



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,

ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD

CAMPO EPIDEMIOLOGÍA

**“SOBREPESO Y OBESIDAD COMO FACTOR PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA
EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA”**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS

Presenta

Ana Elena Gil Hernández

Director de tesis:

D. en C. Juan Manuel Mejía Aranguré

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Ciudad Universitaria, CDMX

Junio, 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.


D. en C. Juan Manuel Mejía Aranguré¹
Vo. Bo. del Tutor

Colaboradores:

Dra. María del Carmen Rodríguez Zepeda², Dra. Karina Solís Labastida³, Dra. Elva Jimenez Hernández⁴.

¹ Secretario Ejecutivo de la Comisión Nacional de Investigación Científica, Coordinación de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social. Teléfono 5627-6900 extensión 21216. Correo electrónico: juan.mejiaa@imss.gob.mx

² Hematología Pediátrica, Hospital de Pediatría Siglo XXI, IMSS, teléfono 5627-6900 Ext. 22514. Correo electrónico: camerodze@hotmail.com

³ Hematología Pediátrica, Hospital de Pediatría Siglo XXI, IMSS, teléfono 5627-6900 Ext. 22514. Correo electrónico: kas_anastacia@yahoo.com

⁴ Servicio de Oncología Pediátrica. Hospital Pediátrico de Moctezuma. Correo electrónico: elvajimenez@yahoo.com

Resumen

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en niños. En la Ciudad de México contamos con una de las tasas de incidencia más altas del mundo (58.4 casos por millón), asimismo, en el año 2007 la leucemia pasó a ser la segunda causa de muerte en niños de 5 a 14 años de edad en México, superada solo por los accidentes automovilísticos. Dos grandes problemas que no han permitido lograr mejores tasas de supervivencia en niños con LLA son: las recaídas y las muertes tempranas. En los países desarrollados se han reportado tasas de recaída temprana del 2% mientras que de mortalidad temprana del 1 al 2%, en México en el año 2005 se reportó una mortalidad temprana del 15%, cuyas causas siguen siendo las infecciones y las hemorragias. Así como un elevado porcentaje de recaídas tempranas como se reportó recientemente del 17%. Por otro lado, la obesidad es una alteración del estado nutricional que ha alcanzado proporciones epidémicas y que junto con la desnutrición está causando un aumento en la morbilidad y mortalidad en la población general. Particularmente, la obesidad se ha asociado a un aumento en la incidencia y mortalidad del cáncer e incluso se ha reportado que dichas alteraciones nutricionales también se asocian a tasas de mortalidad más altas durante el tratamiento de los niños con leucemia. Hasta el momento, se desconoce si en niños mexicanos con LLA dichas alteraciones nutricionales se asocian a un mayor riesgo de recaídas y muertes tempranas.

Objetivo: Determinar si el sobrepeso y la obesidad al momento del diagnóstico son factores de mal pronóstico de supervivencia, así como predictores de recaída en algún momento durante los primeros dos años posteriores al diagnóstico en niños mexicanos con Leucemia Linfoblástica Aguda.

Material y métodos: Diseño: Estudio de cohorte retrospectiva. Población: Niños con diagnóstico de LLA residentes de la ciudad de México atendidos en 8 hospitales participantes de IMSS, ISSSTE y SSA. Se revisaron los expedientes de niños con LLA que hayan sido diagnosticados en estos hospitales del 1 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2014. Mediante las tablas de la OMS y del CDC 2000 se clasificará el estado nutricional de los pacientes. Se realizó un análisis de riesgos proporcionales de Cox, se calcularon *hazard ratio* (HR) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

Resultados: Se identificó que el sobrepeso o la obesidad según la clasificación de la OMS se asociaron como predictores independientes de mortalidad durante los primeros 24 meses posteriores al diagnóstico (HR: 1.55; IC95%: 1.07-2.24) en comparación con la categoría de referencia integrada por los pacientes con peso

normal o riesgo de sobrepeso (Tabla C). Al analizar por separado el riesgo de los pacientes con sobrepeso u obesidad, observamos que los pacientes con sobrepeso tuvieron un HR de 1.65 (IC95%:1.05-2.58) y los pacientes con obesidad un HR de 1.58 (IC95%: 0.86-2.92).

Conclusiones: El sobrepeso y la obesidad fueron predictores independientes de mortalidad durante los primeros dos años de tratamiento en niños mexicanos con LLA. El diseño e implementación de una estrategia nutricional en estos pacientes desde el momento del diagnóstico, así como establecer el mejor método para dosificar la quimioterapia de estos pacientes, podría ayudar a mejorar su pronóstico.

Palabras clave: leucemia, niños, sobrepeso, obesidad, supervivencia.

Contenido

Resumen	3
Contenido	5
1 Leucemia infantil, sobrepeso y obesidad	9
1.1 <u>Leucemia aguda infantil</u>	10
1.1.1 <u>Generalidades</u>	10
1.1.2 <u>Epidemiología</u>	10
1.1.3 <u>Estratificación pronóstica</u>	11
1.1.4 <u>Fases de tratamiento</u>	12
1.2 <u>Supervivencia de los pacientes con LLA</u>	13
1.2.1 <u>Mortalidad temprana de niños con LLA</u>	13
1.2.2 <u>Estado nutricional al diagnóstico como factor pronóstico</u>	15
1.3 <u>Marco conceptual</u>	16
1.3.1 <u>Sobrepeso y obesidad</u>	16
1.3.2 <u>Sobrepeso y obesidad como factor pronóstico</u>	19
1.3.3 <u>Toxicidad relacionada al tratamiento</u>	21
1.3.4 <u>Fisiología de la obesidad en leucemia</u>	22
1.4 <u>Planteamiento del problema</u>	24
1.4.1 <u>Planteamiento</u>	24
1.4.2 <u>Pregunta de investigación</u>	25
1.5 <u>Justificación</u>	25
1.6 <u>Objetivos del estudio</u>	26

1.6.1	<u>Objetivo general</u>	26
1.6.2	<u>Objetivos secundarios</u>	26
1.7	<u>Hipótesis</u>	27
2	<u>Material y método</u>	28
2.1	<u>Pacientes y métodos</u>	29
2.2	<u>Criterios de selección</u>	29
2.2.1	<u>Criterios de inclusión</u>	29
2.2.2	<u>Criterios de exclusión</u>	30
2.2.3	<u>Criterios de eliminación</u>	30
2.3	<u>Definición de variables</u>	30
1.	<u>Muerte (variable dependiente)</u>	30
2.	<u>Recaída (variable dependiente)</u>	30
3.	<u>Tipo de leucemia con base a riesgo:</u>	31
4.	<u>Edad</u>	31
5.	<u>Sexo</u>	32
6.	<u>Nivel socioeconómico</u>	32
7.	<u>Estado de nutrición (variable independiente)</u>	33
8.	<u>Infecciones</u>	34
9.	<u>Hemorragias</u>	34
10.	<u>Esquema de quimioterapia</u>	34
2.4	<u>Descripción general del estudio</u>	35
2.5	<u>Cálculo del tamaño de muestra</u>	35
2.6	<u>Análisis estadístico</u>	36

3	<u>Resultados, discusión y conclusiones</u>	37
3.1	<u>Resultados</u>	38
3.2	<u>Clasificación del estado nutricional de los pacientes</u>	40
3.3	<u>Supervivencia libre de enfermedad</u>	42
3.4	<u>Sobrevida global</u>	42
3.5	<u>Análisis bivariado para recaída y muerte durante los primeros 24 meses posteriores al diagnóstico</u>	43
3.6	<u>Sobrepeso y obesidad como predictores independientes de recaída durante los primeros 24 meses</u>	45
3.6.1	<u>Clasificación de la CDC</u>	45
3.6.2	<u>Clasificación de la OMS</u>	47
3.7	<u>Sobrepeso y obesidad como predictores independientes de mortalidad durante los primeros 24 meses de tratamiento</u>	48
3.7.1	<u>Clasificación de la CDC</u>	48
3.7.2	<u>Clasificación de la OMS</u>	49
3.8	<u>Discusión</u>	50
3.9	<u>Conclusiones</u>	55
3.10	<u>Financiamiento</u>	56
	<u>Bibliografía</u>	57
	<u>Anexos</u>	66
	<u>Tratamiento con esquema del instituto Dana Farber</u>	67
	<u>Inducción: 4 semanas</u>	67
	<u>Quimioterapia SNC (sistema nervioso central): 3 semanas</u>	68
	<u>Fase de intensificación: 30 semanas. Ciclos cada 3 semanas</u>	68

Fase de consolidación: hasta 24 meses. Ciclos cada 3 semanas	69
Tratamiento con esquema de quimioterapia BFM 95	70
Riesgo estándar	70
Riesgo intermedio	73
Quimioterapia de alto riesgo	75
Esquema de tratamiento Protocolo Nacional	78
Fase de inducción	78
Fase de intensificación	79
Fase de consolidación: inicia 10 días después de la 3a dosis de VP16+ ARA-C si el paciente se encuentra en condiciones	79

1 Leucemia infantil, sobrepeso y obesidad

1.1 Leucemia aguda infantil

1.1.1 Generalidades

Las leucemias agudas se definen como un grupo de enfermedades monoclonales que se caracterizan por un crecimiento incontrolado de las formas celulares inmaduras de los componentes de la sangre llamados blastos(1). Dependiendo de la estirpe se pueden diferenciar en leucemias agudas mieloblásticas (LMA), linfoblásticas (LLA) o quedar en una estirpe indiferenciada(2).

1.1.2 Epidemiología

La leucemia es el tipo de neoplasia más frecuente en niños de 0-14 años. (3,4) En la Ciudad de México las leucemias representan alrededor del 40% de todas las neoplasias mientras que en otros países representan entre un 30-34%.(3,4) Actualmente se reconoce que en diferentes partes del mundo la frecuencia de las leucemias ha ido incrementándose.(5,6) Los datos más recientes son de los años 1996 a 2006 en donde se vio una tasa anual de incidencia de 58.4 por millón en la Ciudad de México.(7)

En el 2007 el Sistema Nacional de Investigación en Salud (SINAIS), investigó las principales causas de mortalidad por grupos de edad en México, en donde se observó que en niños de 1 a 4 años la leucemia ocupaba el octavo sitio en las causas de muerte con una tasa de 2.7 por cada 100,000 niños, mientras que en las niñas ocupaba el sexto con una tasa de 2.6 por cada 100,000 niños. El grupo de edad con mayor mortalidad por esta enfermedad fueron los niños y niñas de 5 a 14 años en donde las leucemias tuvieron una tasa de 2.7 y 2.5 por cada 100 mil ocupando los lugares 2 y 1

respectivamente.(8) En México, el 85% son LLA, 14% de mieloblásticas y el 0.8% de indiferenciadas.(9)

1.1.3 Estratificación pronóstica

Este tipo de pacientes son clasificados clínicamente en grupos de riesgo con base a factores pronósticos en pacientes de riesgo estándar y de alto riesgo. La edad y el recuento leucocitario al diagnóstico se usan para dicha categorización de grupos de riesgo clínico, de acuerdo al Instituto Nacional de Cáncer (*National Cancer Institute/Rome criteria*). (10)

Se considera pacientes de riesgo estándar, aquellos con una edad entre 1 y 9,9 años y con un recuento leucocitario $<50,000/\text{mm}^3$. Por otra parte, para clasificar a un paciente como de alto riesgo, debe tener una edad menor a 1 año o mayor a 10 años y recuento de los leucocitos al diagnóstico $\geq 50,000/\text{mm}^3$. (11)

Desde el punto de vista biológico los indicadores con valor pronóstico son el inmunofenotipo y el genotipo de las células leucémicas. Otro factor importante es la respuesta temprana a la terapia recientemente determinada mediante la enfermedad residual mínima (ERM) al término de la inducción a la remisión tiene un valor pronóstico alto.(12) Diversos autores, como Nordlund y colaboradores (2008), y Ortega y colaboradores (2007), también señalan que los pacientes con leucemia deben ser estratificados de acuerdo con el inmunofenotipo, la citogenética y genética molecular, pero estos son estudios que no están disponibles en todos los Hospitales, debido a su alto costo. Además de estos existen otros factores que pueden afectar la evolución o la mortalidad de estos pacientes, como la raza, el nivel socioeconómico, el sexo y el estado de nutrición, aunque aún existen controversias sobre la influencia de estos sobre el pronóstico.(12,13)

1.1.4 Fases de tratamiento

El tratamiento depende casi por completo del esquema de quimioterapia. Por lo general existen 4 fases. En la primera fase “inducción a la remisión” se utiliza quimioterapia para eliminar la mayor cantidad posible de células leucémicas y hacer que el cáncer pase a remisión, su objetivo es restaurar la hematopoyesis normal. La segunda fase, denominada “profilaxis del sistema nervioso central SNC” es una terapia que busca eliminar las células leucémicas en el SNC o prevenir la aparición de células cancerosas en el cerebro y la médula espinal, se administra quimioterapia sistémica a dosis elevadas, quimioterapia intratecal, es decir, directamente en el líquido cefalorraquídeo, o ambas. La profilaxis del SNC se utiliza a menudo junto con la terapia de consolidación que es la tercera etapa de tratamiento y busca eliminar cualquier célula leucémica que quede. La terapia para la LLA se completa mediante la fase del mantenimiento que consiste en aplicar quimioterapia por 2 o más años dependiendo del protocolo y su función es mantener al niño en una etapa de remisión.(12)

Las instituciones participantes en este estudio utilizan diversos esquemas de quimioterapia para dar tratamiento a los pacientes infantiles de Leucemia Linfoblástica, entre los cuales se encuentran el protocolo de *Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01*; el protocolo *Berlin-Frankfurt-Munster (BFM 95)*; y el protocolo nacional empleado por la Secretaría de Salud.(14)

Este tratamiento tiene algunos efectos sobre la salud de los niños que pueden poner en riesgo su vida como la neutropenia, trombocitopenia y la lisis tumoral. La neutropenia es una disminución, en este caso aguda, de los granulocitos de la sangre que pueden llevar a niño a ser más susceptible a infecciones, lo cual puede comprometer su tratamiento y recuperación. Los fármacos antineoplásicos utilizados en este tratamiento pueden causar trombocitopenia, o baja producción de plaquetas debido a

disturbios significativos en la hematopoyesis, ésta es la manifestación clínica más significativa(15) y su principal complicación son las hemorragias. Y por último la lisis tumoral que es causada por la muerte rápida y repentina de las células cancerosas las cuales vierten su contenido intracelular tóxico en el organismo más rápido de lo que éste puede eliminarlo causando falla renal y orgánica.(16) Además de estas complicaciones, debido a que los pacientes que sufren leucemias de alto riesgo reciben los tratamientos oncológicos más agresivos otras complicaciones que pueden presentar son toxicidad oral y gastrointestinal, como mucositis(17) anorexia, náusea, vómito y por lo tanto pérdida de peso.

1.2 Supervivencia de los pacientes con LLA

1.2.1 Mortalidad temprana de niños con LLA

La mortalidad temprana que se define como la muerte en las primeras etapas del tratamiento como la inducción a la remisión y consolidación. En varios estudios hechos en otras partes del mundo se ha detectado una mortalidad temprana muy baja comparándolos con las cifras que se dan en países en vías de desarrollo como México. En 1999 en un estudio realizado por Silverman y cols., en el *Dana-Farber Cancer Institute* en Estados Unidos se reportó una mortalidad del 2% en la primera fase de tratamiento, siendo la principal causa las infecciones.(18) En 1997 en otro estudio realizado en el Reino Unido en el que también se midió la mortalidad temprana se observó una mortalidad tan sólo del 1.2%, siendo de nuevo la principal causa de muerte las infecciones, aunque también se presentaron casos de hemorragias sobre todo cerebrales y síndrome de lisis tumoral.(19)

El país que reporta un menor porcentaje de mortalidad en las etapas tempranas del tratamiento es Alemania, en el cual durante los años de 1984- 1996 sólo reporta un 1%

de muertes en sus pacientes siendo las mayores causas las hemorragias y la lisis tumoral.(20)

Mientras en los países desarrollados se reportan estas cifras tan bajas de mortalidad en el 2005 en un estudio realizado por Rivera Luna y cols. En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) se reportó una mortalidad del 15% durante las fases de inducción a la remisión.(21)

En otros países en vías de desarrollo la mortalidad también muestra ser mayor que en los países desarrollados (Figura 1), como en Honduras(22), El Salvador(23), Brasil(24), e India(25), los cuales reportan una mortalidad temprana de 20.8%, 12.5%, 14.9%, y 17%, respectivamente.

Figura 1. Incidencia de mortalidad temprana en países desarrollados y en vías de desarrollo. Reproducido de Maldonado y cols.(26)

1.2.2 Estado nutricional al diagnóstico como factor pronóstico

Dentro del estudio de los factores que pudieran determinar el pronóstico de los pacientes infantiles con LLA, el estado nutricional al momento del diagnóstico ha sido ampliamente investigado.

En años anteriores se había estudiado el rol de la desnutrición como factor pronóstico, pudiendo ser relacionado a una menor tolerancia a la quimioterapia, un alto riesgo de toxicidad y por lo tanto, esto conducía a una reducción de la dosis de quimioterapia que recibe.(27) Por otra parte también se encontró 1.8 más riesgo de mortalidad a largo plazo que en pacientes bien nutridos(28). Sin embargo, finalmente se ha determinado que la desnutrición al diagnóstico no es responsable de la alta frecuencia de mortalidad durante etapas muy tempranas de tratamiento(29).

Posteriormente el enfoque de los estudios epidemiológicos fue el emplear el Índice de Masa Corporal (IMC) para definir la obesidad y estudiar su asociación con el riesgo de cáncer y pronóstico de mortalidad.(30–32). En adultos varios estudios han demostrado que un mayor IMC se asocia a mayor incidencia y mortalidad debida a LLA. A pesar de esto, en la población infantil, los resultados aún son controversiales, respecto a cómo la obesidad y el sobrepeso infantil pudiera afectar tanto al tratamiento como a la supervivencia de los mismos.(33)

Lange y cols. fueron los primeros en publicar respecto al efecto adverso del IMC en la mortalidad relacionada al tratamiento durante el período intensivo de quimioterapia en ciertos subtipos de leucemias.(34) Posteriormente, el primer reporte propiamente hecho para LLA en 2007, denotó en una cohorte de niños obesos una peor supervivencia libre de la enfermedad en comparación a aquellos no obesos. A partir de ahí múltiples estudios internacionales se han realizado, pero mostrando resultados

inconsistentes y controversiales, dejando aún en incertidumbre si existe asociación entre la obesidad y la supervivencia, y/o hasta qué grado.(35,36,45,37-44)

Algunas diferencias que pueden complicar la conciliación de los diferentes resultados es la inclusión y el estudio de diferentes tipos de leucemia, de esquemas de tratamiento, la diferencia de índices de supervivencia entre los países desarrollados y no desarrollados, diferencias de edad lo cual conlleve un distinto riesgo, entre otros.

1.3 Marco conceptual

1.3.1 Sobrepeso y obesidad

El sobrepeso y la obesidad están rápidamente convirtiéndose en un reto para la salud que ha alcanzado proporciones epidémicas. Junto con la desnutrición están causando un aumento en la morbilidad y mortalidad en la población general.(46) La pandemia de sobrepeso y obesidad comenzó en los Estados Unidos, se propagó a Europa occidental y otros países desarrollados y está surgiendo en países en vías de desarrollo. La prevalencia del sobrepeso y obesidad está aumentando de forma alarmante en grupos pediátricos, en todo el mundo, y a su vez aumentando rápidamente en niños adolescentes de raza negra y latinoamericana.(47) Estrategias de tratamiento ajustadas a la cultura, así como otras políticas de intervención se requieren para aumentar la actividad física y alentar a tener hábitos alimenticios más sanos entre los niños.

El sobrepeso es el problema de salud más común en los niños de Estados Unidos y otros países. Los datos de prevalencia de obesidad en adultos han aumentado en más del 50% en los últimos 10 años. La información también sugiere que la prevalencia de

sobrepeso en niños continúa incrementando rápidamente. Según la encuesta nacional longitudinal de la juventud, un estudio prospecto de cohorte conducido desde 1986 a 1998 entre 8270 niños entre 4 y 12 años en Estados Unidos, el rol de raza y etnia, género, ingreso per cápita de la familia y la región de residencia son factores asociados que definen la presencia y aumento de sobrepeso. Entre 1986 y 1998 el sobrepeso ha aumentado significativa de manera constante en los niños del mundo. Para 1998, la prevalencia de sobrepeso aumentó un 21.5% entre los niños afroamericanos ($P < .001$), 21.8% entre los niños latinoamericanos ($P < .001$), y un 12.3% entre los niños de raza blanca. Además, el sobrepeso aumentó más rápido entre las minorías, creando una diferencia demográfica muy grande entre la prevalencia de sobrepeso para 1998.(48)

En México, la suma de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos ≥ 20 años es la más alta en América (71%), incluso mayor que la de Estados Unidos (69%).(27,49) A pesar de que la mala nutrición sigue siendo un problema entre las clases sociales más bajas, el sobrepeso y la obesidad afectan a todos los grupos económicos, y están incrementándose a gran velocidad en la población general.(50,51) Hasta el 2012, 26 millones de adultos mexicanos tenían sobrepeso y 22 millones eran obesos, lo que representa un mayor reto para el sector salud 43inos de la promoción de estilos de vida más saludables y el establecimiento de políticas de salud que cambien estos escenarios. México necesita planear e implementar estrategias y acciones costo efectivas para la prevención y el control de la obesidad y sobrepeso en niños, adolescentes y adultos.(52) Los niños no son la excepción. En una revisión sistemática en 2013, se reportó la prevalencia de sobrepeso y obesidad entre los niños en Latinoamérica, encontrando que la prevalencia en México es la más alta. En 2012, 23.8% de los niños menores de 5 años estaban en riesgo de sobrepeso y 9.7% ya tenían sobrepeso u obesidad.(49,53)

La obesidad es un estado de exceso de tejido graso, lo que usualmente traduce un peso corporal excesivo. Por esto un diagnóstico adecuado de obesidad requiere la

consideración de la grasa corporal, mediante mecanismos indirectos muy precisos, como la absorción de rayos X, aunque métodos así requieren maquinaria especial. Por razones prácticas la medición del peso corporal, es actualmente tomado como válido para estimar grasa corporal, y se usa para calcular el índice de masa corporal (IMC), que es el peso para la altura (kg/m^2). En los niños, el diagnóstico se basa en percentiles de IMC de grupos normales para un grupo normal en específico, de misma edad y género, como las reportadas en las gráficas de crecimiento de la CDC y de la OMS.(54) A pesar de su simplicidad, lo mismo que lo ha hecho de uso muy común, es un criterio diagnóstico muy fidedigno. A pesar de esto, tiene ciertas inconsistencias de acuerdo a la definición de obesidad como exceso de masa grasa, ya que un criterio basado en el peso corporal carece de sensibilidad en casos específicos, como con diferencias basadas en el género y raza en cuanto a la grasa corporal, teniendo que ajustarse estos parámetros de acuerdo con las características de cada país y de acuerdo al género.

Según la Organización mundial de la Salud, peso normal se define como un paciente entre la percentila 5 y 85 de los índices de peso para la talla y talla para la edad, sobrepeso se define como un IMC para la edad o peso para la altura/ Score $Z > 2$ en preescolares, un IMC para edad Score $Z > 1$ en niños en edad escolar y un IMC para la edad, de las curvas de peso para edad, o $\text{IMC} > 25$ a los 18 años. La obesidad la define como IMC para edad o peso para altura score $Z > 3$ en niños preescolares, como un IMC para edad score $Z > 2$ en niños escolares, y como un IMC derivado de las curvas de IMC de 30 a la edad de 18 años. La CDC, tiene tablas de crecimiento del 2000, para Estados Unidos y otra para Europa, , donde se define sobrepeso como $\text{IMC} > 0 =$ percentila 85 para EU y $> 0 =$ a percentila 90 para Europa. Define obesidad como $\text{IMC} > 0 =$ a percentila 95 para EU y un $\text{IMC} > 0 =$ percentila 97 para Europa (Tabla 1). (55)

Tabla 1. Diferentes clasificaciones/referencias para niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad(55)

Estándares/Referencias	Sobrepeso	Obesidad	Información y población de referencia
Estándares de crecimiento de la OMS para niños en edad preescolar en 2006	IMC para edad o peso para la altura/ altura score $Z > 2$	IMC para la edad o peso para la altura / altura score $Z > 3$	Estudio de referencia multicéntrico de crecimiento
Referencias de la OMS para niños en edad escolar en 2007	IMC para la edad score $Z > 1$	IMC para la edad score $Z > 2$	Misma información que las tablas de crecimiento de la CDC
Referencias de IOTF del 2000	IMC para la edad \geq	IMC \geq o = al corte para la edad derivado de las curvas de IMC para la edad, IMC > 30 a la edad de 18 años	Información de EU, Brasil, Inglaterra, Hong Kong, Países Bajos y Singapur
Tablas de Crecimiento de CDC en EU, 2000	IMC \geq o = a la percentila 85	IMC \geq o = a la percentila 95	Información de EU de NHANES (1971-1994)
Referencia de IMC en Europa-Francia	IMC \geq o = a la percentila 90	IMC \geq o = a la percentila 97	Información recolectada para la población de Francia

Esta tabla compara la evolución de la definición para el problemático estado de crecimiento en niños en diferentes referencias de crecimiento y estándares. Los Estándares de crecimiento de la OMS del 2006 para niños preescolares recomiendan usar IMC para la edad o peso para la altura/ altura score Z de 1-2 como “en riesgo para sobrepeso”

1.3.2 Sobrepeso y obesidad como factor pronóstico

En su mayoría, la influencia de la obesidad en el pronóstico del paciente pediátrico con el cáncer no se conoce con total certeza. En los últimos años se realizó un simposio internacional del Grupo Oncológico Infantil, donde se consideró la epidemiología de la obesidad, la farmacología de quimioterapia empleada y el pronóstico en adultos obesos que padecieron cáncer, complicaciones en sobrevivientes infantiles y exceso en mortalidad de niños con leucemia.(47)

Actualmente, los pacientes infantiles con cáncer que al momento del diagnóstico tienen sobrepeso u obesidad representan un reto para los oncólogos, ya que pueden complicar la determinación de la dosificación de quimioterapia y se ha asociado a una supervivencia global y libre de enfermedad disminuida en pacientes adultos con cáncer, y recientemente también, en pacientes pediátricos. Algunos han encontrado que la obesidad es un factor de mal pronóstico significativo para cáncer, Sin embargo, otros autores como Baillargeon y cols., quienes investigaron si la obesidad al diagnóstico se asociaba a la disminución de la supervivencia en una cohorte de 322 pacientes pediátrico, predominantemente latinos con LLA de células B precursoras, usando tablas de la CDC, encontraron que la obesidad al diagnóstico no se asociaba a una disminución en la supervivencia global (HR = 1.40, 95% IC = 0.69-2.87) ni de la supervivencia libre de enfermedad (HR = 1.08, 95% IC = 0.65-1.82).(38)

La realidad es que se cuenta con información incierta y es controversial si existe una relación entre el efecto de la obesidad y el sobrepeso en la evolución de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en particular, ya que hay estudios que relacionan el sobrepeso y la obesidad como factor pronóstico negativo, de supervivencia en otros tipos de cáncer, pero pocas fuentes, y muchas de ellas contradictorias, dependiendo de los autores, que los relacionan con este tipo de leucemia en específico.

Existen hipótesis del porqué de la predisposición de recaídas en pacientes obesos, y de la visible tolerancia de estos mismos hacia tratamientos quimioterápicos convencionales. Los diferentes autores no han llegado a un acuerdo en cuanto a la influencia del IMC en la farmacocinética, toxicidad y resultado de la quimioterapia.(36)

Por otra parte, Pramanik, et al, investigaron la asociación de la obesidad con riesgo aumentado de recaída de LLA, estableciendo que la migración de las células de LLA al tejido adiposo contribuye a la resistencia al tratamiento y un riesgo potencial de recaída; ellos usaron ratones y modelos celulares de cultivo, donde investigaron si los adipocitos atraían las células leucémicas, encapsulándolas en un microambiente protegido, lo que sucedió en un lapso de 10 días en los modelos usados. Además de esto, el tejido adiposo exporta células de LLA al torrente sanguíneo, que son inmunes a la daunorubicina y vincristina que son fármacos de primera línea utilizados en la quimioterapia de niños con LLA.(56)

1.3.3 Toxicidad relacionada al tratamiento

La intensificación de la terapia para LLA infantil ha aumentado considerablemente la supervivencia a 5 años, en los últimos años. Sin embargo, esto conlleva a un mayor riesgo de toxicidad relacionado a la quimioterapia y peor pronóstico libre de enfermedad. Aunado a esto, dado, que la dosificación de la quimioterapia es basada en el peso corporal, los niños con sobrepeso y obesidad tienen un riesgo todavía mayor.

Un mecanismo potencialmente implicado en la toxicidad es el efecto directo de la adiposidad en los órganos blanco. Algunos autores han encontrado que aquellos niños que tienen obesidad durante las fases intensivas de tratamiento tienen un mayor riesgo de recaída o muerte, así como el desarrollo de toxicidad relacionada al tratamiento. Incluso aquellos que permanecieron obesos en terapia previa al mantenimiento, el riesgo está al doble que aquellos con peso normal durante el tratamiento. Por otra parte, se ha encontrado que el inicio durante el tratamiento con obesidad, pero con una posterior normalización del peso, este riesgo se va semejando a aquellos con peso normal inicial.

1.3.4 Fisiología de la obesidad en leucemia

En niños se ha encontrado hasta un 50% de recurrencia aumentada de LLA en pacientes con sobrepeso y obesidad. Se han desarrollado modelos preclínicos que estudian el mecanismo de esa asociación, concluyendo en etiología multifactorial.

Los adipocitos previenen la apoptosis de las células leucémicas, inducido por la quimioterapia, y se asocia a un aumento en la expresión de BCL2 y PI3K, señales para la supervivencia celular. Esto remarca el rol de los adipocitos en la resistencia de la quimioterapia, y puede explicar el aumento de la incidencia de recaída en niños obesos. (57,58)

Además, se ha encontrado que los adipocitos pueden alterar la farmacocinética de la quimioterapia y/o inducir una resistencia al fármaco mediante la secreción de adipocinas. Asimismo, otros factores de crecimiento secretados en el microambiente celular de una persona con obesidad pueden contribuir a la supervivencia de las células leucémicas. Las células estromales del tejido adiposo promueven el crecimiento del tumor sólido y de esta manera, afectar a las células leucémicas también. (59,60)

Por otra parte, el receptor para el gen productor de obesidad, la leptina se ha reportado como un progenitor de células hematopoyéticas. Los receptores de leptina se expresan en células hematopoyéticas primitivas y traducen señales del gen productor de obesidad, la leptina, la cual está involucrada en la regulación del metabolismo de grasas. Se expresa principalmente en tejido adiposo blanco y es secretada como una proteína no glicosilada a la circulación. La cantidad de RNA de leptina y los niveles séricos de leptina se relacionan altamente con la cantidad de volumen de grasa corporal.

Diversos estudios han mostrado que la leptina puede inducir la proliferación, diferenciación y activación funcional de las células hematopoyéticas. Tiene efectos estimulantes en las células formadoras de linaje eritroide, mieloide y linfoide, y actúa en sinergia con el factor estimulado de crecimiento celular para promover la proliferación de células hematopoyéticas progenitoras primitivas. La leptina por si misma aumenta el número de colonias de macrófagos y granulocitos.

La leptina es expresada y secretada en altos niveles durante la diferenciación de los adipocitos de la médula ósea. Esto es importante para la hematopoyesis dado que los adipocitos de la médula ocupan la mayor parte de la misma.

La hematopoyesis es regulada por un gran número de citocinas y mediada a través de receptores celulares de superficie de alta afinidad. Estas citocinas ejercen efectos biológicos a través de receptores específicos de superficie de las células madre.

La leptina tiene un efecto directo en el desarrollo hematopoyético temprano. Algunos estudios han encontrado una correlación significativa de los niveles de leptina en suero con la cuenta de células sanguíneas, La hematopoyesis constitutiva es regulada en el microambiente de la médula ósea por contacto directo célula a célula entre las células progenitoras hematopoyéticas y las células estromales de la médula ósea, como fibroblastos, células endoteliales, macrófagos y adipocitos.

El receptor de leptina es una proteína producida por los adipocitos y regula el ingreso de nutrientes y el metabolismo. la presencia de obesidad es causada por la incapacidad de producir leptina. Por otra parte, varias citrinas y sus receptores están involucradas en la supervivencia, proliferación y diferenciación de las células leucémicas. Es importante determinar la expresión del receptor de leptina y sus efectos en las células leucémicas. La leptina podría jugar un papel importante en el control de la expansión

y diferenciación de celular hematopoyéticas primitivas a través de interacción en el microambiente de la médula.

1.4 Planteamiento del problema

1.4.1 Planteamiento

La LLA representa el cáncer más común en la infancia, actualmente datos del IMSS reportan una tasa de incidencia de leucemias agudas de 63.7 por millón de niños menores de 15 años residentes de la Ciudad de México, una de las más altas reportadas internacionalmente. Diferentes autores han analizado el incremento en la frecuencia de estas neoplasias.

Consideramos que el estudio de los factores que influyen en el pronóstico desfavorable durante el tratamiento de los niños mexicanos con LLA es un tema prioritario que requiere de mayor investigación ya que las tasas de mortalidad y recaídas tempranas son tres veces más elevadas que las reportadas para países desarrollados y debido a que la LLA representa la segunda causa de mortalidad en niños mexicanos menores de 15 años de edad, solo superada por los accidentes.

Además, consideramos que la presente propuesta es original ya que representa el primer estudio multicéntrico llevado a cabo en 8 hospitales públicos de la Ciudad de México que se ha estimado que atienden el 97.5% de los pacientes con LLA, y que se busca identificar si el sobrepeso y obesidad al momento del diagnóstico se encuentran asociados a la baja supervivencia y altas tasas de recaídas que ocurren durante el tratamiento (primeros dos años a partir del diagnóstico) en niños mexicanos con LLA, al ser el país con la frecuencia más alta de obesidad infantil a nivel mundial. Se

incluyen hematólogos y oncólogos pediatras con la finalidad de disminuir el efecto de estos factores en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes pediátricos con LLA, lo cual, potencialmente podría contribuir a disminuir la mortalidad general tan elevada de la LLA en niños de nuestro país.

Debido a la alta incidencia y tasa de mortalidad y recaídas de LLA en nuestro país, el estudio de otros factores como el sobrepeso y la obesidad pueden ser intervenidos para mejorar la supervivencia de los niños enfermos es de suma importancia.

La relación del sobrepeso y obesidad como factor de mal pronóstico ha sido controversial en estudios en países desarrollados, muy probablemente debido a que en los países donde se realizaron dichos estudios tienen una baja tasa de mortalidad y algunos de ellos de igual manera, baja tasa de sobrepeso y obesidad.

1.4.2 Pregunta de investigación

¿El sobrepeso y la obesidad al momento del diagnóstico son factores pronósticos de supervivencia y predictores de recaída durante los dos primeros años posteriores al diagnóstico, en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda, residentes de la Ciudad de México?

1.5 Justificación

En los países desarrollados la supervivencia a largo plazo se ha incrementado en las últimas décadas llegando a ser hasta del 80%, reportando como principales causas de muerte los efectos tóxicos de la quimioterapia, los procesos infecciosos agregados y la enfermedad *per se*. En contraste, en los países con bajos recursos o en vías de desarrollo la supervivencia es menor. No obstante, la baja mortalidad durante la inducción a la

remisión, si consideramos que durante esta fase el 95% de los pacientes puede alcanzar una remisión completa, es lamentable que los pacientes fallezcan durante esta fase. Por lo que es importante diagnosticar si el sobrepeso y la obesidad al momento de diagnóstico es un factor importante que influya en la mortalidad temprana y posteriormente en la recaída de la enfermedad. Si se logra determinar esto, podremos en un futuro desarrollar estrategias o planes de apoyo nutricional para estos niños antes de iniciar la inducción a la remisión y durante el resto del tratamiento para aumentar la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes.

Con los resultados obtenidos del presente estudio, y en caso de identificar que el sobrepeso y la obesidad sean factores de mal pronóstico para mortalidad y recaídas en LLA, se podrían diseñar estrategias nutricionales específicas con un equipo multidisciplinario, disminuyendo el efecto en la supervivencia y aumentando la calidad de vida de los pacientes con LLA, y de esta manera reducir la mortalidad general tan elevada de la LLA en los niños mexicanos.

1.6 Objetivos del estudio

1.6.1 Objetivo general

- Determinar si el sobrepeso y la obesidad al momento del diagnóstico son factores de mal pronóstico de supervivencia, así como predictores de recaída en algún momento durante los primeros dos años posteriores al diagnóstico en niños mexicanos con Leucemia Linfoblástica Aguda.

1.6.2 Objetivos secundarios

- Medir el peso y la talla al diagnóstico de los niños mexicanos con LLA

- Medir la frecuencia de sobrepeso y obesidad en niños con LLA al momento del diagnóstico
- Identificar la frecuencia de mortalidad y de recaídas en niños clasificados con sobrepeso u obesidad al momento del diagnóstico.
- Identificar la frecuencia de mortalidad y de recaídas en niños con peso normal al momento del diagnóstico con LLA
- Determinar si el sobrepeso y obesidad al momento del diagnóstico son factores de mal pronóstico para la supervivencia durante los primeros dos años en niños mexicanos con LLA.
- Determinar si el sobrepeso y obesidad al momento del diagnóstico son factores predictores de recaída durante los primeros dos años en niños mexicanos con LLA.

1.7 Hipótesis

- El sobrepeso y obesidad al momento del diagnóstico serán predictores independientes de mal pronóstico de supervivencia y predictores de recaída durante los primeros dos años en niños mexicanos con LLA.

2 Material y método

2.1 Pacientes y métodos

El diseño del presente estudio fue el de una cohorte retrospectiva. Los pacientes que se incluyeron fueron todos aquellos niños con un diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en cualquiera de los hospitales participantes entre el 1 de enero del 2010 y el 31 de Diciembre del 2013. A esta población se le dio un seguimiento de dos años a partir del momento de diagnóstico que son las fases de tratamiento más intensivas de un niño con leucemia.

Las instituciones que participaron fueron el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), la Secretaría de Salud (SSA) y el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Los hospitales que participaron fueron el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI (IMSS), el Hospital General de México (SSA), el Hospital Infantil Federico Gómez (SSA), el Hospital Pediátrico Moctezuma (SSA), el Hospital Juárez de México (SSA), el Hospital General Centro Médico La Raza (IMSS), Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (ISSSTE) y el Hospital Regional #1 Gabriel Mancera (IMSS).

2.2 Criterios de selección

2.2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con leucemia linfoblástica aguda diagnosticados durante el periodo de estudio en hospitales participantes
- Que cuenten con confirmación diagnóstica por aspirado de médula ósea e inmunofenotipo
- Cualquier edad

- Cualquier sexo

2.2.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con síndrome de Down (por ser una población con un comportamiento de la enfermedad diferente y con alteraciones citogenéticas diferentes a los pacientes sin esta condición genética)

2.2.3 Criterios de eliminación

- Pacientes en los que no se encuentre su expediente

2.3 Definición de variables

1. Muerte (variable dependiente)

- a. Definición conceptual: finalización de las actividades vitales de un organismo, antes del término del tratamiento de consolidación, debido a causas relacionadas con la enfermedad y/o el tratamiento.
- b. Definición operacional: muerte de paciente durante los primeros dos años de tratamiento debido a causas relacionadas con la enfermedad.
- c. Escala de medición: nominal
 - *Muerte en el tratamiento: 1*
 - *Vivo al terminar tratamiento: 0*

2. Recaída (variable dependiente)

- a. Definición conceptual: reaparición de signos y síntomas de la enfermedad tras haberse curado o controlado.

- b. Definición operacional: reaparición de blastos en cualquier compartimiento del organismo tras haberse logrado la remisión completa de la enfermedad.
- c. Escala de medición: nominal
 - *Recaída: 1*
 - *Sin recaída: 0*

3. Tipo de leucemia con base a riesgo:

- a. Definición conceptual: gravedad de la enfermedad de acuerdo a un índice.
- b. Definición operacional: los pacientes fueron clasificados en dos grupos de riesgo de acuerdo a los criterios del instituto nacional de cáncer de los estados unidos. El cual clasifica a los pacientes en riesgo estándar si la cuenta de leucocitos al diagnóstico en sangre periférica es menor a $50,000 \times \text{mm}^3$ o una edad entre 1-9.99 años, o de alto riesgo si tienen una cuenta de leucocitos mayor o igual a $50,000 \times \text{mm}^3$ o una edad menor a 1 año o mayor a 10 años.
- c. Escala de medición: categórica
 - *Riesgo estándar: 0*
 - *Alto riesgo: 1*

4. Edad

- a. Definición conceptual: tiempo trascurrido a partir del nacimiento de un individuo.
- b. Definición operacional: tiempo medido en meses a partir del momento de nacimiento hasta el momento en que se realiza la medición.
- c. Escala de medición: cuantitativa continua

Indicador de medición: meses

5. Sexo

- a. Escala de medición:
- *Hombre: 1*
 - *Mujer: 2*
- b. Escala de medición: categórica

6. Nivel socioeconómico

- a. Definición conceptual: es un atributo del hogar que comparten todas las personas que viven en él, definido por índices de hacinamiento, escolaridad, ingresos, medio de transporte, etc.
- b. Definición operacional: conjunción de dos índices y un indicador: índice de nivel de hacinamiento a partir de las variables "número de personas en la vivienda" y "número de cuartos en la vivienda".
- c. Escala de medición:
- Se atribuye un valor a cada categoría de cada variable, siendo así, 2 puntos para la categoría de buena, 1 punto para regular y 0 para malas (ver tabla 2).*

Tabla 2.- nivel socioeconómico por índice de hacinamiento de Bronfman

Variable	Nivel socioeconómico		
	Buena	Regular-malo	
Nivel de hacinamiento	No hacinado (hasta 1.5)	Semihacinado (1.6 a 3.5)	Hacinado (3.6 o más)

- d. Escala de medición: categórica
- *Nivel socioeconómico (regular-malo): 1*

- Nivel socioeconómico bueno: 0

7. Estado de nutrición (variable independiente)

- Definición conceptual: resultante final de la ingesta y requerimiento de nutrientes, que toma en cuenta mediciones antropométricas, bioquímicas y dietéticas.
- Definición operacional: se realizó la clasificación del peso y talla de los pacientes de acuerdo a la clasificación para sexo y edad del índice de masa corporal (IMC) tanto de la OMS como de la CDC del año 2000
- Escala de medición: categórica

Tabla 3. Clasificación nutricional utilizada para IMC

OMS (puntaje z)
Normal (de -1.9999 to 0.9999)
Desnutrido (de -2 to -2.9999)
Desnutrición severa (≥ -3)
En riesgo de sobrepeso (de 1-1.9999)
Sobrepeso (de 2 to 2.9999)
Obesidad (≥ 3)
CDC (percentilas)
Normal (p5-84.9999)
Desnutrido ($< p5$)
Sobrepeso (p85-94.9999)
Obesidad ($\geq p95$)

OMS= organización mundial de la salud

CDC= centers for disease control

8. Infecciones

- a. Definición conceptual: invasión y multiplicación de los gérmenes como bacterias, virus, hongos, etc., en el cuerpo
- b. Definición operacional: presencia de fiebre que ameritó tratamiento antimicrobiano.
- c. Escala de medición: categórica.
 - *Con infección: 1*
 - *Sin infección: 0*

9. Hemorragias

- a. Definición conceptual: pérdida de sangre que se debe a daño en vasos sanguíneos, puede ser externa o interna.
- b. Definición operacional: presencia de sangrado a cualquier nivel que ameritó tratamiento hospitalario.
- c. Escala de medición: categórica
 - *Con hemorragias: 1*
 - *Sin hemorragias: 0*

10. Esquema de quimioterapia

- a. En las instituciones participantes, se emplean esquemas de quimioterapia distintos (ver anexos)
- b. Definición conceptual: tipo de medicamentos y dosis de estos que se administran al paciente.
- c. Definición operacional: esquemas de quimioterapia utilizados en hospitales participantes.

2.4 Descripción general del estudio

Se revisaron los expedientes de niños con leucemia aguda linfoblástica que fueron diagnosticados en los hospitales participantes del 1ro de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2013.

Se cuenta con un registro de los casos de LLA diagnosticados en los Hospitales Participantes durante el periodo de estudio en la base de datos de la Unidad de Epidemiología Clínica Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI. :

De los expedientes de los pacientes se obtuvieron: edad del niño al momento del diagnóstico, sexo, peso, talla, esquema de quimioterapia empleado, nivel socio económico (ingresos de los padres o tutores, escolaridad, ocupación del jefe de familia, índice de hacinamiento, etcétera), presencia de infecciones, hemorragia, toxicidad y abandono de tratamiento, recaída, sitio de recaída, muerte, fecha de defunción y fecha de último contacto.

Para medir el estado nutricional de los niños se utilizaron los índices: peso/talla, talla/edad e índice de masa corporal comparados con las tablas de la OMS y CDC del año 2000.

2.5 Cálculo del tamaño de muestra

El cálculo de tamaño de muestra se realizó mediante el programa Epi-Info versión 7 tomando en cuenta una frecuencia del desenlace mortalidad del 10.8% en el grupo de los no expuestos (pacientes con peso normal) y una frecuencia del desenlace muerte del 24% para los expuestos (pacientes con obesidad), un poder estadístico del 80% y una

confianza del 95% de acuerdo al estudio de Baillargeon y cols., (2006)(38); dando como resultado un total de 83 pacientes con obesidad y 330 pacientes sin obesidad.

2.6 Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva empleando medias, medianas, desviación estándar, y mínimo-máximo para describir variables numéricas continuas, con gráficos de caja y bigote e histogramas para su representación gráfica. Las variables categóricas se describieron a través de frecuencias y porcentajes y utilizando gráficas de barras. Se consideró diferencia significativa cuando $p < 0.05$.

Para el análisis de los datos se usó el programa estadístico SPSS versión 21. Se realizó un análisis bivariado mediante ji cuadrada o prueba exacta de Fisher en el caso correspondiente, se calculó el riesgo que tienen los niños con sobrepeso y obesidad de morir contra el riesgo de morir de los niños que tengan un estado nutricional adecuado al momento del diagnóstico mediante el riesgo relativo e intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Posteriormente, para controlar el efecto de las variables confusoras se realizó un análisis de riesgos proporcionales de Cox, Se obtuvieron los hazard ratios (HRs) e intervalos de confianza al 95%.

El protocolo de investigación fue autorizado por cada uno de los comités locales de los hospitales participantes. Además, fue autorizado por la Comisión Nacional de Investigación Científica y Ética del IMSS con número de registro: R-2015-785-070.

3 Resultados, discusión y conclusiones

3.1 Resultados

Durante el período de estudio se diagnosticaron un total de 1254 pacientes con LLA en los hospitales participantes. De los cuales, el 54.5% correspondió al sexo masculino, el 67% tenía una edad al momento del diagnóstico entre 1 a 9.99 años, el 22% tenía una cuenta de leucocitos mayor a 50, 000 x mm³ y el 55.1% fueron clasificados con un alto riesgo de recaída de acuerdo a los criterios del Instituto Nacional de Cancer (NCI, por sus siglas en inglés: National Cancer Institute). La mayoría de los pacientes (85.9%) fue clasificado con un inmunofenotipo pre B, mientras que el 9.2% (n=115) tuvieron una leucemia de células T.

Un total de 1138 pacientes (90.8%) cumplieron los criterios de inclusión y fueron analizados en el presente trabajo. Lo anterior debido a que no fue posible realizar la revisión de expedientes de 116 pacientes (9.2%). No se observaron diferencias entre los niños incluidos en el estudio y los no incluidos para la distribución de variables sociodemográficas y clínicas como la edad, sexo, nivel socioeconómico, clasificación de riesgo e inmunofenotipo (Tabla 4).

Tabla 4. Características sociodemográficas de la población de niños con LLA diagnosticados entre 2010-2013 en Hospitales Públicos de la Ciudad de México

Variables	Población total n (%)	Expediente revisado		p*
		si n (%)	no n (%)	
	1254 (100)	1138 (90.8)	116 (9.2)	
Sexo				
Masculino	684 (54.5)	630 (55.4)	54 (46.6)	0.07
Femenino	570 (45.5)	508 (44.6)	62 (53.4)	
Edad (años)				
< 1	34 (2.7)	29 (2.5)	5 (4.3)	0.53
1 a 9.99	841 (67.0)	765 (67.1)	77 (65.5)	
≥ 10	380 (30.3)	345 (30.3)	35 (30.2)	
Nivel socioeconómico				
Medio-bajo	1043 (85.2)	951 (85.2)	92 (85.2)	0.99
Alto	181 (14.8)	165 (14.8)	16 (14.8)	
Leucocitos al diagnóstico (x mm ³)				
< 10,000	605 (48.2)	554 (48.7)	51(44.0)	0.35
10,000-49,999.99	373 (29.7)	332 (29.2)	41 (35.3)	
50,000-99,999.99	107 (8.5)	95 (8.3)	12 (10.3)	
≥ 100,000	169 (13.5)	157 (13.8)	12 (10.3)	
Clasificación de riesgo				
Estándar	691 (55.1)	626 (55.0)	65 (56.0)	0.83
Alto	563 (44.9)	512 (45.0)	51 (44.0)	
Inmunofenotipo				
Pre B	1077 (85.9)	973 (85.5)	104 (89.7)	0.25

B madura	20 (1.6)	17 (1.5)	3 (2.6)
Bifenotípica	42 (3.3)	41 (3.6)	1 (0.9)
Cel. T	115 (9.2)	107 (9.4)	8 (6.9)

* ji cuadrada de Pearson

3.2 Clasificación del estado nutricional de los pacientes

Se clasificó el estado nutricional de los pacientes, utilizando curvas de crecimiento de acuerdo al IMC para edad y sexo con los criterios de la Organización de la Salud (OMS) y de la CDC (Control Diseases) para el año 2000.

De acuerdo con la OMS se encontró que el 61.4% (n=670) tenían un peso adecuado, el 6.6% tuvo algún grado de desnutrición (n=77), mientras que el 8.9% (n=97) tenían sobrepeso y el 4.1% (n=45) tenía obesidad. Por otra parte, de acuerdo a los criterios de la CDC, la prevalencia de sobrepeso y obesidad fue del 13% (n=132) y del 13.9% (n=141) respectivamente (ver tabla 5).

Tabla 5. Prevalencia de sobrepeso y obesidad al diagnóstico de niños con LLA, de acuerdo a la Clasificación del Índice de Masa Corporal (IMC) para edad y sexo de acuerdo a las curvas de crecimiento de la OMS y de la CDC 2000

Clasificación nutricional utilizada	n	%
OMS (Puntaje Z)		
Normal (de -1.9999 a 0.9999)	670	61.4
Desnutrido (de -2 to -2.9999)	50	4.1
Desnutrición severa (\geq -3)	27	2.5
En riesgo de sobrepeso (de 1-1.9999)	203	18.6
Sobrepeso (de 2 a 2.9999)	97	8.9
Obesidad (\geq 3)	45	4.1
Total	1096	100
CDC (percentilas)		
Normal (p5-84.9999)	592	58.3
Desnutrido (< p5)	151	14.9
Sobrepeso (p85-94.9999)	132	13
Obesidad (\geq p95)	141	13.9
Total	1138	100

OMS= Organización Mundial de la Salud

CDC= Centers for Disease Control

3.3 Supervivencia libre de enfermedad

Durante el período de estudio ocurrieron un total de 164 (14.4%) recaídas dentro de los primeros 24 meses posteriores al diagnóstico. Treinta y cinco (21.3%) de ellas ocurrieron en los primeros 6 meses, 61 (37.2%) entre los 6 y 12 meses, 44 (26.8%) entre los 12 a los 18 meses y 24 (14.7%) entre los 18 y 24 meses. La mediana del tiempo de supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 24 meses para una Sobrevida Libre de Eventos del 80%.

El principal sitio de recaída fue a médula ósea (MO) en el 67% (n=110) de los casos, seguido de las recaídas aisladas al sistema nervioso central (SNC) (n=33; 20%), las recaídas combinadas a MO y otro sitio extramedular (n=11; 6.7%), las recaídas a otros sitios extramedulares como parótidas, hueso y testículos (n=7; 4.2%), y las recaídas combinadas a SNC y testículos (n=3; 1.8%).

3.4 Sobrevida global

La sobrevida global de la cohorte fue del 76% a 24 meses después del diagnóstico. Ocurrieron un total de 238 (20.9%) defunciones durante este período, de las cuáles, 167 (70%) sucedieron durante el primer año de seguimiento. Las principales causas de muerte fueron las siguientes: choque séptico (n=158; 66.4%), seguido de choque hemorrágico (n=33; 13.9%), actividad leucémica (n=27; 11.3%), coagulación intravascular diseminada (n=12; 5.1%), choque cardiogénico (n=6; 2.5%) arritmia secundaria a hiperkalemia severa (n=1; 0.4%) y derrame pericárdico (n=1; 0.4%).

3.5 Análisis bivariado para recaída y muerte durante los primeros 24 meses posteriores al diagnóstico

En el análisis bivariado, el sexo masculino se asoció con un riesgo relativo (RR) de 1.67 con un IC: 1.18-2.36 para recaída, con un total de 108 eventos (Tabla 6). Así mismo, se observó un riesgo incrementado tanto para recaída como para muerte en los niños menores de 1 año y en los mayores a 10 años. Por otra parte el haber sido clasificado como de alto riesgo y el tener un inmunofenotipo de células T, fue asociado con un RR incrementado para la muerte con un total de 148 y 33 eventos, respectivamente. En el grupo de pacientes con obesidad, clasificados de acuerdo a las tablas de la CDC 2000 (n=141), se observaron un total de 25 (17.7%) eventos de recaída y 39 (27.6%) defunciones durante los primeros 24 meses de tratamiento. Por otra parte, de acuerdo a la clasificación de la OMS (n=45), ocurrieron 8 (17.7%) eventos de recaída y 12 (26.6%) muertes (Tabla 6).

Tabla 6. Análisis bivariado para recaída y muerte en los primeros 24 meses de tratamiento por las diferentes variables de estudio

Variable	Población analizada n (%)	# Eventos	Recaída		# Eventos	Muerte	
			RR	IC 95%		RR	IC 95%
Sexo							
Femenino	508 (44.6)	56	1	—	117	1	—
Masculino	630 (55.4)	108	1.67	1.18-2.36	121	0.79	0.59-1.05
Edad							
1 a 9.99 años (ref.)	764 (67.3)	95	1	—	124	1	—
< 1 año	29 (2.5)	8	2.68	1.15-6.22	15	5.53	2.60-11.7
≥ 10 años	345 (30.2)	61	1.51	1.06-2.14	99	2.07	1.53-2.81
Clasificación de riesgo							
Estándar (ref.)	626 (55.0)	69	1	—	90	1	—
Alto	512 (45.0)	95	1.83	1.31-2.57	148	2.42	1.80-3.25
Inmunofenotipo							
Pre B	973 (85.5)	142	1	—	195	1	—
Cel B madura	17 (1.5)	4	1.8	0.58-5.60	3	0.85	0.24-3.00
Bifenotípica	41 (3.6)	5	0.81	0.31-2.10	7	0.82	0.35-1.88
Cel T	107 (9.4)	13	0.81	0.44-1.48	33	1.77	1.14-2.76
Nivel socioeconómico							

Alto (ref.)	165 (14.8)	32	1	—	90	1	—
Medio-Bajo	951 (85.2)	131	0.66	0.43-1.01	148	2.42	1.80-3.25
Sobrepeso y Obesidad							
CDC 2000							
Peso normal (ref.)	592 (68.4)	79	1	—	96	1	—
Sobrepeso	132 (15.2)	19	1.09	0.63-1.87	30	1.52	0.95-2.41
Obesidad	141 (16.4)	25	1.39	0.85-2.29	39	1.97	1.28-3.03
OMS							
Peso normal (ref.)	670 (66.0)	96	1	—	118	1	—
Riesgo de sobrepeso	203 (20.0)	28	0.95	0.60-1.51	46	1.37	0.93-2.01
Sobrepeso	97 (9.5)	18	1.36	0.78-2.37	26	1.71	1.04-2.80
Obesidad	45 (4.5)	8	1.29	0.58-2.86	12	1.7	0.85-3.39

ref.= categoría de referencia; RR= riesgo relativo; IC 95%= Intervalo de confianza al 95%

3.6 Sobrepeso y obesidad como predictores independientes de recaída durante los primeros 24 meses

3.6.1 Clasificación de la CDC

En el análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox para identificar si el sobrepeso y la obesidad según la clasificación de la CDC se asociaban a un mayor riesgo de recaída, se observó que los pacientes con sobrepeso no tienen un riesgo aumentado (HR 0.97; IC 95%: 0.58-1.64) pero sí se observó un riesgo aumentado para los pacientes con obesidad (HR 1.48; IC 95%: 0.93-2.35), sin embargo, los intervalos de confianza fueron imprecisos.

El análisis antes mencionado fue ajustado por variables como esquema de quimioterapia, sexo, nivel socioeconómico, inmunofenotipo y clasificación de riesgo según la NCI (Tabla 7). La edad de los pacientes no fue incluida como una variable de ajuste debido a que se encontró una correlación de 0.074 con la clasificación de riesgo de la NCI en la matriz de correlaciones, con la finalidad de evitar el fenómeno de homocedasticidad. Los pacientes con obesidad tuvieron un riesgo de 1.48 (IC 95%: 0.95-2.34) tras agrupar a los pacientes con peso normal/sobrepeso como la categoría de referencia.

Tabla 7. Análisis de riesgos proporcionales de Cox para recaída en los primeros 24 meses de tratamiento utilizando la clasificación de la CDC para sobrepeso y obesidad

Variables	HR	IC 95%	p
Sexo masculino	1.66	1.13-2.44	0.009
Nivel socioeconómico bajo	0.84	0.52-1.35	0.48
Inmunofenotipo			
Cel B madura	1.37	0.42-4.41	0.59
Bifenotípica	0.59	0.14-2.46	0.47
Cel. T	1.01	0.52-1.94	0.98
Clasificación de Alto Riesgo	2.04	1.39-2.96	<0.01
Obesidad de acuerdo a CDC	1.49	0.95-2.34	0.08

* Ajustado por esquema de quimioterapia

HR= hazard ratio

IC 95%= Intervalo de confianza al 95%

3.6.2 Clasificación de la OMS

Al ajustar por las variables antes mencionadas, pero utilizando la clasificación nutricional de la OMS, los pacientes con sobrepeso mostraron un riesgo (HR) de 1.41 con un IC95%: de 0.93-2.39, mientras que, los pacientes con obesidad tuvieron un riesgo de 1.46 con un IC de 0.70 a 3.08. Posteriormente, se agruparon dentro de la categoría de referencia a los pacientes con peso normal y riesgo de sobrepeso, los cuales fueron comparados contra la categoría de riesgo en donde fueron agrupados los pacientes con sobrepeso y obesidad (ver tabla 8).

Tabla 8. Análisis de riesgos proporcionales de Cox para recaída en los primeros 24 meses de tratamiento utilizando la clasificación de la OMS para sobrepeso y obesidad

VARIABLES	HR	IC 95%	p
Sexo masculino	1.6	1.12-2.28	0.009
Nivel socioeconómico bajo	0.76	0.49-1.17	0.76
Inmunofenotipo			
Cel. B madura	1.68	0.61-4.65	0.31
Bifenotípica	1.05	0.38-2.93	0.91
Cel. T	1.04	0.57-1.91	0.88
Clasificación de Alto Riesgo	1.77	1.26-2.51	0.001
Sobrepeso/Obesidad de acuerdo a OMS	1.47	0.94-2.28	0.08

* Ajustado por esquema de quimioterapia

HR= hazard ratio

IC 95%= Intervalo de confianza al 95%

3.7 Sobrepeso y obesidad como predictores independientes de mortalidad durante los primeros 24 meses de tratamiento

3.7.1 Clasificación de la CDC

Los niños con obesidad clasificados según la CDC, tuvieron un riesgo elevado de morir durante los primeros 24 meses posteriores al diagnóstico (HR= 1.57; IC95%: 1.08-2.27), en comparación con la categoría de referencia (niños con peso normal o sobrepeso) (Tabla 9). Lo anterior fue ajustado por variables como esquema de quimioterapia, sexo, nivel socioeconómico, inmunofenotipo y clasificación de riesgo según la NCI.

Al establecer como la categoría de referencia a los pacientes con peso normal, el tener sobrepeso no fue predictor de muerte (HR= 1.17; IC: 0.75-1.81), mientras que la obesidad por sí sola, si incrementó el riesgo de morir (HR=1.62: IC 95%: 1.10-2.39).

Tabla 9. Análisis de riesgos proporcionales de Cox para mortalidad durante los primeros 24 meses de tratamiento utilizando la clasificación de la CDC para sobrepeso y obesidad

Variables	HR	IC 95%	p
Sexo masculino	0.88	0.64-1.22	0.46
Nivel socioeconómico bajo	1.01	0.63-1.61	0.95
Inmunofenotipo			
Cel B madura	0.38	0.05-2.77	0.34
Bifenotípica	1.15	0.46-2.91	0.75
Cel T	2.09	1.36-3.23	0.001
Clasificación de Alto Riesgo	2.14	1.52-3.00	<0.001
Obesidad de acuerdo a CDC	1.57	1.08-2.27	0.01

* Ajustado por esquema de quimioterapia

HR= hazard ratio; IC 95%= intervalo de confianza al 95%

3.7.2 Clasificación de la OMS

Un hallazgo importante fue el haber encontrado que el sobrepeso o la obesidad según la clasificación de la OMS se asociaron como predictores independientes de mortalidad durante los primeros 24 meses posteriores al diagnóstico (HR: 1.55; IC95%: 1.07-2.24) en comparación con la categoría de referencia integrada por los pacientes con peso normal o riesgo de sobrepeso (Tabla 10). Al analizar por separado el riesgo de los pacientes con sobrepeso u obesidad, observamos que los pacientes con sobrepeso tuvieron un HR de 1.65 (IC95%:1.05-2.58) y los pacientes con obesidad un HR de 1.58 (IC95%: 0.86-2.92).

Cabe resaltar que otros predictores ya conocidos de mortalidad en niños con LLA como el inmunofenotipo de células T y la clasificación de alto riesgo de la NCI, también fueron importantes predictores independientes en dicho análisis.

Tabla 10. Análisis de riesgos proporcionales de Cox para mortalidad en los primeros 24 meses del tratamiento utilizando la clasificación de la OMS para sobrepeso y obesidad

Variables	HR	IC 95%	p
Sexo masculino	0.89	0.66-1.21	0.46
Nivel socioeconómico bajo	0.96	0.63-1.46	0.85
Inmunofenotipo			
Cel. B madura	0.69	0.17-2.81	0.6
Bifenotípica	1.24	0.54-2.87	0.6
Cel. T	1.84	1.21-2.80	<0.01
Clasificación de Alto Riesgo	1.85	1.36-2.51	<0.01
Sobrepeso/Obesidad de acuerdo a OMS	1.55	1.08-2.24	0.01

* Ajustado por esquema de quimioterapia

HR= hazard ratio

IC 95%= Intervalo de confianza al 95%

3.8 Discusión

El sobrepeso y la obesidad son considerados problemas de salud pública a nivel mundial y la relación entre cáncer y obesidad ha sido investigada a mayor profundidad en la última década debido a que numerosos estudios han mostrado que dichas

alteraciones nutricionales se asocian con un mayor riesgo para desarrollar diferentes tipos de cáncer.(61)

La prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños con cáncer es elevada desde el momento del diagnóstico e incluso se ha reportado una mayor prevalencia en sobrevivientes. Entre los cánceres en donde la frecuencia de sobrepeso y obesidad es más notable, está la LLA infantil (62) siendo la población hispana aquella con la frecuencia más afectada (63).

El presentar sobrepeso y obesidad al momento del diagnóstico en niños con LLA se ha asociado con un pronóstico desfavorable y con menores tasas de supervivencia.(64,65)

A nuestro entendimiento, el presente estudio representa el primero en investigar la asociación entre el sobrepeso y obesidad con el pronóstico de niños mexicanos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) a través de un estudio de cohorte multicéntrico. El sobrepeso y la obesidad resultaron predictores independientes para mortalidad durante las etapas más intensas del tratamiento de niños con LLA que son los primeros dos años posteriores al diagnóstico. Lo anterior, es similar a lo reportado por Orgel y cols., (2016) quienes realizaron un metaanálisis que incluyó 11 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión, reportando que los pacientes con sobrepeso y obesidad tuvieron una mortalidad más elevada (RR: 1.31, IC 95%: 1.09-1.58) en comparación con pacientes con un peso adecuado.(33) En otro metaanálisis por Amankwah y cols., (2016) también reportaron una asociación entre obesidad al momento del diagnóstico y un mayor riesgo de morir (HR:1.30, IC 95%: 1.16-1.46) y una menor supervivencia libre de eventos (SLE) (HR: 1.46, IC 95%: 1.29-1.64).(66)

La prevalencia de sobrepeso y obesidad en el presente trabajo fue del 26.9% utilizando la clasificación de la CDC 2000, la cual fue menor a la reportada en niños con LLA del Reino Unido (36.2%)(67), Brasil (35.9%)(35) y Canadá (33.2%)(39); similar a lo reportado

para niños de Malasia, China e India (24.5%).(68) Utilizamos tanto la clasificación de la CDC 2000 como la de la OMS para evaluar el estado nutricional de los pacientes tomando en cuenta que hasta el momento no existe un estándar de referencia para medir el estado nutricional de niños con leucemia y dado que en los estudios que han evaluado la asociación entre sobrepeso y obesidad se han utilizado ambas clasificaciones lo cual hace comparables nuestros resultados con los obtenidos por otros autores.(69,70) Además, se ha recomendado el uso de estas dos clasificaciones dado que en un estudio realizado en población mexicana, mostraron un buen rendimiento en cuanto a sensibilidad y especificidad para detectar a niños con sobrepeso y obesidad comparándolo con una medida de composición corporal como lo es el porcentaje de grasa corporal estimado mediante la técnica de dilución de deuterio.(71)

Cabe resaltar que, se realizó un estudio piloto al inicio del estudio para obtener los coeficientes de correlación entre las mediciones de peso y talla de los pacientes registrados en el expediente clínico con aquellas obtenidas por dos nutriólogas previamente estandarizadas y quienes utilizaron básculas de composición corporal portátiles calibradas tipo TANITA SC-240 MA y estadímetros portátiles tipo SECA 213. Los coeficientes de correlación resultantes (r) fueron > 0.95 para todas las comparaciones. Por lo tanto, consideramos que los pesos y tallas documentados en los expedientes podrían ser utilizados para clasificar el estado nutricional de los pacientes en la presente investigación.(29)

La fortaleza de nuestros hallazgos también es apoyada por el hecho de que incluimos al 90.5% de los pacientes diagnosticados durante el periodo de estudio en los hospitales participantes, y a que no observamos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos incluidos y no incluidos con relación a variables sociodemográficas y clínicas disminuyendo esto la posibilidad de tener sesgos de selección. Entre los

pacientes que no fueron incluidos el 90.5% correspondía a pacientes foráneos que habían sido referidos de hospitales del interior de la República para confirmación diagnóstica, y posterior a ello, fueron enviados a sus hospitales correspondientes para continuar su tratamiento, por lo que no pudimos completar su seguimiento.

Por otro lado, aunque encontramos un mayor riesgo de recaídas tempranas en el presente estudio, dicha asociación no fue estadísticamente significativa. Esto posiblemente debido al tamaño de la muestra y considerando que la mayoría de las recaídas en niños con esta neoplasia ocurren principalmente después de los 2 años de tratamiento, por lo que habrá que continuar el seguimiento de la cohorte por al menos 5 años, y evaluar el impacto del sobrepeso y obesidad con las recaídas tardías como lo han reportado en otras series en donde sí se ha observado un mayor riesgo de recaída en los pacientes con un índice de masa corporal elevado. Por ejemplo, en el estudio de Gelelete y cols., (2011) quienes reportaron un HR de 1.29 (IC 95%: 1.02–1.56) para recaídas en un seguimiento de 5 años en una cohorte de niños con LLA menores a 10 años.(35) Sin embargo, otros autores como Aldhafiri y cols., (2014) en un estudio que incluyó a un número de pacientes (n=1033) similar a nuestro estudio (n=1138), no encontraron asociación entre tener sobrepeso u obesidad y el mayor riesgo de recaídas (p=0.90).(67) Incluso, existen reportes como el de Aplenc y cols., (2013) en donde incluyeron a 768 niños con LLA y se observó un menor riesgo de recaídas (HR: 0.73, IC 95%: 0.59–0.91) en pacientes que tenían obesidad comparados con niños que tenían un peso adecuado al momento del diagnóstico.(72)

Existen diversas hipótesis sobre el mecanismo biológico por el cual el sobrepeso y la obesidad podrían influir en la respuesta al tratamiento de los niños con LLA. Datos de estudios preclínicos y algunos estudios clínicos apoyan la existencia de importantes variaciones en la farmacocinética del metabolismo de la quimioterapia usada en niños con LLA con sobrepeso y obesidad.(73–75)

Otras hipótesis se enfocan sobre los efectos de la obesidad en el microambiente leucémico en la médula ósea (nicho leucémico). Lo anterior, tomando en cuenta la evidencia que los pacientes con obesidad presentan una sobreexpresión de los factores de crecimiento similares a insulina 1 y 2, los cuales, a su vez, se han asociado con los eventos de iniciación y de progresión de la leucemia.(59,60)

Al respecto, también se ha referido que la presencia de adipocitos en modelos preclínicos de LLA in vitro e in vivo, significativamente afectan la eficacia de medicamentos antileucémicos de primera línea como la vincristina y L-asparaginasa. Dichos hallazgos también se han replicado estudiando líneas celulares. En otros estudios, se ha observado que los adipocitos bloquean la apoptosis inducida por la quimioterapia, a través de provocar un incremento en la expresión de proteínas con propiedades anti-apoptosis como Bcl-2 y Pim-2.(57,58)

Por otro lado, en los hospitales participantes, los protocolos de quimioterapia utilizados en niños con LLA se basan en un ajuste de dosis de acuerdo al peso corporal total o al área de superficie corporal. Adicionalmente, la intensidad del tratamiento se ajusta con base en la presencia de características clínicas, inmunofenotipo, re-arreglos génicos y respuesta al tratamiento inicial con esteroides. Hasta la fecha ensayos clínicos controlados que prospectivamente hayan evaluado cuál es la mejor forma de dosificar la quimioterapia de niños con leucemia que presentan sobrepeso y obesidad. El realizar la dosificación de acuerdo con el peso corporal total de los niños con estas alteraciones nutricionales no se recomienda dado que esta medición no considera la composición corporal de los pacientes y se conoce que los pacientes con obesidad o sobrepeso tienen una mayor proporción de grasa corporal que aquellos que tienen un peso adecuado. Lo antes mencionado podría llevar a que se le administren al paciente dosis supraterapéuticas del medicamento y con ello incrementar el riesgo de toxicidad. Por el contrario, para fármacos de quimioterapia que se conoce tienen una mayor

distribución en el tejido graso, el ajustar las dosis de acuerdo al peso corporal ideal, podría llevar a una dosificación que sea insuficiente o subterapéutica y por ende disminuir la eficacia del tratamiento y la aparición de recaídas de la enfermedad y un riesgo incrementado de muerte.(76,77) Por lo que el enfrentarse a un paciente con leucemia que presente obesidad o sobrepeso representa un verdadero reto para el hematólogo o el oncólogo tratante.(78)

Durante el periodo de estudio, en ninguno de los hospitales participantes se llevó alguna intervención específica para disminuir el sobrepeso y obesidad de los niños con LLA. Hasta el momento, en la literatura revisada, no existen estrategias nutricionales con efectividad demostrada y específica para esta población de alto riesgo de desenlaces fatales. Tomando en consideración lo anterior, el diseño e implementación de manera sistemática de una intervención nutricional en estos pacientes desde el momento del diagnóstico así como el investigar cual es el mejor método para dosificar la quimioterapia de estos pacientes, podría ayudar a mejorar su pronóstico.

3.9 Conclusiones

El sobrepeso y la obesidad fueron predictores independientes de mortalidad durante los primeros dos años de tratamiento en niños mexicanos con LLA. El diseño e implementación de una estrategia nutricional en estos pacientes desde el momento del diagnóstico así como establecer el mejor método para dosificar la quimioterapia de estos pacientes, podría ayudar a mejorar su pronóstico, Se requiere de mayor investigación acerca de los mecanismos biológicos involucrados en dicha asociación con la finalidad de identificar blancos terapéuticos específicos y proveer una intervención eficaz que potencialmente pueda mejorar la supervivencia de este subgrupo de alto riesgo.

3.10 Financiamiento

El presente proyecto de investigación recibió apoyo financiero por parte del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a través del Fondo de Investigación sobre Temas Prioritarios con número FIS/IMSS/PROT/PRIO/15/048 y cuyo investigador responsable es el Dr. Juan Manuel Mejía Aranguré, tutor principal de la alumna.

Bibliografía

1. Greaves MF. The new biology of leukemia. In: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF, editors. *Leukemia*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. p. 34–45.
2. Kramárová E, Stiller C, Ferlay J, Parkin D, Draper G, Michaelis J, et al., editors. *International classification of childhood cancer*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1996.
3. Fajardo Gutiérrez A, Mejía Aranguré JM, Gómez Delgado A, Mendoza Sánchez HF, Garduño Espinosa J, Martínez García M del C. Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes del Distrito Federal (1982-1991). *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1995;52(9):507–16.
4. Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré JM, Hernández-Cruz L, Mendoza-Sánchez HF, Garduño-Espinosa J, Martínez-García M del C. Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños. *Rev Panam Salud Pública*. 1999 Aug;6(2):75–88.
5. Draper GJ, Kroll ME, Stiller CA. Childhood cancer. *Cancer Surv*. 1994;19–20:493–517.
6. Mangano JJ. A rise in the incidence of childhood cancer in the United States. *Int J Health Serv*. 1999;29(2):393–408.
7. Mejía-Aranguré JM, Bonilla M, Lorenzana R, Juárez-Ocaña S, de Reyes G, Pérez-Saldivar ML, et al. Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: population-based data. *BMC Cancer*. 2005 Jan;5:33.
8. Sistema Nacional de Información en Salud. 10 principales causas de mortalidad en hombres y mujeres por grupo de edad 2007 [Internet]. 2007 [cited 2010 Jun 7]. Available from: <http://www.sinais.salud.gob.mx/>
9. Mejía Aranguré JM, Ortega Alvarez MC, Fajardo Gutiérrez A. [Acute leukemias epidemiology in children. Part 1]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2005;43(4):323–33.

10. Lee JW, Cho B. Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Korean J Pediatr.* 2017 May;60(5):129–37.
11. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1996 Jan;14(1):18–24.
12. Pieters R, Carroll WL. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am.* 2008 Feb;55(1):1–20, ix.
13. Ortega Sánchez MA, Osnaya Ortega ML, Rosas Barrientos JV. Leucemia linfoblástica aguda. *Med Interna México.* 2007;23(1):26–33.
14. Vergara Domínguez B, Cedré Hernández T, Martínez Cárdenas L, López García C, González Seivane F, Pichs León V, et al. Evolución de la leucemia linfoblástica aguda en la edad pediátrica en 29 años (1972-2000). *An Pediatría.* 2006 Jan;64(1):52–8.
15. Visentin GP, Liu CY. Drug-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007 Aug;21(4):685–96, vi.
16. Artículo SA, Revisión D, Suárez A. Síndrome de lisis tumoral: un enfoque pediátrico. 2004;8(2):31–9.
17. Lenssen P, Charuhas P. Nutritional support of patients with hematologic malignancies. In: Hoffman R, editor. *Hematology: basic principles and practice.* 5th ed. Churchill Livingstone/Elsevier; 2009.
18. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood.* 2001 Mar 1;97(5):1211–8.
19. Hargrave DR, Hann II, Richards SM, Hill FG, Lilleyman JS, Kinsey S, et al. Progressive reduction in treatment-related deaths in Medical Research Council childhood lymphoblastic leukaemia trials from 1980 to 1997 (UKALL VIII, X and XI). *Br J Haematol.* 2001 Feb;112(2):293–9.

20. Slats AM, Egeler RM, van der Does-van den Berg A, Korbijn C, Hählen K, Kamps WA, et al. Causes of death—other than progressive leukemia—in childhood acute lymphoblastic (ALL) and myeloid leukemia (AML): the Dutch Childhood Oncology Group experience. *Leukemia*. 2005 Apr;19(4):537–44.
21. Rivera-Luna R, Olaya-Vargas A, Velásquez-Aviña M, Frenk S, Cárdenas-Cardós R, Leal-Leal C, et al. Early death in children with acute lymphoblastic leukemia: does malnutrition play a role? *Pediatr Hematol Oncol*. 2008 Jan;25(1):17–26.
22. Metzger ML, Howard SC, Fu LC, Peña A, Stefan R, Hancock ML, et al. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukaemia in resource-poor countries. *Lancet (London, England)*. 2003 Aug 30;362(9385):706–8.
23. Gupta S, Bonilla M, Fuentes SL, Caniza M, Howard SC, Barr R, et al. Incidence and predictors of treatment-related mortality in paediatric acute leukaemia in El Salvador. *Br J Cancer*. 2009 Apr 7;100(7):1026–31.
24. Howard SC, Pedrosa M, Lins M, Pedrosa A, Pui C-H, Ribeiro RC, et al. Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area. *JAMA*. 2004 May 26;291(20):2471–5.
25. Advani S, Pai S, Venzon D, Adde M, Kurkure PK, Nair CN, et al. Acute lymphoblastic leukemia in India: an analysis of prognostic factors using a single treatment regimen. *Ann Oncol*. 1999 Feb;10(2):167–76.
26. Maldonado-Alcázar A, Núñez-Enríquez JC, García-Ruiz CA, Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré JM. Alterations of Nutritional Status in Childhood Acute Leukemia. In: Mejía-Aranguré JM, editor. *Clinical Epidemiology of Acute Lymphoblastic Leukemia - From the Molecules to the Clinic*. Rijeka, Croatia: InTech; 2013. p. 277–96.
27. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*. 2012 Feb 1;307(5):491–7.
28. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ, Marín-López A. Leukaemia and nutrition. I:

- Malnutrition is an adverse prognostic factor in the outcome of treatment of patients with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Res.* 1989 Jan;13(10):899–906.
29. Martín-Trejo JA, Núñez-Enríquez JC, Fajardo-Gutiérrez A, Medina-Sansón A, Flores-Lujano J, Jiménez-Hernández E, et al. Early mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in a developing country: the role of malnutrition at diagnosis. A multicenter cohort MIGICCL study. *Leuk Lymphoma.* 2017 Apr 3;58(4):898–908.
 30. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al. *CDC Growth Charts: United States.* Hyattsville, Maryland; 2000.
 31. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003 Apr 24;348(17):1625–38.
 32. Larsson SC, Wolk A. Overweight and obesity and incidence of leukemia: A meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer.* 2008 Mar 15;122(6):1418–21.
 33. Orgel E, Genkinger JM, Aggarwal D, Sung L, Nieder M, Ladas EJ. Association of body mass index and survival in pediatric leukemia: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2016 Mar 1;103(3):808–17.
 34. Lange BJ, Gerbing RB, Feusner J, Skolnik J, Sacks N, Smith FO, et al. Mortality in Overweight and Underweight Children With Acute Myeloid Leukemia. *JAMA.* 2005 Jan 12;293(2):203.
 35. Gelelete CB, Pereira SH, Azevedo AMB, Thiago LS, Mundim M, Land MGP, et al. Overweight as a Prognostic Factor in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Obesity.* 2011 Sep 30;19(9):1908–11.
 36. Hijjiya N, Panetta JC, Zhou Y, Kyzer EP, Howard SC, Jeha S, et al. Body mass index does not influence pharmacokinetics or outcome of treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2006 Dec 15;108(13):3997–4002.
 37. Aldhafiri FK, McColl JH, Reilly JJ. Prognostic significance of being overweight and

- obese at diagnosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014 Apr;36(3):234–6.
38. Baillargeon J, Langevin A-M, Lewis M, Estrada J, Mullins J, Pitney A, et al. Obesity and survival in a cohort of predominantly Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006 Sep;28(9):575–8.
39. Ethier M-C, Alexander S, Abla O, Green G, Lam R, Sung L. Association between obesity at diagnosis and weight change during induction and survival in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2012 Sep;53(9):1677–81.
40. Orgel E, Sposto R, Malvar J, Seibel NL, Ladas E, Gaynon PS, et al. Impact on survival and toxicity by duration of weight extremes during treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2014 May 1;32(13):1331–7.
41. Orgel E, Tucci J, Alhushki W, Malvar J, Sposto R, Fu CH, et al. Obesity is associated with residual leukemia following induction therapy for childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2014 Dec 18;124(26):3932–8.
42. Niinimäki RA, Harila-Saari AH, Jartti AE, Seuri RM, Riikonen P V, Pääkkö EL, et al. High body mass index increases the risk for osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 20;25(12):1498–504.
43. Canner J, Alonzo TA, Franklin J, Freyer DR, Gamis A, Gerbing RB, et al. Differences in outcomes of newly diagnosed acute myeloid leukemia for adolescent/young adult and younger patients: a report from the Children’s Oncology Group. *Cancer.* 2013 Dec 1;119(23):4162–9.
44. Inaba H, Surprise HC, Pounds S, Cao X, Howard SC, Ringwald-Smith K, et al. Effect of body mass index on the outcome of children with acute myeloid leukemia. *Cancer.* 2012 Dec 1;118(23):5989–96.
45. Lange BJ, Smith FO, Feusner J, Barnard DR, Dinndorf P, Feig S, et al. Outcomes in CCG-2961, a children’s oncology group phase 3 trial for untreated pediatric acute

- myeloid leukemia: a report from the children's oncology group. *Blood*. 2008 Feb 1;111(3):1044–53.
46. Skoczen S, Surmiak M, Strojny W. Survivors of acute lymphoblastic leukemia and body mass changes. *Expert Opin Drug Saf*. 2010 Jan;9(1):65–77.
47. Rogers PC, Meacham LR, Oeffinger KC, Henry DW, Lange BJ. Obesity in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 2005 Dec;45(7):881–91.
48. Strauss RS, Pollack HA. Epidemic increase in childhood overweight, 1986-1998. *JAMA*. 2001 Dec;286(22):2845–8.
49. Gutiérrez J, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública (MX); 2012. 200 p.
50. Ruiz-Arregui L, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Mejía-Arango S, Miguel-Jaimes A. Prevalence of self-reported overweight-obesity and its association with socioeconomic and health factors among older Mexican adults. *Salud pública de México*. 2007;49 Suppl 4:S482-7.
51. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Olaiz G, Rivera J, Shamah T, Rojas R, Villalpando S, Hernández M, et al., editors. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006. 112 p.
52. Dávila-Torres J, González-Izquierdo JJ, Barrera-Cruz A. Panorama de la obesidad en México. *Rev Médica del Inst Mex del Seguro Soc*. 2015;53(2):240–9.
53. Rivera JÁ, de Cossío TG, Pedraza LS, Aburto TC, Sánchez TG, Martorell R. Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: a systematic review. *lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Apr;2(4):321–32.
54. Del Parigi A. Definitions and Classification of Obesity. *Endotext*. 2000.

55. Wang Y, Chen H.J. Use of Percentiles and Z-Scores in Anthropometry. In: Handbook of Anthropometry. New York, NY: Springer New York; 2012. p. 29–48.
56. Pramanik R, Sheng X, Ichihara B, Heisterkamp N, Mittelman SD. Adipose tissue attracts and protects acute lymphoblastic leukemia cells from chemotherapy. *Leuk Res.* 2013 May;37(5):503–9.
57. Behan JW, Yun JP, Proektor MP, Ehsanipour EA, Arutyunyan A, Moses AS, et al. Adipocytes impair leukemia treatment in mice. *Cancer Res.* 2009 Oct 1;69(19):7867–74.
58. Ehsanipour EA, Sheng X, Behan JW, Wang X, Butturini A, Avramis VI, et al. Adipocytes cause leukemia cell resistance to L-asparaginase via release of glutamine. *Cancer Res.* 2013 May 15;73(10):2998–3006.
59. Westley RL, May FEB. A twenty-first century cancer epidemic caused by obesity: the involvement of insulin, diabetes, and insulin-like growth factors. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:632461.
60. Hursting SD, Nunez NP, Varticovski L, Vinson C. The Obesity-Cancer Link: Lessons Learned from a Fatless Mouse. *Cancer Res.* 2007 Mar 15;67(6):2391–3.
61. Tahergorabi Z, Khazaei M, Moodi M, Chamani E. From obesity to cancer: a review on proposed mechanisms. *Cell Biochem Funct.* 2016 Dec;34(8):533–45.
62. Belle FN, Wenke-Zobler J, Cignacco E, Spycher BD, Ammann RA, Kuehni CE, et al. Overweight in childhood cancer patients at diagnosis and throughout therapy: A multicentre cohort study. *Clin Nutr.* 2018 Mar 2;
63. Brown AL, Lupo PJ, Danysh HE, Okcu MF, Scheurer ME, Kamdar KY. Prevalence and Predictors of Overweight and Obesity Among a Multiethnic Population of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors: A Cross-Sectional Assessment. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(6):429–36.
64. Barr RD, Gomez-Almaguer D, Jaime-Perez JC, Ruiz-Argüelles GJ. Importance of Nutrition in the Treatment of Leukemia in Children and Adolescents. *Arch Med Res.*

- 2016 Nov;47(8):585–92.
65. Ladas EJ, Orjuela M, Stevenson K, Cole PD, Lin M, Athale UH, et al. Dietary intake and childhood leukemia: The Diet and Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (DALLT) cohort study. *Nutrition*. 2016 Oct;32(10):1103–1109.e1.
 66. Amankwah EK, Saenz AM, Hale GA, Brown PA. Association between body mass index at diagnosis and pediatric leukemia mortality and relapse: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2016 May 3;57(5):1140–8.
 67. Aldhafiri FK, McColl JH, Reilly JJ. Prevalence of being underweight and overweight and obesity at diagnosis in UK patients with childhood acute lymphoblastic leukaemia 1985-2002. *J Hum Nutr Diet*. 2014 Feb 1;27(1):76–9.
 68. Tan SY, Poh BK, Nadrah MH, Jannah NA, Rahman J, Ismail MN. Nutritional status and dietary intake of children with acute leukaemia during induction or consolidation chemotherapy. *J Hum Nutr Diet*. 2013 Jul 1;26:23–33.
 69. Wright JA, Ashenburg CA, Whitaker RC. Comparison of methods to categorize undernutrition in children. *J Pediatr*. 1994 Jun;124(6):944–6.
 70. Weir J, Reilly JJ, Mccoll JH, Gibson BES. No Evidence for an Effect of Nutritional Status at Diagnosis on Prognosis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998 Nov 1;20(6):534–8.
 71. Mendoza Pablo PA, Valdés J, Ortiz-Hernández L. Accuracy of body mass index for age to diagnose obesity in Mexican schoolchildren. *Nutr Hosp*. 2015 Jun 1;31(6):2668–75.
 72. Aplenc R, Zhang M-J, Sung L, Zhu X, Ho VT, Cooke K, et al. Effect of body mass in children with hematologic malignancies undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 2014 May 29;123(22):3504–11.
 73. Behan JW, Avramis VI, Yun JP, Louie SG, Mittelman SD. Diet-induced obesity alters vincristine pharmacokinetics in blood and tissues of mice. *Pharmacol Res*. 2010 May;61(5):385–90.

74. Thompson PA, Rosner GL, Matthay KK, Moore TB, Bomgaars LR, Ellis KJ, et al. Impact of body composition on pharmacokinetics of doxorubicin in children: a Glaser Pediatric Research Network study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009 Jul 20;64(2):243–51.
75. Zuccaro P, Guandalini S, Pacifici R, Pichini S, Di Martino L, Guiducci M, et al. Fat body mass and pharmacokinetics of oral 6-mercaptopurine in children with acute lymphoblastic leukemia. *Ther Drug Monit.* 1991 Jan;13(1):37–41.
76. Han PY, Duffull SB, Kirkpatrick CMJ, Green B. Dosing in Obesity: A Simple Solution to a Big Problem. *Clin Pharmacol Ther.* 2007 Nov;82(5):505–8.
77. Wells JCK, Fewtrell MS, Williams JE, Haroun D, Lawson MS, Cole TJ. Body composition in normal weight, overweight and obese children: matched case–control analyses of total and regional tissue masses and body composition trends in relation to relative weight. *Int J Obes.* 2006 Oct 13;30(10):1506–13.
78. Tolbert J, Kearns GL. The challenge of obesity in paediatric leukaemia treatment: it is not just size that matters. *Arch Dis Child.* 2015 Jan;100(1):101–5.

Anexos

Tratamiento con esquema del instituto *Dana Farber*

Induccion: 4 semanas

FARMACO	DOSIS mg/m2	DIA	NOTA
Vincristina	1.5	0, 7, 14, 21	Semanalmente. Máx 2mg
Prednisona	40	0 a 28	
Doxorubicina	30	0 y 1	
Alto riesgo: combinado co Desraxozane	300	0 y 1	
Metotrexate	4000	8-24 hrs después de doxorubicina	Con Leucovorin de rescate
L-Asparaginasa	25 000 UI	4	Intra muscular, una dosis
Citarabina	1 dosis	0	Intratecal Dosificada según edad
TIT	1 dosis	16	Triple quimioterapia intratecal. Según edad Metotrexate+ Citarabina+ Hidrocloruro de

Quimioterapia SNC (sistema nervioso central): 3 semanas

RIESGO	FARMACO	NOTA
ALTO	TTT IT	Gy Radiación craneal hiperfraccionada con: Metotrexate/Citarabina
ESTÁNDAR	IT	18 Gy Hiperfraccionada o fracción diaria. Con: Metotrexate/Citarabina

Fase de intensificación: 30 semanas. Ciclos cada 3 semanas

RIESGO	FÁRMACO	DOSIS mg/m ² VIA	DIA
ESTÁNDAR	Vincristina	2.0 IV	1 (máximo 2mg)
	Prednisona	40 VO	1 a 5
	Metotrexate	30 IV o IM	1, 8, 15
	6 Mercaptopurina	50 VO	1 a 5
	L-Asparaginasa	25,000 UI/M ² IM	Semanalmente por 20 semanas

ALTO	Vincristina	2.0 IV	1 (máximo 2mg)
	Prednisona	120 VO	1 a 5
	Doxorubicina: sola o combinada con Desraxozane	30 IV o IM 300	1
	6 Mercaptopurina	50 VO	1 a 5
	L-Asparaginasa	25,000 UI/M2 IM	Semanalmente por 20 semanas

Fase de consolidación: hasta 24 meses. Ciclos cada 3 semanas

RIESGO	NOTA
ALTO	Igual que pacientes de riesgo estándar, excepto de una dosis de prednisona de 120mg/m ² /día, en el día 1 al 5
ESTÁNDAR	Igual que fase de Intensificación, pero sin asparaginasa

Tratamiento con esquema de quimioterapia BFM 95

Riesgo estándar

Inducción remisión riesgo estándar.

Respuesta a Prednisona: Después de siete días de mono terapia con Prednisona, la presencia de 1×10^9 a la 9×10^9 blastos/L o más el día 8, se define como pobre respuesta.

La presencia de menos de 1×10^9 a la 9×10^9 blastos x L., se define como buena respuesta a la Prednisona.

Inducción de remisión (Fase A)

FARMACO	DOSIS mg/m ²	DIA	NOTA
Prednisona	60	1 al 28	S.C. Reducción después de día 28
Vincristina	1.5	1, 8, 15 y 22	SC/Semanal
Daunorrubicina	30	8 y 15	SC/semanal
L-asparginasa	5,000 UI/m ²	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33	SC/dosis
QT IT		1, 12, 33	

Quimioterapia de Consolidación (Fase B).

FARMACO	DOSIS mg/m ²	DIA	NOTA
6-Mercaptopurina	600	1 al 28	SC/Día
Ciclofosfamida	1000	1 y 28	SC/Dosis. IV/HORA
ARA-C	75	3-7, 45-48, 52-55, 59-62	SC/Dosis
Metotrexate IT	De acuerdo a edad	45 y 59	SC/dosis

Quimioterapia de consolidación (fase c) 2, (extra compartamental)

FARMACO	DOSIS mg/m ²	DIA	NOTA
Metotrexate	1500	8, 22, 36, 50	
6-Mercaptopurina	25	1-56	24 días
Metotrexate IT	De acuerdo a edad	8, 22, 36, 50	

Quimioterapia de reinducción (fase D).

FARMACO	DOSIS mg/m ²	DIA	NOTA
Prednisona			
Vincristina	1.5	SC/Semana	4 dosis
Daunorrubicina	30	SC/Dosis	1 dosis
L-asparginasa	5,0000 UI/M ²	SC/ semanal	4 dosis

Quimioterapia de mantenimiento:

FARMACO	DOSIS mg/m ²	DIA	NOTA
6-Mercaptopurina	60	Cada 24 horas	Oral
Ciclofosfamida	1000	1 y 28	SC/Dosis. IV/HORA
ARAC	75	3-7, 45-48, 52-55, 59-62	SC/Dosis
Metotrexate	Ajustar de acuerdo a leucocitos	2, 0000 a 3000 / 10 ⁹ / L (dosis completa)	

Riesgo intermedio

Inducción de remisión riesgo intermedio

FARMACO	DOSIS mg/m ²	DIA	NOTA
Prednisona	60	1 al 28+	
Vincristina	1.5	Semanal	4 dosis
Daunorrubicina	30	8, 15, 22	
L-asparginasa	5 000 UI/m ²	12, 15, 19, 21, 24, 27, 30, 33	SC/Dosis
Metotrexate IT	De acuerdo a edad	1, 12 y 33	

Quimioterapia de Consolidación (Fase B).

FARMACO	DOSIS mg/m ²	DIA	NOTA
6-Mercaptopurina	60	36 al 63	Por 28 días
Ciclofosfamida	1000	36 y 64	SC/Dosis. IV/HORA
ARA-C	75	38-41, 45-48, 52-55, 59-62	SC/Dosis
Metotrexate IT	De acuerdo a edad	45 y 59	SC/dosis

Quimioterapia de consolidación (RI 2)

FARMACO	DOSIS mg/m ²	DIA	NOTA
6-Mercaptopurina	60	1 al 30	Oral
Metotrexate	1500	8, 22, 36, 50	SC/Dosis. IV/HORA
ARA-C	150	9, 23, 37, 51	Infusión continua de 24 horas
Metotrexate IT	12	8, 22, 36, 50	

Quimioterapia de reinducción riesgo intermedio.

FARMACO	DOSIS mg/m ²	DIA	NOTA
Prednisona	60	Por 28 días	Oral
Vincristina	1.5	Semanal	IV/DÍA. 4 Dosis
Daunorrubicina	30	8, 15, 22	IV
L-asparginasa	5 000 UI/m ²	8, 11, 15, 18	IM

Quimioterapia de mantenimiento I.

FARMACO	DOSIS mg/m ²	DIA	NOTA
6-Mercaptopurina	50	Diario	Oral
Metotrexate	20	Semanal	Oral

Quimioterapia de alto riesgo:

Inducción de remisión:

FARMACO	DOSIS mg/m ²	DIA	NOTA
Prednisona	60	1 al 28	SC/Día. Oral
Vincristina	1.5	1, 8, 15, 22	SC/Dosis. IV
Daunorrubicina	30	8, 15, 22, 29	
Asparginasa	5000	12, 15, 18 21, 24, 27, 30, 33	SC/Dosis
Metotrexate IT	12	1, 12, 23	SC/dosis

Quimioterapia de consolidación AR 1

FARMACO	DOSIS mg/m ²	DIA	NOTA
Dexametazona	20	1 al 5	SC/ Oral Día
Ciclofosfamida	200	2 al 4	SC/Dosis. Cada 12hrs
ARA-C	1500	5	SC/Dosis, infusión 3h cada 13 hrs
Metotrexate IT	112	1	SC/dosis iv
L asparginasa	25 000 UI/m ²	6	IM

Quimioterapia de consolidación AR 2

FARMACO	DOSIS mg/m ²	DIA	NOTA
Dexakatazona	30	1 al 25	SC/Día
Vincristina	1.5	1 y 26	SC/Dosis. IV/Día
Daunorrubivina	30	5	SC/IV
Ifosfamida	500	2 al 4	SC/dosis cada 12 hrs
L asparginasa	25 000 UI/m ²	6	IM
Metotrexate IT	12	5	SC

Quimioterapia de consolidación AR 3.

FARMACO	DOSIS mg/m ²	DIA	NOTA
Dexametasona	30	1 al 5	SC/Día
Etopósido	100	3 al 5	SC/Dosis. IV/HORA
ARA-C	1500	1	SC/Dosis
L asparginasa	25 000 UI/m ²	6	SC IM
Metotrexate IT TC	12	5	SC/dosis

Quimioterapia de reinducción AR.

FARMACO	DOSIS mg/m ²	DIA	NOTA
Prednisona	60	1 AL 21	
Vincristina	1.5	8, 15, 22, 29	Oral
Daunorrubicina	30	8, 15, 22, 29	IV
L-asparginasa	10 000 UI/m ²	8, 11, 15, 18	IM

Quimioterapia de mantenimiento AR.

FARMACO	DOSIS mg/m ²	DIA	NOTA
6-Mercaptopurina	50	Diario	VO
Metotrexate	20		Oral

Esquema de tratamiento *Protocolo Nacional*

Fase de inducción

FARMACO	DOSIS mg/m ²	DIA	NOTA
Prednisona	60 reducción: 20 20 10	0 a 28 1 a 2 3 a 4 5 a 7	Primeros 7d, único fármaco. Dividido 3 dosis al día Dosis de reducción a partir día 28
Vincristina	2 (>10kg) 0.5 (<10kg)	7, 14, 21 y 28	IV, en bolo
Daunorrubicina	30	R.E.: 7 y 14 R.A.: 7, 14, 21 y 28	Riesgo estándar (RE); Riesgo alto (RA)
L-Asparginasa	10,000 U/m ²	3 dosis semanales	IM Evitar aplicación el mismo día que VCR
QT IT MTX	Sin enfermedad al SNC al diagnóstico	0, 7, 14 Y 21	
Dexametasona Ara-C	Enfermedad al SNC al diagnóstico	2 dosis semanales hasta negativizar + 2 dosis adicionales	

Fase de intensificación

FARMACO	DOSIS mg/m ²	DIA	NOTA
Etopósido (VP-16)	300	28, 33, 38	En infusión en 2 o 3 horas
Vincristina		28	
Arabinósido de Citosina (Ara-C)	300	28, 33, 38	Infusión 4 horas
QT IT MTX	Riesgo Estándar	10 dosis cada 6 semanas	14 dosis
Dexametasona Ara-C	Riesgo Alto	12 dosis cada 4 semanas	16 dosis

Fase de consolidación: inicia 10 días después de la 3a dosis de VP16+ ARA-C si el paciente se encuentra en condiciones

RIESGO	FÁRMACO	INDICACIONES
BAJO	MTX 2g/m ² + Leucovorín 10 mg/ m ²	Cada 6 hrs por 5 dosis
ALTO	MTX 5g/m ² + Leucovorín 15 mg/ m ²	Cada 6 hrs por 5 dosis