año / Sexo	Niñas	Niños	Total
2009	11	13	24 (12.7 %)
2010	11	19	30 (15.9 %)
2011	14	17	31 (16.4 %)
2012	9	10	19 (10.1 %)
2013	21	25	46 (24.3 %)
2014	11	18	29 (15.3 %)
2015	2	8	10 (5.3 %)
Total	79	110	189 (100 %)

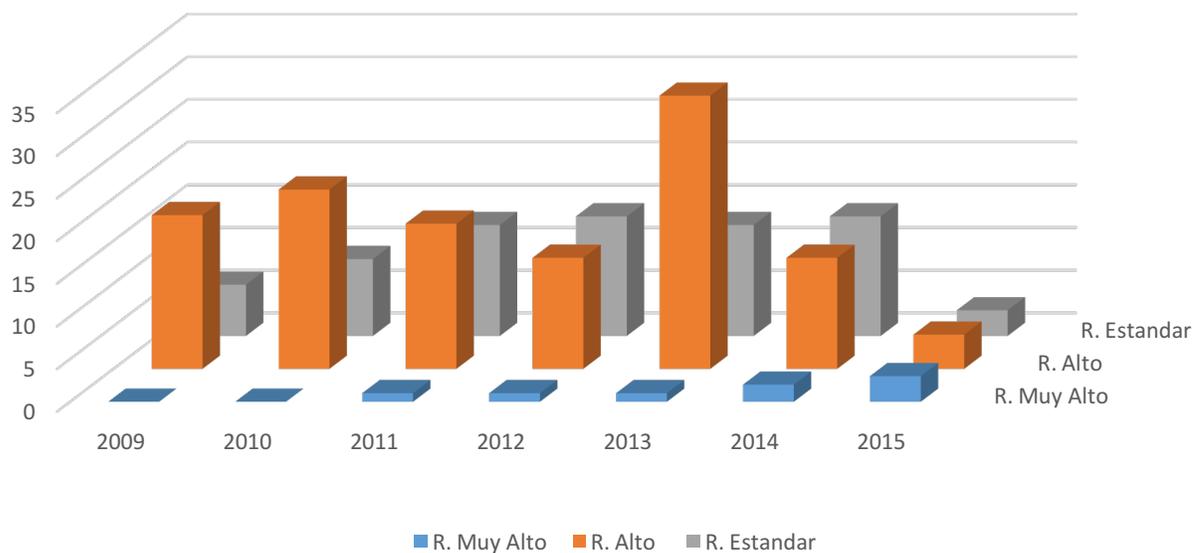
Tabla-1. Distribución de pacientes pediátricos por año con LLA-CMN 20 Nov.

**Gráfica-2. Pacientes pediátricos con LLA por año y sexo
CMN 20 Noviembre**



De acuerdo a los 3 grupos de riesgo, en los que se clasificaron a los pacientes, se encontraron 68 (36%) de ellos con riesgo estandar o habitual, con riesgo alto 113 (59.8%) y con riesgo muy alto 8 (4.2%), que se distribuyeron en el periodo comprendido de la siguiente forma (gráfica-3) y por sexo de acuerdo al riesgo, observandose para ambos grupos que el mayor riesgo presentado fue el alto, con 50 niñas (63.3% de este grupo) y 63 (57.3% de este grupo) niños, respectivamente (tabla-2).

Gráfica-3. Distribución del riesgo en pacientes pediátricos con LLA de 2009 - 2015 CMN 20 Nov



Sexo / Riesgo	Riesgo Estandar	Riesgo Alto	Riesgo Muy Alto	Total
Niñas	28 (35.4%)	50 (63.3%)	1 (1.3%)	79 (100%)
Niños	40 (36.4%)	63 (57.3%)	7 (6.4%)	110 (100%)
Total	68	113	8	189

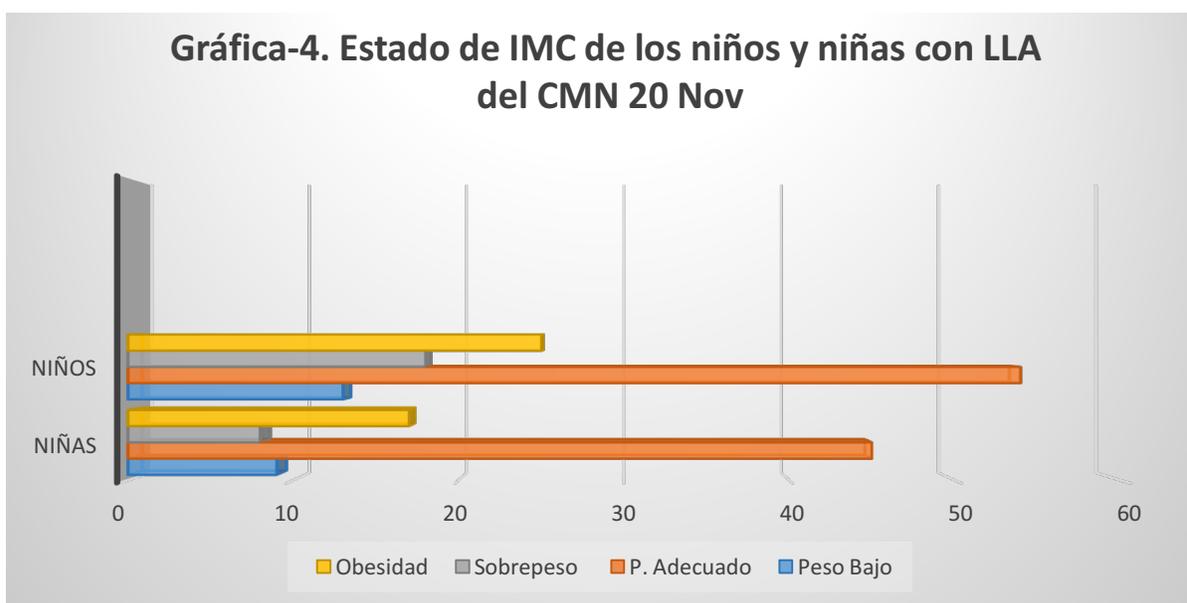
Tabla-2. Distribucion del riesgo en pacientes pediatricos con LLA por sexo en el CMN 20 Nov

Se clasificaron a todos los pacientes de acuerdo a su índice de masa corporal (IMC) al diagnóstico de LLA en bajo peso, peso adecuado, sobrepeso, obesidad; y se relacionaron con su clasificación de riesgo al diagnóstico del padecimiento, observándose 37 (19.58%) pacientes con IMC de peso normal y con riesgo estandar; en comparación con el número de pacientes de los grupos con IMC en obesidad y con riesgo estandar que fueron 19 (10.05%) pacientes (tabla-3).

IMC / Riesgo	R. Estandar	R. Alto	R. Muy Alto	Total
Peso Bajo	12 (6.35%)	9 (4.76%)	1 (0.53%)	22 (11.64%)
Peso Adecuado	37 (19.58%)	59 (31.22%)	3 (1.59%)	99 (52.38%)
Sobre Peso	7 (3.79%)	16 (8.47%)	3 (1.59%)	26 (13.76%)
Obesidad	12 (6.35%)	29 (15.34%)	1 (0.53%)	42 (22.22%)
	68 (35.97%)	113 (59.78%)	8 (4.23%)	189 (100%)

Tabla-3. Relación IMC respecto al riesgo, pacientes pediátricos con LLA CMN 20 Nov

Así como se compararon por sexo y de acuerdo a su estado nutricional con el IMC, siendo en su mayoría niños con peso adecuado, 54 pacientes (28.5%), y niñas con peso adecuado, 45 pacientes (23.81%). En comparación con los niños y niñas con IMC elevados con sobre peso y obesidad, que fueron 43 y 25 pacientes, respectivamente (gráfica-4).



Durante el período comprendido se recabaron los resultados de los aspirados de médula ósea (AMO) al finalizar el tratamiento de inducción a la remisión (día 28) y al término del tratamiento quimioterapéutico completo, para determinar el estado de remisión o falla al tratamiento, de acuerdo a la cuenta de blastos (< 5%); del mismo modo se documentó la respuesta al tratamiento de cada paciente a través de el curso de la enfermedad, catalogándose en estados de: remisión, falla al tratamiento, recaída a médula ósea y/o sistema nervios central, así como defunción (tablas-4.1), correlacionándolo con el IMC y riesgo catalogado al diagnóstico de la LLA.

Tx de Inducción			Seguimiento	Frecuencia	%
Seguimiento	Frecuencia	%	Defunción	37	19.6 %
Defunción	15	7.9 %	Recaída MO	33	17.4 %
Falla	3	1.6 %	RecaídaMO SNC	3	1.6 %
Remisión	171	90.5 %	Recaída SNC	9	4.8 %
Total	189	100 %	Remisión	107	56.6 %
			Total	189	100 %

Tablas-4.1. Seguimiento en numero y porcentaje de pacientes pediátricos con LLA, al final de la inducción y el tratamiento, del CMN 20 Nov

Encontrando que el 50.26 % del total de nuestro universo corresponde a pacientes con peso normal y en remisión al final de la inducción, en comparación con el 5.29% correspondiente a los pacientes con falla en la inducción y defunción que presentaban un IMC elevado, en el mismo periodo (tabla-4). Y se observó que por sexo, no hubo diferencia significativa obteniéndose una remisión de 88.61 % para el total de las niñas y 91.82 % para los niños al día 28, respectivamente (tabla-5).

IMC / Estado clínico	Remisión	Falla a Inducción	Defunción	
Peso Bajo	18 (9.52%)	0 (0%)	4 (2.12%)	
Peso Adecuado	95 (50.26%)	2 (1.06%)	2 (1.06%)	
Sobrepeso	20 (10.58%)	0 (0%)	6 (3.17%)	
Obesidad	38 (20.11%)	1 (0.53%)	3 (1.59%)	
Total	171 (90.48%)	3 (1.59%)	15 (7.94%)	189(100%)

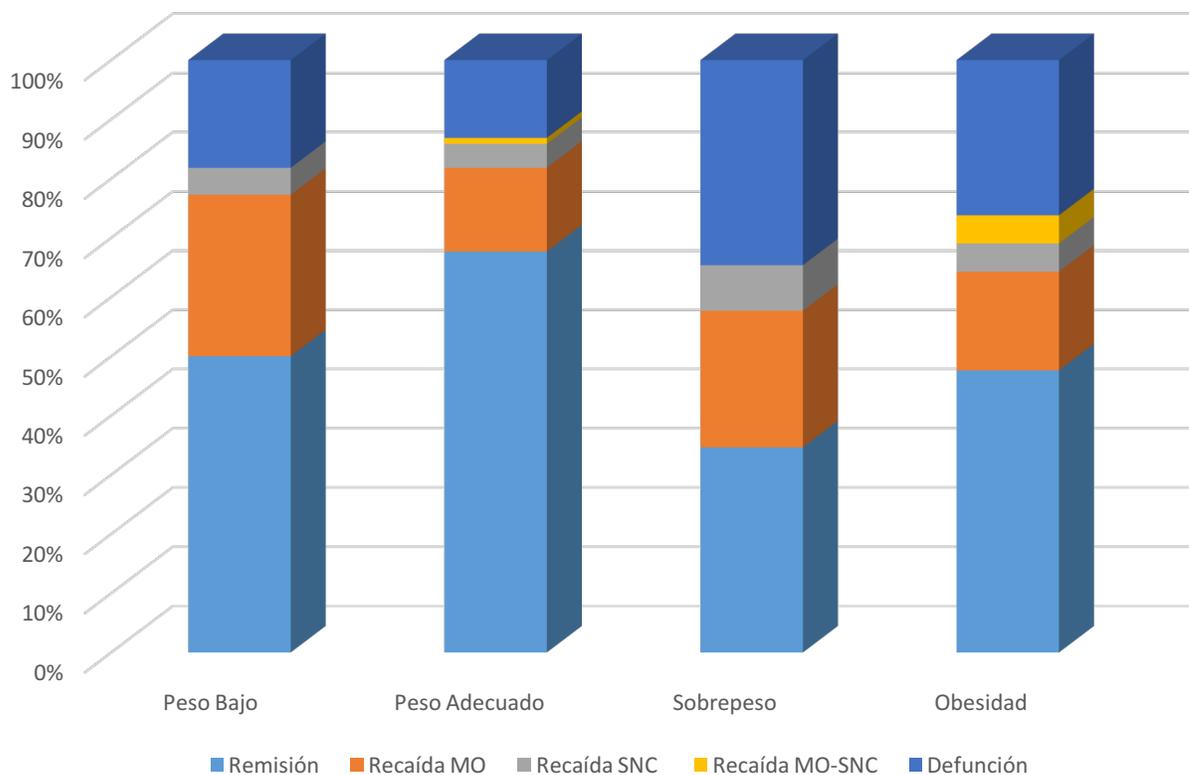
Tabla-4. AMO al día 28 en relación con IMC de los niños con LLA del CMN 20 Nov

AMO / Paciente	Niñas	Niños	
Remisión	70 (88.61%)	101 (91.82%)	
Falla a la Inducción	1 (1.27%)	2 (1.82%)	
Defunción	8 (10.13%)	7 (6.36%)	
Total	79 (100%)	110 (100%)	189

Tabla-5. AMO al día 28 distribuido por sexo en niños con LLA-CMN 20 Nov

Se encontró respecto a la evolución clínica de los pacientes, durante el seguimiento del padecimiento y hasta el AMO al final del tratamiento, que 67 de ellos, correspondientes al 35.45% del total de la población, y que contaban con un IMC normal al diagnóstico se encontraban en remisión de la enfermedad, en comparación con los 20 pacientes (10.58%) con obesidad al diagnóstico que se encontraban en remisión (tabla-6 y gráfica-5); y mostrando el estado clínico del resto de los pacientes en relación a su IMC al diagnóstico en este período. Así como se muestra en la tabla-7, la relación del seguimiento de los pacientes por grupos de riesgo y sexo.

Gráfica-5. Porcentaje de respuesta al tratamiento de niños con LLA de acuerdo a IMC en el CMN 20 Nov



IMC /AMO	Remisión	Recaída MO	Recaída SNC	Recaída SNC – MO	Defunción	Total
Bajo Peso	11 (5.82%)	6 (3.17%)	1 (0.53%)	0 (0%)	4 (2.12 %)	22 (11%)
Peso Normal	67 (35.45%)	14 (7.41%)	4 (2.12%)	1 (0.53%)	13 (6.88%)	99 (52%)
Sobrepeso	9 (4.76%)	6 (3.17%)	2 (1.06%)	0 (0%)	9 (4.76%)	26 (14%)
Obesidad	20 (10.58%)	7 (3.70%)	2 (2.12%)	2 (1.06%)	11 (5.82%)	42 (22%)
Total	107 (56.61%)	33 (17.46%)	9 (4.76%)	3 (1.59%)	37 (19.58%)	189 (100%)

Tabla-6. IMC en relación con estado clínico durante el tratamiento en pacientes pediátricos con LLA CMN 20 N

AMO/ Riesgo / Sexo	R. Estandar	R. Alto	R. Muy Alto		Niñas	Niños
Remisión	51	52	4		43	64
Recaída MO	6	24	3		13	20
Recaída SNC	4	5	0		3	6
Recaída MO-SNC	0	3	0		1	2
Defunción	7	29	1		19	18

Tabla-7. Estados clínicos en relación con el riesgo al diagnóstico de pacientes pediátricos con LLA, así como su distribución por sexo en CMN 20 Nov.

Hablando de la sobrevida en meses desde el establecimiento del diagnóstico de LLA hasta el deceso o vigilancia del paciente, y según la categoría de índice de masa corporal, se encontró una media o promedio en pacientes con peso adecuado de 51.2 meses (n= 73) en comparación con los pacientes con obesidad y obesidad morbida de 59.8 meses (n=13) y 50.4 meses (n=8) respectivamente. Se obtuvo que el riesgo relativo para muerte es mayor para los pacientes con un IMC con obesidad 1.0 veces más (RR= 4.17 / IC 95%= 1.74 – 9.91) y obesidad mórbida 1.6 veces más (RR 4.87 / IC 95%= 1.67 – 14.52), que los pacientes con IMC de peso adecuado (RR= 3.19 / IC=1.96 – 5.06), siendo adecuado el intervalo de confianza del 95% para dicho riesgo. Cabe señalar y resaltar a los pacientes con IMC de peso bajo con un riesgo 1.8 veces más (RR= 5.03 / IC 95%= 1.94 – 12.71) que los pacientes con peso adecuado, que es incluso mayor que el las variables que han sido objetivo del presente estudio (tabla-8).

IMC / VARIABLE		MUERTE	SOBREVIDA	Riesgo Relativo Muerte	Intervalo de confianza 95%
PESO BAJO	n	10	12	5.03	1.94 - 12.71
Media ±Desv. típ.		13.0 ±14.4	65.4 ±15.6		
Mínimo/ Máximo		0.00 - 48.0	41.0 - 87.0		
Incidencia de mortalidad		7.69	1.52		
Tiempo persona de exposición		130.0	785.0		
PESO ADECUADO	n	26	73	3.19	1.96 - 5.06
Media ±Desv. típ.		16.0±10.4	51.2±19.1		
Mínimo/ Máximo		2.0±47.0	20.0±91.0		
Tiempo de exposición		417.0	3738.0		
SOBREPESO	n	16	10	3.13	1.34 - 7.72
Media		14.9 ±16.1	46.8±16.8		
Mínimo/Máximo		1.0 -59.0	26.0 ±78.0		
Suma		239.0	468.0		
OBESIDAD	n	12	13	4.17	1.74 - 9.91
Media		14.3 ±9.9	59.8 ±24.0		
Mínimo/Máximo		1.0 – 39.0	25.0 -95.0		
Suma		172.0	777.0		
OBESIDAD MÓRBIDA	n	9	8	4.87	1.67 - 14.52
Media		10.3 ± 13.5	50.4 ± 18.5		
Mínimo/Máximo		0.00 – 43.0	27.0 ±78.0		
Tiempo de exposición		93.0	403.0		

Tabla-8. Riesgo relativo / Intervalo de confianza del IMC respecto a la muerte y sobrevida de pacientes pediátricos con LLA, del CMN 20 Nov

DISCUSIÓN

En este proyecto de investigación se encontró que el 52.38% de los pacientes conto con un peso adecuado y el 22.22% presento obesidad, basados en el IMC y los percentiles de acuerdo a su edad, estos porcentajes coinciden con la literatura mundial donde se estima que la prevalencia de obesidad en niños es de 11 a 57%;¹² también en nuestra población se observo un incremento gradual de la incidencia de los pacientes con obesidad, a través del periodo comprendido, como lo refiere el ENSANUT 2012 en la población infantil mexicana¹⁰.

Aun que la mayoría de nuestros pacientes fueron catalogados como riesgo alto siendo el 59.78%, en comparación con el riesgo estándar que fue el 35.97%, el comportamiento que se documento durante el inicio del tratamiento (inducción a la remisión) fue de remisión de un 90.47%, falla de 1.58%, y muerte de 7.91%; y durante el tratamiento y la respuesta al mismo con un porcentaje de remisión de 56.61%, recaída a MO, SNC o ambos de 23.81%, y muerte de 19.58%, comportándose de manera heterogénea, ya que tenemos que recordar que hay varios factores de riesgo que han sido identificados como la edad, numero de leucocitos al diagnóstico, sitios santuarios infiltrados al diagnóstico, el índice de masa corporal elevado (objeto de este estudio) al momento del diagnóstico, dosis y respuesta a los corticoesteroides, el riesgo de tratamiento y género.⁹

Sin embargo con respecto al de IMC como variable independiente, se observo que la incidencia para muerte en pacientes con obesidad es de 5.82% (n=42), y para pacientes con IMC adecuado de 6.88% (n=99), significativamente mayor para los pacientes con obesidad tomando en cuenta la “n” respectivamente para cada uno. Y en relación al riesgo de muerte se encontró que los pacientes con obesidad pueden llegara a presentar 1.3 veces mayor riesgo que los pacientes con peso adecuado, discretamente inferior a lo reportado en la literatura universal, como en el estudio Childhood Cancer Survivor – 2010 en donde los niños con obesidad al momento del diagnóstico de LLA tienen 1.9 veces menos posibilidades de sobrevivir y 3.5 veces más de riesgo de mortalidad relacionada al tratamiento.⁹

Finalmente teniendo el conocimiento de que la LLA en edad pediátrica es una enfermedad multifactorial, lo importante sería tratar de disminuir los factores de riesgo que generan inadecuada respuesta al tratamiento, complicaciones y muerte, como lo es el estado nutricional del paciente que puede ser manejable previo y durante padecimiento, a través de programas de salud pública, y tratamiento multidisciplinario como nutriólogos, rehabilitadores, endocrinólogos, etc. que se encuentran en centros médicos especializados como el CMN 20 de Noviembre.

CONCLUSIONES

- EL presente estudio se conformo por un universo de 189 casos pediátricos diagnosticados como Leucemia Linfoblástica Aguda, del servicio de Hematología Pediátrica del CMN 20 de Noviembre, su distribución por sexo fue: niñas 41.8% y 110 niños 58.2%.
- De acuerdo a la clasificación de riesgo al diagnóstico, en el total de la población de estudio, se encontró: riesgo estándar 35.97%, riesgo alto 59.78%, riesgo muy alto 4.23%
- Con respecto al IMC al diagnóstico, en el total de los pacientes, se presentaron con peso bajo 11%, peso adecuado 52%, sobre peso 14% y obesidad 22%. Encontrando que el riesgo de muerte para pacientes pediátricos con Obesidad es 1.3 veces mayor que para los de peso adecuado al diagnóstico. Es relevante señalar que los pacientes con peso bajo presentaron 1.8 veces más riesgo de muerte que los pacientes con peso adecuado, por lo que sería importante cuestionarnos el rol que juega los estados nutricionales en ambos extremos, pudiendo ser el objetivo de un nuevo estudio.
- La LLA en pediatría es una enfermedad multifactorial, en donde uno de los puntos importantes será identificar los factores de riesgo para la respuesta al tratamiento, complicaciones y muerte, para prevenirlos de ser posible o tratarlos oportunamente, para mejorar las condiciones clínicas durante el padecimiento y la respuesta final a este. Por lo tanto tenemos que poner más énfasis en programas de salud pública, y englobar tratamientos multidisciplinario que mejoren el estado nutricional del paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. Hon Pui C, Robinson L, Look T. Acute Lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, 2008. Vol 371: pp 1030-43.
2. Robin Foá. Acute lymphoblastic leukemia: age and biology. *Pediatric reports* 2011; 3 (s2): e2: pp 3.
3. García-Dávila, Villalpando-Carrión, Heller-Rouassant. Factores asociados al desarrollo de complicaciones en pancreatitis aguda en niños. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* Vol. 66, marzo-abril 2009: pp 160-165.
4. Pieters R, Carroll W. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2010 (24): pp 1-18.
5. Pérez-Saldivar et al. Childhood acute leukemia are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cáncer* 2011, 11:355. pp 1-11.
6. Oncología pediátrica UC. Protocolo de tratamiento de Leucemia Linfoblástica aguda en niños y adolescentes. pp 1-4.
7. Robison LL.. Late effects of acute lymphoblastic leukemia therapy in patients diagnosed at 0-20 years of age. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2011; 2011: pp 238-242.
8. J. J. Reilly, M. L. Wilson, C. D. Summerbell, and D. C. Wilson, "Obesity: diagnosis, prevention, and treatment; evidence based answers to common questions," no. March, pp. 392–396, 2002.
9. C.S. Tam and E. Ravussin, "Energy balance: An overview with emphasis on children," *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 58, no. 1, pp. 154–158, 2012.
10. S. Barquera, I. Campos, and J. a. Rivera, "Mexico attempts to tackle obesity: The process, results, push backs and future challenges," *Obes. Rev.*, vol. 14, no. S2, pp. 69–78, 2013.
11. A. Barrera-cruz and M. A. Molina-ayala, "Escenario actual de la obesidad en México," *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.*, vol. 51, no. 3, pp. 292–99, 2013.
12. P. C. J. Rogers, "Nutritional status as a prognostic indicator for pediatric malignancies," *J. Clin. Oncol.*, vol. 32, no. 13, pp. 1293–1294, 2014.

13. F. F. Zhang, A. M. Rodday, M. J. Kelly, C. Macpherson, S. B. Roberts, E. Saltzman, and S. K. Parsons, "Predictors of being overweight or obese in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL)," *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 61, no. 7, pp. 1263–1269, 2014.
14. M. M. Gramatges and K. R. Rabin, "The adolescent and young adult with cancer: State of art acute leukemias," *Curr Oncol Rep*, vol. 15, no. 4, pp. 317–324, 2013.
15. NCI, "NIH INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER," Leucemia linfoblástica aguda infantil: Available: <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lla-infantil-pdq>.