



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

TÍTULO DE LA TESIS

**SOBREPESO Y OBESIDAD AL INICIO DEL
TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO COMO RIESGO
PARA DESARROLLAR COMPLICACIONES EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA
LINFOBLÁSTICA (LAL) DEL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA DE 2019 A 2021.**

PRESENTA:

DRA. MARBELLA PAOLA TREJO JIMENEZ

TUTOR DE TESIS:

DR. OSCAR PÉREZ GONZÁLEZ

ASESORES METODOLÓGICOS

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO**



Ciudad de México 2024



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.

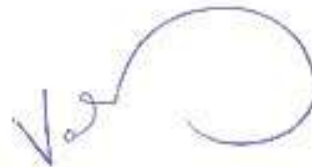
"SOBREPESO Y OBESIDAD AL INICIO DEL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO COMO RIESGO PARA DESARROLLAR COMPLICACIONES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA (LAL) DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE 2019 A 2021"



DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA



DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
ENCARGADA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. OSCAR PÉREZ GONZÁLEZ
TUTOR DE TESIS

Patricia Craviolo Q.
DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
ASESOR METODOLÓGICO



FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO
ASESOR METODOLÓGICO

Dedicatoria:

-Al grupo de personas que Dios me puso en el camino y que hoy y siempre son mi lugar seguro.

Irma, la mejor mamá del mundo, que ha hecho todo lo humanamente posible para que este día llegara, Vicky y Francisco mis mejores amigos, Paulina y Tomás por ser los mejores abuelos y Regina inspiración para ser pediatra.

Agradecimiento:

-A mi familia, mi guía, mi luz y mi fuerza.

Gracias a Dios, a la vida y al universo por convertir mi sueño, en su sueño.

INDICE.

- Marco teórico	1
- Planteamiento del problema	7
- Justificación	7
- Objetivos	8
- Hipótesis	8
- Material y métodos	9
- Tamaño de la muestra	11
- Plan de análisis estadístico	12
- Resultados	12
- Discusión	32
- Conclusiones	32
- Tablas y gráficos	33
- Bibliografía	36

MARCO TEÓRICO.

ANTECEDENTES

I. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es la forma más común de malignidad entre niños, adolescentes y adultos jóvenes, se dice que representa casi una cuarta parte de todos los cánceres infantiles. Como sabemos la leucemia aguda linfoblástica es un cáncer que se produce debido a la producción excesiva de linfoblastos mientras que el estado nutricional del estado de salud se genera por el equilibrio entre las necesidades y el aporte de nutrientes.¹⁹

Los casos de leucemia aguda linfoblástica se clasifican en términos generales como LAL-B o LAL-T en función de la inmunofenotipificación; la LAL-B comprende aproximadamente el 85% de los casos, aunque este porcentaje puede diferir según la edad al momento del diagnóstico, la raza o la etnia.²⁰

La clasificación actual de leucemia se basa en el inmunofenotipo, es así que la LAL pre-B se caracteriza principalmente por la expresión de inmunoglobulinas citoplasmáticas y marcadores como CD79a, CD19, HLA-DR y CD10; la LAL de células B por expresión de inmunoglobulinas de superficie y cadenas pesadas; finalmente, la LAL de células T se caracteriza por la expresión de CD3 citoplasmático, CD7, CD5 o CD2.²¹

Además, existe un subgrupo de LLA denominada pre-B transicional, que se caracteriza por la expresión citoplasmática de cadenas pesadas en las inmunoglobulinas y una débil expresión de estas cadenas en superficie, sin presencia de cadenas ligeras. Un pequeño grupo (<5%) de casos de LLA son de linaje ambiguo, es decir, expresan marcadores linfoides y mieloides (bifenotípica) o presentan dos poblaciones celulares (bilineal).²²

II. EPIDEMIOLOGÍA Y ESTADÍSTICA.

Anualmente se diagnostican de 2,600 a 3,120 casos de cáncer en menores de 18 años, siendo el primer lugar como causa de mortalidad en niños de 5 a 14 años de edad. Se ha reportado que el 25% de estos casos de cáncer se deben a leucemia aguda linfoblástica.²³

La leucemia aguda linfoblástica se diagnostica con más frecuencia en los niños que en las niñas, con una proporción de aproximadamente 1,3: 1. Con una incidencia anual que difiere notablemente según la raza y el grupo étnico; con 40,9 casos por millón en la población hispana, 35,6 casos por millón en la población blanca y 14,8 casos por millón en la población negra.²⁴

III. FISIOPATOLOGÍA.

En cuanto a la fisiopatología de la leucemia, ésta es consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación. ⁽¹⁾

En el caso de la LAL, estos eventos se producen durante el desarrollo de la estirpe linfoide. Estos precursores linfoides presentan una alta tasa de proliferación y de reordenamiento genéticos; características que favorecen la aparición de mutaciones espontáneas y de otras alteraciones citogenéticas que facilitan la transformación maligna. En más del 75% de las LAL de pacientes pediátricos, se pueden detectar anomalías genéticas primarias. ⁽²⁾

Existe una estrecha asociación de las LAL y algunas translocaciones cromosómicas, así mismo es importante mencionar que la frecuencia de leucemia aguda es mayor en los familiares de pacientes con leucemia aguda y determinadas enfermedades genéticas cursan con mayor incidencia de leucemia aguda, tales como síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, neurofibromatosis, Schwachman, Bloom, Fanconi. ⁽³⁾

Entre los factores medioambientales que pueden facilitar el desarrollo de leucemia, destaca la exposición a las radiaciones ionizantes. Por ejemplo, el aumento de incidencia de leucemia entre los supervivientes de Hiroshima y Nagasaki se relacionó con la proximidad a la explosión. Se cree que el 1% de las leucemias en el adulto son secundarias a las pruebas radiológicas realizadas durante su vida. ⁽⁴⁾

En la actualidad, más del 85% de los niños con LAL se curan de su enfermedad en los países más desarrollados. La tendencia actual es realizar un tratamiento adaptado al riesgo de cada paciente recientemente diagnosticado de LAL; es decir, se administran un tratamiento más intensivo al paciente que tiene mayor riesgo de recaída al diagnóstico. ⁽⁵⁾

IV. DIAGNÓSTICO.

Se debe clasificar a los pacientes en grupos de riesgo: **Bajo riesgo:** LAL de estirpe celular B, edad entre 1 y 9 años, recuento leucocitario inicial menor de $50 \times 10^9/L$ y presentar la fusión TEL-AML1 y/o hiperdiploidia (trisomías 4, 10 y/o 17). **Riesgo estándar:** las mismas características que el grupo de bajo riesgo, pero sin presentar las alteraciones citogenéticas (fusión TEL-AML1 o trisomías). **Alto riesgo:** resto de los pacientes con LAL de estirpe B y pacientes con LAL de estirpe T. **Pacientes de muy alto riesgo:** este grupo lo constituyen un reducido número de pacientes,

constituido principalmente por los enfermos que no tienen una buena respuesta a la quimioterapia inicial, no alcanzando la remisión completa tras la inducción o manteniendo cifras de enfermedad mínima residual elevadas durante el tratamiento.

V. TRATAMIENTO.

Como ya se mencionó, el tratamiento incluye 3 fases; la inducción tiene como objetivo erradicar más del 99% de las células leucémicas iniciales y restaurar una hematopoyesis normal y un buen estado de salud. Un paciente está en remisión completa, cuando no existe evidencia de leucemia ni en su exploración física ni en el examen de sangre periférica ni de médula ósea, que debe tener una celularidad normal, con menos del 5% de blastos. La remisión completa incluye también la ausencia de afectación del SNC o de afectación extra medular.

La fase de intensificación consiste en la administración de un tratamiento intensivo inmediatamente tras finalizar la inducción. Su objetivo es erradicar las células leucémicas residuales que han sido resistentes al tratamiento de inducción, con lo que se puede disminuir el riesgo de recaída. En cuanto a la fase de mantenimiento se requiere manejo por periodos prolongados, con revaloraciones constantes para la detección de recaídas.

En cuanto a la mortalidad asociada a leucemia aguda linfoblástica, México tiene una de las tasas más altas del mundo. A pesar de utilizar los mismos esquemas de quimioterapia que se utilizan en los países desarrollados, la mortalidad ha ido aumentando en los últimos años principalmente en las primeras etapas del tratamiento, se ha reportado de 15% durante la etapa de inducción.

La mortalidad durante la fase de inducción de remisión en los países desarrollados es de aproximadamente 1 a 2%. En los países en desarrollo, la mortalidad durante esta etapa de tratamiento es mucho más alta, como se ha informado en Honduras (20,8%), Brasil (14,9%) e India (17%). Siendo el estado nutricional un factor que podría influir en el pronóstico de la leucemia aguda linfoblástica.

Se ha encontrado que la probabilidad de morir durante la fase inicial del tratamiento es 2,6 veces menor (IC 95%: 0,55-11,89) en los niños con estado de nutrición normal con leucemia aguda linfoblástica que en los niños desnutridos. Es por esto que en pacientes con bajo peso la nutrición necesita una atención especial para mejorar los resultados de la terapia.

Durante el mismo periodo de tiempo en que ha aumentado la leucemia aguda linfoblástica, se ha observado un aumento simultáneo de la prevalencia de la obesidad. En promedio, los pacientes con LAL aumentan de peso rápidamente durante los primeros 30 días de terapia, lo que se correlaciona con dosis altas de esteroides administradas durante la terapia de inducción de la remisión.

Existe una creciente evidencia de cánceres en la edad adulta que asocian múltiples características del huésped y exposiciones en el estilo de vida con el riesgo de cáncer. La obesidad se ha relacionado fuertemente a 13 cánceres de la edad adulta y está potencialmente asociada con otros, incluidas las neoplasias malignas hematológicas.»

En la leucemia aguda linfoblástica en edad pediátrica, la asociación entre el peso corporal en el momento del diagnóstico y el resultado es aún controvertida. En un estudio del Children's Oncology Group, los niños que tenían 10 años o más en el momento del diagnóstico y se clasificaron como obesos debido a un índice de masa corporal (IMC) en el percentil 95 o superior tuvieron una tasa de recaída significativamente más alta y una peor supervivencia libre de eventos.»

Como se mencionó anteriormente la relación del estado nutricional al diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica en niños y su relación con el riesgo para desarrollo de complicaciones es controvertida, por una parte hay estudios que reportan que un IMC alto, y especialmente la obesidad en el momento del diagnóstico, es un factor pronóstico adverso independiente para la recaída en niños mayores con LAL.»

A su vez, la desnutrición también es un factor pronóstico perjudicial en los niños con LAL de riesgo estándar. Los resultados terapéuticos en pacientes con desnutrición son peores que los pacientes que están lo suficientemente nutridos, es decir, son más propensos a la infección y menos capaces de tolerar el tratamiento dado. »

Se ha reportado que la obesidad antes del tratamiento está asociada con la leucemia aguda linfoblástica de células B de AR entre los hombres y los hispanos, así como con la afectación del SNC, particularmente en adolescentes, lo que sugiere una fisiología común entre la obesidad y la leucemogénesis. Se ha teorizado que la inflamación juega un papel en la vinculación de la obesidad y la oncogénesis en una variedad de cánceres, ya que altera la liberación de adipocinas, la expresión de citocinas, la resistencia a la insulina y da como resultado otras adaptaciones metabólicas adversas. »

La inflamación asociada a la obesidad da como resultado la remodelación tisular y aumenta los ácidos grasos libres que conducen a un aumento del estrés oxidativo y al reclutamiento de macrófagos proinflamatorios y al aumento de citocinas inflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF-alfa. Es así, que la IL-6 juega un papel en la proliferación y diferenciación de las células B, lo que puede afectar la leucemogénesis del linaje B. »

Se ha demostrado en un estudio de Mogensen et al, que el 99% de los niños tenían dislipidemia en el momento del diagnóstico de LLA, con anomalías en al menos un tipo de lípidos, muy dominadas por niveles de HDL disminuidos e hipertrigliceridemia y en menor medida por niveles alterados de CT y LDL, lo cual puede ser causado por el catabolismo inducido por cáncer.»

De igual forma hay estudios que sugieren que la presencia de sobrepeso u obesidad en el momento del diagnóstico era un factor pronóstico independiente de la supervivencia libre de enfermedad a 5 años en niños con leucemia aguda linfoblástica, tratados con un protocolo BFM modificado. Curiosamente, este impacto pronóstico ocurrió en aquellos pacientes que reciben quimioterapia más intensiva.¹¹⁷

Un estudio mexicano mostró que durante la vigilancia temprana, la adiposidad, el índice HOMA-IR (Evaluación del modelo homeostático de resistencia a la insulina [$\text{HOMA-IR} = (\text{insulina en ayunas } (\mu\text{U} / \text{ml}) * \text{glucosa en ayunas (mmol} / \text{L)} / 22.5)$]), la concentración de leptina y la relación leptina / adiponectina están fuertemente asociados con el desarrollo de síndrome metabólico en los niños que sobreviven al linfoma y la LAL. Por el contrario, la concentración de adiponectina parece tener un efecto protector sobre el desarrollo de este síndrome.¹¹⁸

En el estudio de Núñez-Enríquez et al, de 2019, en un grupo de 1,070 niños mexicanos con leucemia aguda linfoblástica las tasas más bajas de supervivencia libre de enfermedad durante el tiempo de seguimiento (24 meses) se observaron en niños con obesidad (73%), en contraste con el peso normal (81%; $p = 0,07$) y el sobrepeso (80%; $p = 0,20$), de igual forma se observó una menor supervivencia global hasta los primeros 24 meses en los niños del grupo de obesidad (68%), mientras que los pacientes con sobrepeso tuvieron una supervivencia global ligeramente mayor (75%), pero no tanto como los pacientes con peso normal (81%).¹¹⁹

Así mismo, los resultados de Levy et al, muestran que ser obeso al final del tratamiento de LAL se asoció significativamente con la presencia de obesidad en la entrevista 1 año después del final del tratamiento (RR: 2,17, IC del 95%: 1,47–3,21) y síndrome metabólico.¹²⁰

Por otro lado, den Hoed et al mostraron que los pacientes con bajo peso tenían un riesgo casi dos veces mayor de recaída en comparación con aquellos que no tenían bajo peso. De los pacientes con LAL que murieron, todos los sujetos que tenían bajo peso murieron de leucemia, mientras que los pacientes que tenían un peso normal o tenían sobrepeso murieron de infección ($n = 20$), toxicidad ($n = 6$), leucemia ($n = 79$) u otras causas.¹²¹

A pesar de lo anterior hay estudios como el de Hijiya que muestran que el IMC en el momento del diagnóstico no se asoció con la tasa de remisión completa, el aclaramiento del fármaco o el riesgo de toxicidad durante la inducción.¹²²

Se han descrito varias complicaciones asociadas a la terapia de LAL en pacientes obesos, tales como las alteraciones de la composición corporal y la salud ósea, que aunado a otros factores limita la esperanza de vida.¹²³

Meenan et al, muestran que los pacientes obesos tenían más probabilidades de requerir tratamiento para la hipertensión, insulina para la hiperglucemia, infección que requirió ingreso y admisiones por fiebre y neutropenia. Un mayor porcentaje de pacientes obesos tuvo ingresos en la UCIP, sepsis y trombosis pero estos no fueron estadísticamente significativos. ^[10]

De igual forma, Prasca et al. muestra que la prevalencia de tromboembolia venosa sintomática en pacientes obesos fue más del doble que en pacientes eutróficos (6%) o con sobrepeso (7%) en el momento del diagnóstico. La inducción siguió siendo la fase de mayor riesgo para la primera tromboembolia venosa asociada a la obesidad, con 75% de tromboembolia venosa sintomática en este grupo durante el primer mes. ^[11]

Se ha reconocido que el tipo de tratamiento también tiene un papel sumamente importante, tal es el caso de Lupo et al. quienes mencionan que la obesidad inducida por radiación puede involucrar diferentes mecanismos moleculares en comparación con la obesidad en los sobrevivientes que reciben quimioterapia solamente. Es posible que las endocrinopatías relacionadas con la radioterapia craneal, sean en parte responsables del riesgo elevado de obesidad observado entre los supervivientes irradiados, así como de las diferencias en los perfiles epigenéticos. ^[12]

Brown et al, en 2017 describieron que la exposición a altas dosis de radiación craneal puede alterar las vías de señalización hormonal implicadas en la saciedad, el crecimiento y la homeostasis metabólica. La deficiencia de la hormona del crecimiento y el aumento de los niveles séricos de leptina después de la radioterapia craneal se han relacionado con la obesidad entre los supervivientes de cáncer infantil. ^[13]

Como se mencionaba, hay diferencias en cuanto al manejo de los pacientes, se ha visto que el tratamiento con dexametasona aumentó significativamente los niveles séricos en ayuno de HDL, LDL, colesterol total, triglicéridos, glucosa e insulina. Además, aumentó la resistencia a la insulina del 8% al 85% en 50 niños de 3 a 16 años con LAL y aumentó significativamente la presión arterial diastólica y sistólica. ^[14]

En cuanto a las intervenciones contra el sobrepeso y la obesidad en niños con LAL, Zhang et al. demostraron que el uso de triglicéridos de cadena media durante 46 días después de la quimioterapia redujo la circunferencia de la cintura en comparación con los grupos de control, lo que sugiere que MCT podría inhibir la distribución centripeta del tejido adiposo inducida por los tratamientos con glucocorticoides. Así mismo se cree que la intervención con triglicéridos de cadena media podría ayudar a reducir la pérdida de peso corporal inducida por la quimioterapia, estos aparentemente tiene un efecto estabilizador sobre la fluctuación de adipocinas causadas por quimioterapia. ^[15]

El entorno familiar juega un papel importante en la configuración de los comportamientos alimentarios y de actividad de los niños, y el estilo y las prácticas

de crianza pueden ser particularmente importantes para los niños diagnosticados con cáncer a una edad temprana. Se sabe que, los padres se vuelven más permisivos o indulgentes en la crianza después de que el niño es diagnosticado con cáncer, tienen dificultades para establecer límites apropiados en los comportamientos alimentarios y de actividad del niño, por lo que pueden presentarse alteraciones en el estado nutricional.⁽²⁾

La modificación en los estilos de vida ha demostrado que la "presión para comer" reducida en la práctica de alimentación puede tener el potencial de mejorar los patrones de ingesta dietética de los pacientes pediátricos con LAL a largo plazo.⁽³⁾

Finalmente, es de suma importancia trabajar en la identificación del estado nutricional de la población pediátrica, en este caso con especial énfasis a la población pediátrica oncológica, debido a las posibles complicaciones asociadas al sobrepeso u obesidad. Ya que de esta manera se pueden implementar programas que permitan un mejor control de las complicaciones así como su posible prevención, lo que no solo beneficiaría a los pacientes si no a todo su entorno.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente la leucemia aguda linfoblástica es la neoplasia maligna más común en la población pediátrica, que como se ha reportado suele tener distintas complicaciones, las cuales se han relacionado con el estado nutricional al diagnóstico de la leucemia aguda linfoblástica, por una parte hay estudios que reportan que un IMC alto, y especialmente la obesidad en el momento del diagnóstico, es un factor pronóstico adverso especialmente para la recaída en niños con LAL, por lo que es importante identificar desde el diagnóstico a los niños que pudieran presentar más complicaciones para así evitarlas o darles un manejo más apropiado.

Por lo que se planea hacer una revisión en los expedientes de pacientes diagnosticados desde hace 3 años con LAL del INP, para identificar su estado nutricional al diagnóstico, así como las posibles complicaciones que se pudieran presentar durante el tratamiento, específicamente en la inducción a la remisión que es donde se han reportado más complicaciones o problemas con el tratamiento.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La obesidad y el sobrepeso al diagnóstico se asocian a complicaciones en pacientes con Leucemia aguda linfoblástica?

JUSTIFICACIÓN

Las complicaciones de la leucemia aguda linfoblástica se han relacionado ampliamente al estado nutricional del paciente, se ha identificado que el tener

sobrepeso o incluso obesidad se relaciona a dichas complicaciones. Aunado a esto, es importante mencionar que gran parte de la población mexicana es obesa, incluida la población pediátrica.

Por lo anterior es importante identificar qué complicaciones se asocian a estas alteraciones nutricionales para así implementar aún más políticas de salud que mejoren la calidad de vida no solo de los pacientes oncológicos si no de la población pediátrica en general.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación entre el sobrepeso y la obesidad con complicaciones relacionadas al tratamiento oncológico en pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica, en inducción a la remisión, durante el periodo de 2019 al 2021, en el Instituto Nacional de Pediatría.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la frecuencia de obesidad y sobrepeso de pacientes diagnosticados con leucemia aguda linfoblástica durante el periodo 2019-2021.
2. Estimar la frecuencia de complicaciones que presentan los pacientes con sobrepeso y obesidad diagnosticados con leucemia aguda linfoblástica durante el periodo 2019-2021.
3. Determinar la asociación de complicaciones y estado nutricional (sobrepeso y obesidad) asociadas al tratamiento en fase de inducción a la remisión.
4. Determinar la asociación entre el desarrollo de sobrepeso y obesidad durante el tratamiento con complicaciones asociadas al mismo.

HIPÓTESIS.

La obesidad y el sobrepeso incrementan el número de complicaciones de hipertensión, hiperglucemia y neutropenia febril al término de la fase de inducción a la remisión, en pacientes con leucemia aguda linfoblástica.

MATERIAL Y MÉTODO

a. Clasificación de la investigación (tipo de estudio).

Se propone un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico.

b. Universo de estudio (población a estudiar):

Pacientes que reciben diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica durante el periodo 2019-2021 en el Instituto Nacional de Pediatría.

-Criterios de inclusión.

Pacientes que cuenten con peso y talla del día del diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica y posteriormente de cada cita a la que acudan y que completen su seguimiento durante la primera etapa del tratamiento.

-Criterios de exclusión.

Pacientes que no cuenten con seguimiento de peso y talla o complicaciones durante la primera fase de tratamiento.

Pacientes que por mayoría de edad no concluyan su tratamiento en el Instituto Nacional de Pediatría.

Cuadro de Variables.

Variable.	Definición.	Tipo de variable.	Medición de la variable.
Obesidad.	En menores de 5 años: Peso para la talla con más de tres desviaciones típicas por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS. De 5 a 19 años mayor que dos desviaciones típicas por encima de la mediana	Nominal	1=Si 2=No

	establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS.		
Sobrepeso.	En menores de 5 años: Peso para la estatura con más de dos desviaciones típicas por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS. De 5 a 19 años IMC para la edad con más de una desviación típica por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS.	Nominal.	1=Si 2=No
Eutrófico.	Peso adecuado para talla y edad acorde a IMC.	Nominal	1=Si 2=No
Desnutrición.	Peso por debajo de los percentiles 3 o 5 para la edad, en más de una ocasión.	Nominal	1=Si 2=No
Peso	Es la medida de la masa corporal.	Continua.	Kilogramos
Talla	Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza	Continua.	Centímetros
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta la actualidad.	Numérica continua.	Años
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y a la mujer	Cualitativa.	1=Mujer 2=Hombre
Pancreatitis	Inflamación aguda del páncreas causada por la activación, liberación intersticial y autodigestión del páncreas por sus propias enzimas, pudiendo verse	Nominal	1=Si 2=No

	implicados tejidos circundantes y órganos a distancia.		
Hipertensión	Valores de PA sistólica y/o diastólica (PAS y/o PAD) se encuentran de forma repetida, en tres o más ocasiones separadas, igual o por encima del percentil 95 específico para la edad, el sexo y la talla	Nominal	1=Si 2=No
Neutropenia	Neutropenia es el recuento de neutrófilos <500/mm, o <1.000/mm que se prevea que vaya a bajar de 500.	Nominal	1=Si 2=No
Fiebre	Aumento temporal en la temperatura corporal $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Nominal	1=Si 2=No
Hiperglucemia	Aumento en valores de glucemia >126 mg/dl	Nominal	1=Si 2=No
Tromboembolismo	Oclusión de un vaso sanguíneo por un trombo.	Nominal	1=Si 2=No

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Con base en los datos de la publicación de Zawitrowska J te. al, donde se muestra que el 19% de los sujetos de la población de referencia (es decir, los no obesos) tienen el factor de interés (complicaciones) y el 49% de la población de interés tiene complicaciones, y estimando el tamaño muestral con la fórmula para comparar proporciones de dos muestras independientes, incluyendo el ajuste para la corrección de continuidad, el estudio requeriría un tamaño de muestra de: 42 casos para cada grupo, entre obesos y no obesos, es decir, un tamaño de muestra total de 84, asumiendo tamaños de grupo iguales.

Para alcanzar una potencia del 80% en la detección de la diferencia de proporciones de 0,30 entre los dos grupos (grupo de prueba - grupo de referencia) con un valor p de dos caras de 0,05.

En otras palabras, si se selecciona una muestra aleatoria de 42 personas de cada población y se determina que el 19% y el 49% de los sujetos de los dos grupos tienen el factor de interés, se tendría una potencia del 80% para declarar que los

dos grupos tienen proporciones significativamente diferentes a un nivel de significación del 5%.

Se utilizó los valores de entrada de una potencia del 80%, un nivel de significación de dos lados del 5% y tamaños de grupo iguales para el cálculo del tamaño de la muestra y ajustó el tamaño de la muestra para la continuidad.

Con base en esto y considerando que en el periodo del estudio la población elegible es suficientemente, se considerará una muestra total de 100 casos, 50 por cada grupo, es decir 50 casos con obesidad y 50 sin obesidad.

Dichos cálculos se basan en la fórmula que Marrugat y colaboradores proponen la cual es: $nc=ne=Z\alpha^2*P*Q+Z\beta^2*Pc*Qc+Pe*Qe^2(Pe-Pc)^2$, donde P es la proporción media de la proporción de eventos de interés del grupo control (c) y en el grupo en tratamiento (e), $Qc=1-P$, Pc es la proporción de eventos de interés en el grupo control, $Qc=1-Pc$, Pe , es la proporción de eventos de interés en el grupo expuesto o en tratamiento, $Qe=1-Pe$, y $(Pe-Pc)$ es la diferencia de las proporciones entre el grupo control y la proporción del grupo de expuestos.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Como plan estadístico, se capturarán los datos provenientes de los expedientes clínicos, en un documento de tipo hoja de cálculo, para posteriormente exportarlos como base de datos y se analizarán en el software SPSS® versión 25.0 para realizar el análisis estadístico. Las variables continuas como peso por ejemplo, se expresarán como el promedio \pm desviación estándar o como medianas e intervalos intercuantiles (percentiles 25 y 75), determinando su significado estadístico mediante una prueba t de Student, tomando aquellos valores $p < 0.05$ como estadísticamente significativos.

Para las variables categóricas como ejemplo, sobrepeso, obesidad, desnutrición, se empleará la prueba Chi-cuadrada o en aquellos casos en que las observaciones sean menores al 20%, se empleará la prueba exacta de Fisher; el valor de significado estadístico será el mismo que para las variables continuas.

RESULTADOS.

Se realizó un análisis descriptivo en el que encontramos a 42 pacientes femeninos y 42 pacientes masculinos, con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica, de entre 2 y 18 años de vida. De los cuales se buscó en los expedientes clínicos, encontrándose peso y talla al inicio del tratamiento, así como peso y talla al final de la inducción a la remisión, en ambos casos se calculó el índice de masa corporal y acorde a percentiles OMS, se clasificó a dichos pacientes acorde a su estado nutricional al diagnóstico y al término de la inducción a la remisión, dicho análisis se muestra en la tabla y gráfica 1.

Tabla 1. Datos demográficos.

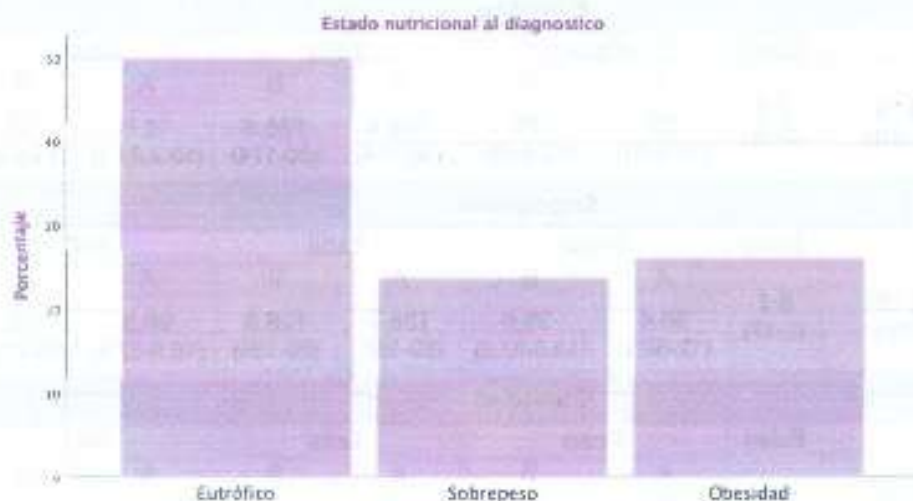
General								
Sexo		Edad	Peso		Talla		IMC	
H:	M:		A	B	A	B	A	B
42 (50%)	42 (50%)	8.8 (2-17)	38 (12-107)	37 (12.5-107)	130.8 (80-177)	131 (80-177)	20 (13.2-34.2)	19 (13.5-34)
Eutrófico								
Sexo		Edad	Peso		Talla		IMC	
H:	M:		A	B	A	B	A	B
24 (57.1%)	18 (42.8%)	7.8 (2-18)	29 (12.5-61)	29 (12.5-60)	125.4 (90-174)	125.8 (90-174)	16.6 (13.2-21.1)	17 (13.5-21)
Sobrepeso								
Sexo		Edad	Peso		Talla		IMC	
H:	M:		A	B	A	B	A	B
8 (40%)	12 (60%)	8.7 (2-17)	36.4 (12-68.1)	35.6 (13.5-67.3)	128.7 (80-168)	128.8 (80-168)	20.3 (16.8-27.8)	20 (16-27.2)
Obesidad								
Sexo		Edad	Peso		Talla		IMC	
H:	M:		A	B	A	B	A	B
10 (45.4%)	12 (54.5%)	10.6 (3-17)	57.4 (16.3-107)	54.2 (15.6-107)	142.9 (92-177)	142.9 (93-177)	25.9 (18.2-34.2)	24.2 (22-28.3)

A=AI diagnóstico. B=AI final de inducción a la remisión.

Gráfica 1: Estado nutricional al diagnóstico.

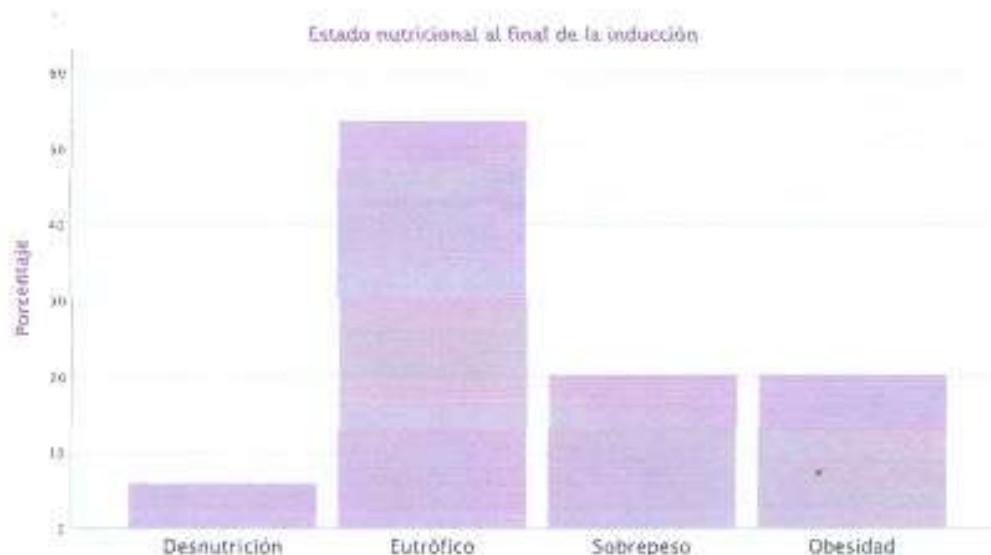
De lo anterior podemos ver que, al diagnóstico, tenemos 42 niños eutróficos, 20 niños con sobrepeso y 22 niños con obesidad.

Por otro lado, al término de la inducción a la remisión, tenemos que 5 pacientes



(6%) llegaron al estado de desnutrición, 45 pacientes (53.6%) se encontraron eutróficos, 17 pacientes (20.2%) se encontraron con sobrepeso y otros 17 pacientes (20.2%) se encontraron con obesidad tal como se muestra en la gráfica número 2.

Gráfica 2: Estado nutricional al final de la inducción.



En cuanto a las complicaciones presentadas durante esta etapa del tratamiento, de manera general sin centrarnos en el estado nutricional, se encontró lo siguiente:

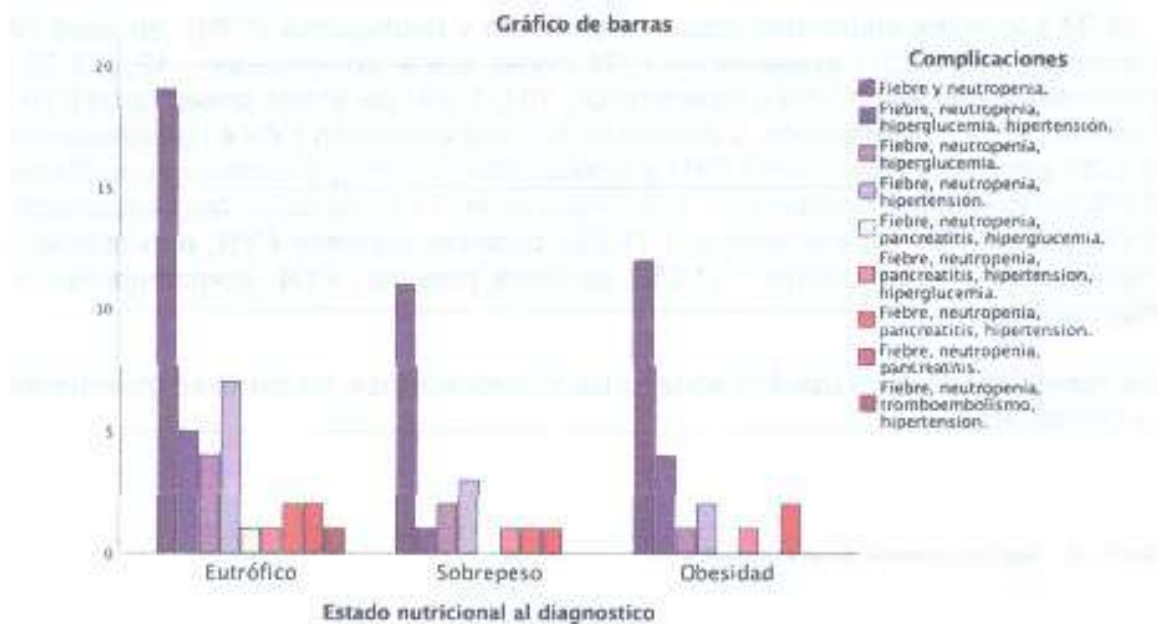
Los 84 pacientes analizados presentaron fiebre y neutropenia (FYN), de esos 84 pacientes, 42 (50%) presentaron FYN como única complicación, 12 (14.3%) pacientes presentaron FYN e hipertensión, 10 (11.9%) pacientes presentaron FYN, hiperglucemia e hipertensión, 7 pacientes (8.3%) presentaron FYN e hiperglucemia, 5 (6%) pacientes presentaron FYN y pancreatitis, 3 (3.6%) pacientes presentaron FYN, pancreatitis e hipertensión, e hiperglucemia, 3 (3.6%) pacientes presentaron FYN, pancreatitis e hipertensión, 1 (1.2%) paciente presentó FYN, pancreatitis e hiperglucemia y por último 1 (1.2%) paciente presentó FYN, tromboembolismo e hipertensión.

De manera general se pueden agrupar las complicaciones, tal como se muestra en la gráfica 3 y 4.

Gráfica 3. Complicaciones de manera general.



Gráfica 4. Estado nutricional al diagnóstico asociado a complicaciones.



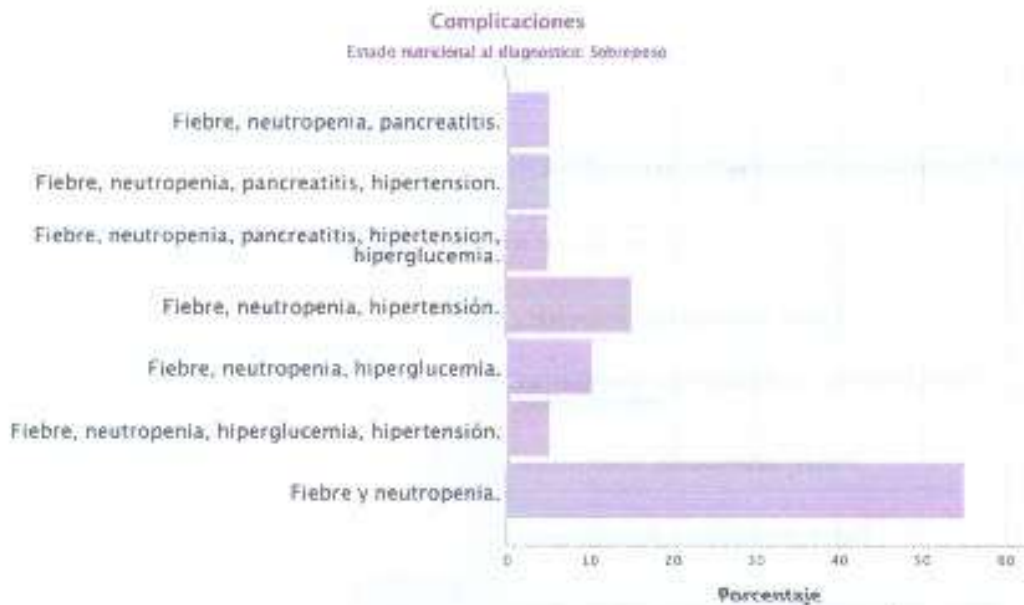
En cuanto al análisis dividido por estado nutricional al diagnóstico, estas fueron las complicaciones presentadas:

Eutróficos: Tal como se muestra en la gráfica 5, de los 42 pacientes eutróficos, 19 (45.2%) pacientes presentaron como únicas complicaciones FYN, 7 (16.7%) pacientes presentaron FYN e hipertensión, 5 (11.9%) pacientes presentaron FYN, hiperglucemia e hipertensión, 4 (9.5%) pacientes presentaron FYN e hiperglucemia, 2 (4.8%) pacientes presentaron FYN, pancreatitis e hipertensión, 2 (4.8%) pacientes presentaron FYN, pancreatitis, 1 (2.4%) paciente presentó FYN, pancreatitis e hiperglucemia, 1 (2.4%) paciente presentó FYN, pancreatitis, hipertensión, e hiperglucemia, 1 (2.4%) paciente presentó FYN, tromboembolismo e hipertensión.

Gráfica 5. Complicaciones en pacientes eutróficos

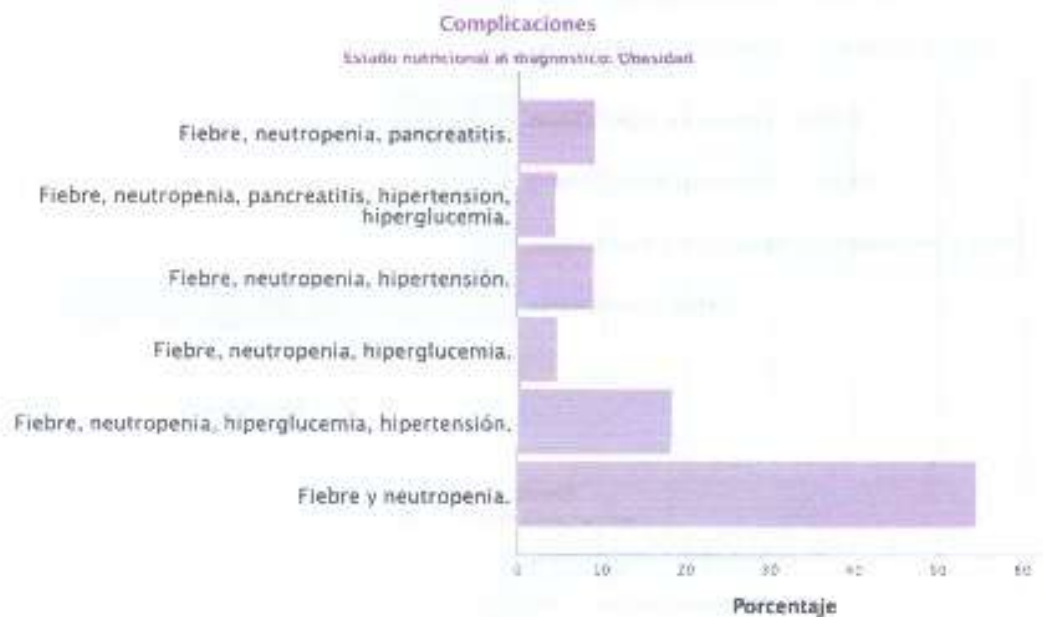
Sobrepeso: Tal como se muestra en la gráfica 6, de un total de 20 pacientes con sobrepeso, 11 (55%) pacientes presentaron con única complicación FYN, 3 (15%) pacientes presentaron FYN e hipertensión, 2 (10%) pacientes presentaron FYN, e hiperglucemia, 1 (5%) paciente presentó FYN, hiperglucemia e hipertensión, 1 (5%) paciente presentó FYN, pancreatitis, hipertensión e hiperglucemia, 1 (5%) paciente presentó FYN, pancreatitis e hipertensión y 1 (5%) paciente presentó FYN y pancreatitis.

Gráfica 5. Complicaciones en pacientes con sobrepeso.



Obesidad: De un total de 22 pacientes con obesidad, encontramos que 12 (54.5%) pacientes tuvieron como única complicación FYN, 4 (18.2%) pacientes presentaron FYN, hiperglucemia e hipertensión, 2 (9.1%) pacientes presentaron FYN e hipertensión, 2 (9.1%) pacientes presentaron FYN y pancreatitis, 1 (4.5%) paciente presentó FYN e hiperglucemia, 1 (4.5%) paciente presentó FYN, pancreatitis hipertensión e hiperglucemia, lo anterior se muestra en la gráfica 7.

Gráfica 7. Complicaciones en pacientes con obesidad.



Tal como se observó en las graficas previas, el 100% de los pacientes presentaron como complicación fiebre y neutropenia, por lo que se analizó cada una del resto de complicaciones de interés, asociadas a estado nutricional al diagnóstico, que se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Complicaciones agregadas a fiebre y neutropenia relacionadas al estado nutricional al diagnóstico.

		Solo fiebre y neutropenia.	Complicaciones agregadas	Total
Estado nutricional al diagnóstico	Eutrófico	19 (45.2%)	23(54.8%)	42 (100%)
	Sobrepeso	11 (55%)	9 (45%)	20 (100%)
	Obesidad	12 (54.5%)	10 (45.5%)	22 (100%)

Como ya se mencionó debido a que el 100% de los pacientes presentaron fiebre y neutropenia como complicación, se analizó el número de complicaciones incluyendo FYN, todo esto en relación al estado nutricional al diagnóstico.

Se realizó el análisis mediante pruebas cruzadas, donde se muestra que de los niños eutróficos, 19 de ellos es decir el 45.2% presentaron 2 complicaciones de las estudiadas, siendo estas fiebre, neutropenia, hiperglucemia, hipertensión, pancreatitis y tromboembolismo, 13 de ellos, el 31% presentaron 3 complicaciones, 9 de ellos, el 21.4%, presentaron 4 complicaciones, 1 paciente, el 2.4% presentó 5 complicaciones.

En cuanto a los niños con sobrepeso al diagnóstico, 11 de ellos, 55% presentaron 2 complicaciones, 6 de ellos, 30% presentaron 3 complicaciones, 2 de ellos presentaron 4 complicaciones y solo 1 de ellos, 5% presentó 5 complicaciones.

De los pacientes que al diagnóstico se encontraban con obesidad, 12 de ellos, 54.6% presentaron 2 complicaciones, 5 de ellos, 22.7% presentaron 3 complicaciones, 4 de ellos, 18.2% presentaron 4 complicaciones y solo 1 de ellos, 4.5%, presentó 5 complicaciones. Todo lo anterior se resume en la tabla 6.

De lo anterior podemos mencionar que en los pacientes estudiados, sin distinción entre estado nutricional al diagnóstico, es más frecuente presentar únicamente dos complicaciones, lo anterior se analizó mediante prueba de Chi-cuadrada, sin encontrarse estadísticamente significativo, se muestra en la gráfica 8 y tabla 3 dicho análisis.

Gráfica 5. Número de complicaciones incluyendo fiebre y neutropenia respecto al estado nutricional al diagnóstico.

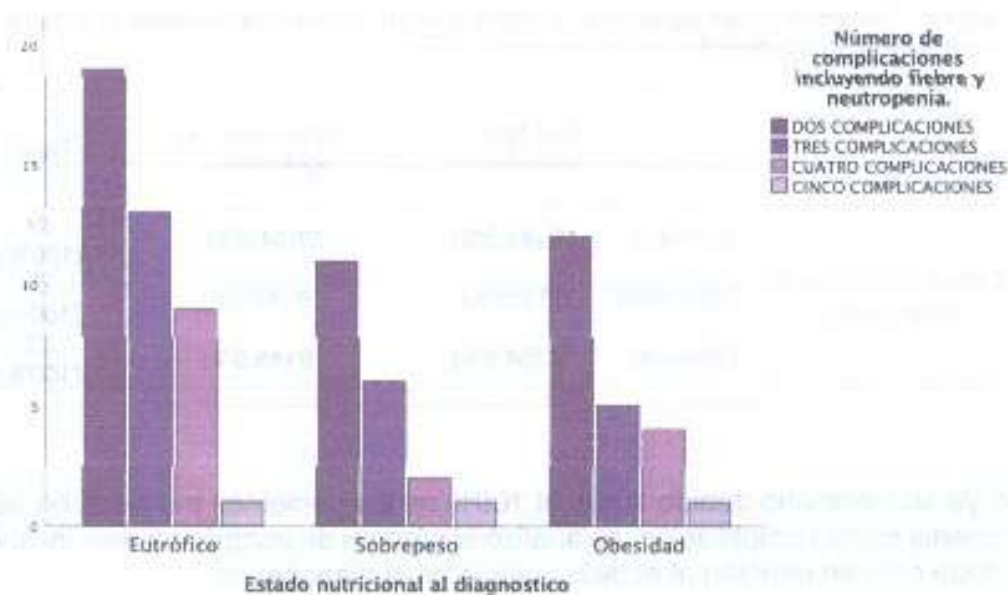


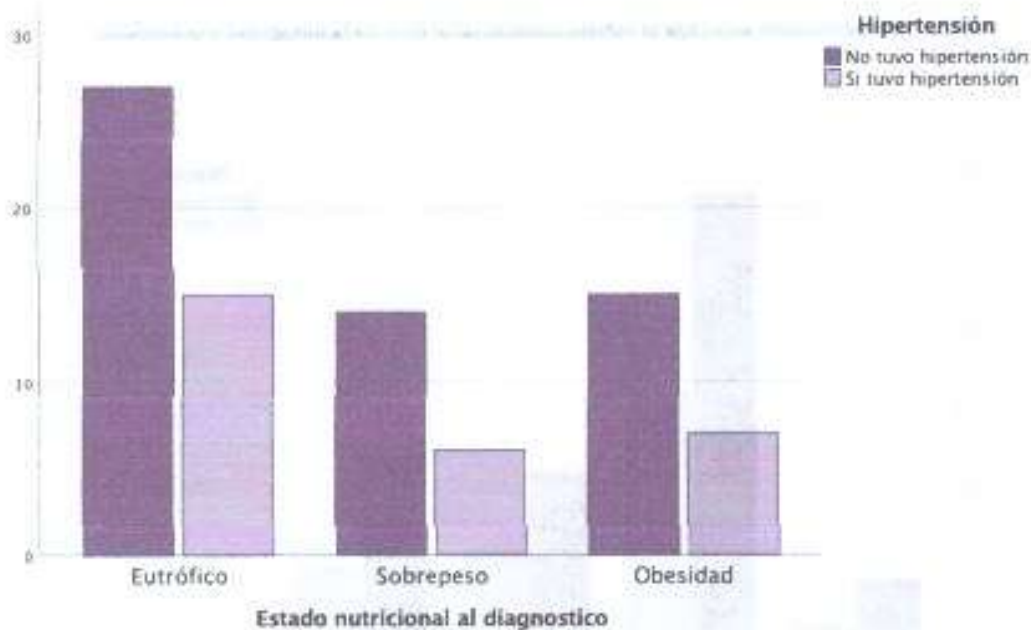
Tabla 3. Prueba de Chi-cuadrada: Complicaciones asociadas a estado nutricional al diagnóstico.

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.074	6	0.913
Prueba exacta de Fisher	2.632		0.892

A continuación se analizará cada una de las complicaciones de interés, relacionándola con el estado nutricional de los pacientes analizados al momento del diagnóstico y con el estado nutricional al final de la inducción a la remisión, ya que se encontraron pacientes que cumplieron deficiencia para desnutrición.

Iniciando con hipertensión, tenemos que de los 42 niños eutróficos al diagnóstico, únicamente 15 de ellos, el 35.7%, presentaron hipertensión, de los pacientes con sobrepeso al diagnóstico, 6 de ellos, el 30% presentaron esta complicación y por último, en cuanto a los pacientes que se presentaron con obesidad al diagnóstico, 7 de ellos, el 31.8% la presentaron, esto se muestra en la gráfica 9.

Gráfica 9. Hipertensión relacionada al estado nutricional al diagnóstico.



Lo anterior se analizó mediante prueba Chi- cuadrada, sin embargo, no se encontró estadísticamente significativa la relación entre hipertensión y el estado nutricional al diagnóstico de los pacientes analizados en este estudio, lo cual se especifica en la tabla 4.

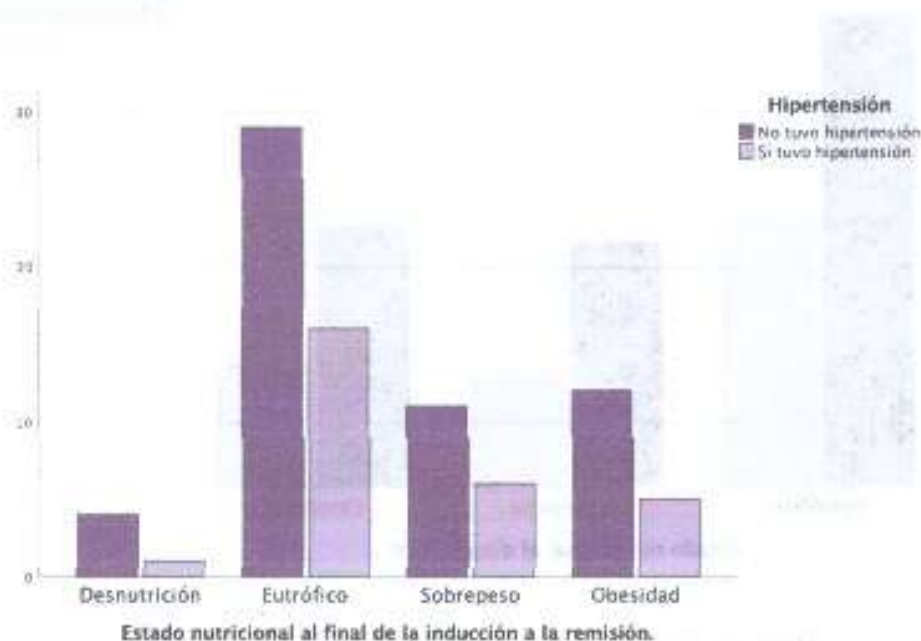
Tabla 4. Pruebas de Chi- cuadrada: Hipertensión asociada al estado nutricional al diagnóstico.

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0.23	2	0.891
Prueba exacta de Fisher	0.248		0.911

A continuación se muestra el comportamiento de la hipertensión como complicación asociada al estado nutricional al final de la inducción a la remisión.

En cuanto a los pacientes con desnutrición, solo 1 de ellos, el 20% cursó con hipertensión. De los pacientes eutróficos, 16, es decir el 35,6%, presentaron hipertensión. De los pacientes con sobrepeso, 6, es decir el 35,3% presentaron dicha complicación y por último de los niños con obesidad al final de la inducción a la remisión, 5 de ellos, el 29,4%, presentaron hipertensión como complicación, lo anterior se resume en la gráfica 10.

Gráfica 10. Hipertensión asociada al estado nutricional al final de la inducción a la remisión.



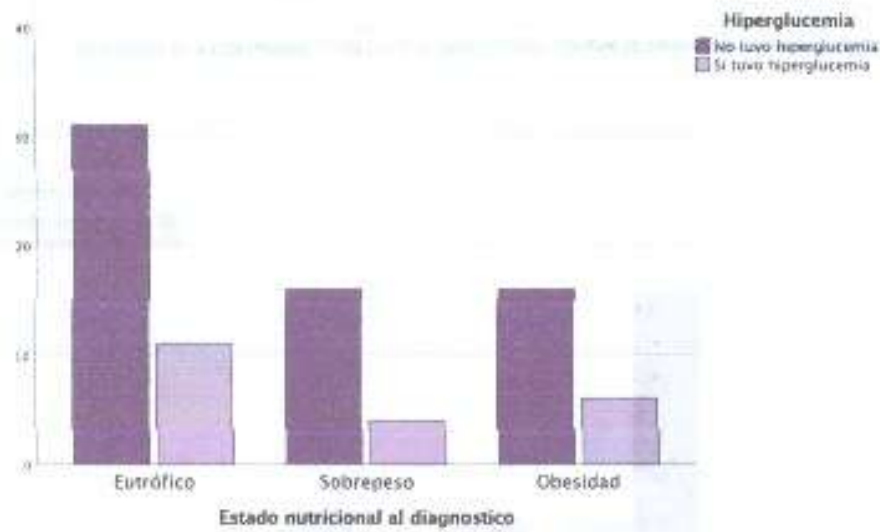
De igual forma la información anterior se analizó mediante Chi-cuadrada, no se encontro estadísticamente significativa la relacion entre hipertensión y el estado nutricional al final de la inducción a la remisión, de los pacientes analizados en este estudio, lo cual se especifica en la tabla 5.

Tabla 5. Pruebas de Chi-cuadrada: Hipertensión asociada al estado nutricional al final de la inducción a la remisión.

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0.647	3	0.886
Prueba exacta de Fisher	0.593		0.931

La siguiente complicación a analizar es la hiperglucemia, en primera instancia se analizó mediante tablas, donde podemos observar que de los 42 pacientes eutróficos al diagnóstico, 11 de ellos, es decir el 26.2% presentó hiperglucemia, en cuanto a los pacientes con sobrepeso, 4 de ellos, el 20%, presentó esta complicación y por ultimo de los pacientes con obesidad, 6 de ellos, el 27.3% presentó hipertensión. Se muestran dichos resultados en la gráfica 11.

Gráfica 11. Hiperglucemia relacionada al estado nutricional al diagnóstico.



Se analizó mediante Chi-cuadrada, sin embargo no se encontró estadísticamente significativa una asociación entre la presencia de hiperglucemia como complicación y el estado nutricional al diagnóstico de los pacientes evaluados, se muestra en la tabla 6 dicho análisis.

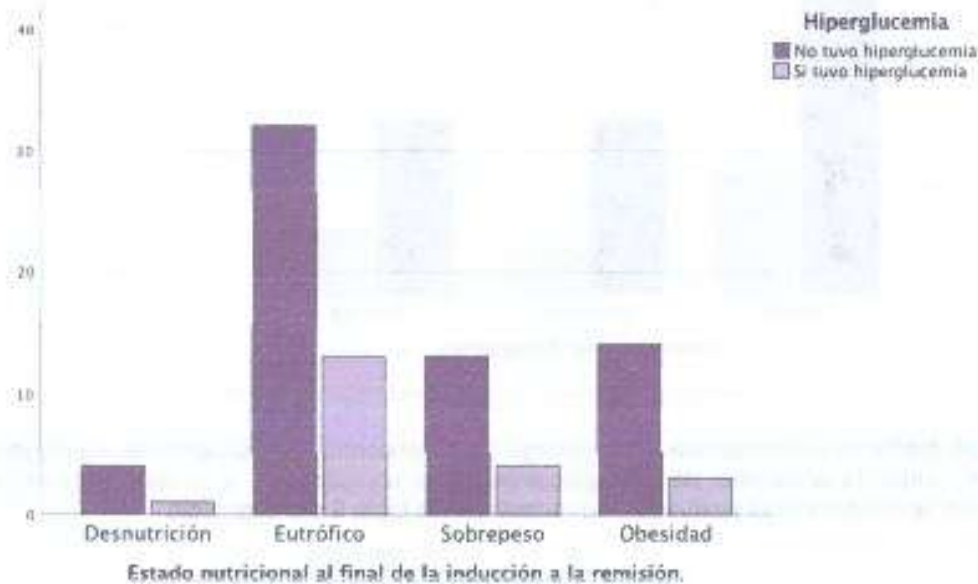
Tabla 6. Pruebas de Chi-cuadrada:
Hiperglucemia asociada al estado nutricional al diagnóstico.

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0.359	2	0.836
Prueba exacta de Fisher	0.381		0.895

A continuación se analizará la asociación de hiperglucemia como complicación, asociada al estado nutricional al final de la inducción a la remisión. Se realizó una tabla cruzada donde tenemos que de los niños que presentaron desnutrición al final de la inducción a la remisión, solo 1 de ellos, el 20% presentó hiperglucemia, de los niños eutróficos, tenemos que 13 de ellos, el 28.9% presentaron esta complicación, de los niños con sobrepeso, 4 de ellos, el 23.5% presentaron hiperglucemia y

finalmente de los pacientes con obesidad 3 de ellos, el 17.6%, presentaron hiperglucemia. Dicha información se muestra en la gráfica 12.

Gráfica 12. Hiperglucemia relacionada al estado nutricional al final de la inducción a la remisión.



Se realizó un análisis mediante prueba de Chi- cuadrada, sin embargo no se encontró estadísticamente significativa una relación entre hiperglucemia y el estado nutricional al final de la inducción a la remisión, lo cual se muestra en la tabla 7.

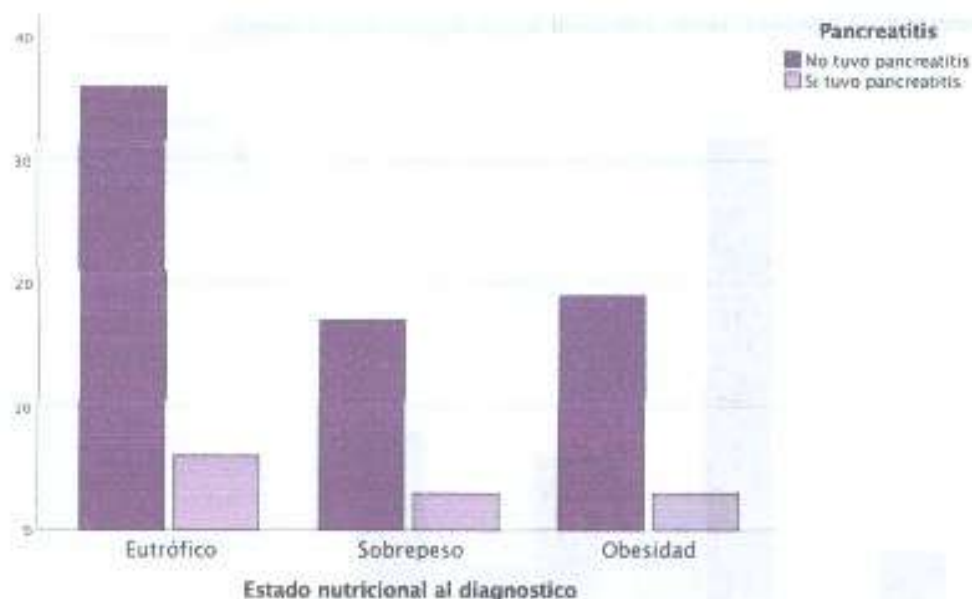
Tabla 7. Pruebas de Chi- cuadrada: Hiperglucemia asociada al estado nutricional al final de la inducción a la remisión.

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0.939	3	0.816
Prueba exacta de Fisher	0.885		0.874

La siguiente complicación a analizar es la pancreatitis, la cual se evaluó mediante una tabla cruzada, se muestra que: de los 42 niños, solamente 6 de ellos, el 14.3% presentaron dicha complicación, de los pacientes con sobrepeso, solo 3 de ellos,

15%, presentaron pancreatitis, en cuanto a los pacientes con obesidad 3 de ellos, el 13.6% presentaron pancreatitis, lo anterior se muestra en la grafica 13.

Gráfica 13. Pancreatitis relacionada al estado nutricional al diagnóstico.



Se realizó el analisis mediante la prueba de Chi- cuadrado, en la cual no se encontro estadisticamente significativa la asociacion entre la presencia de pancreatitis relacionada al estado nutricional al diagnóstico, lo cual se muestra en la tabla 8.

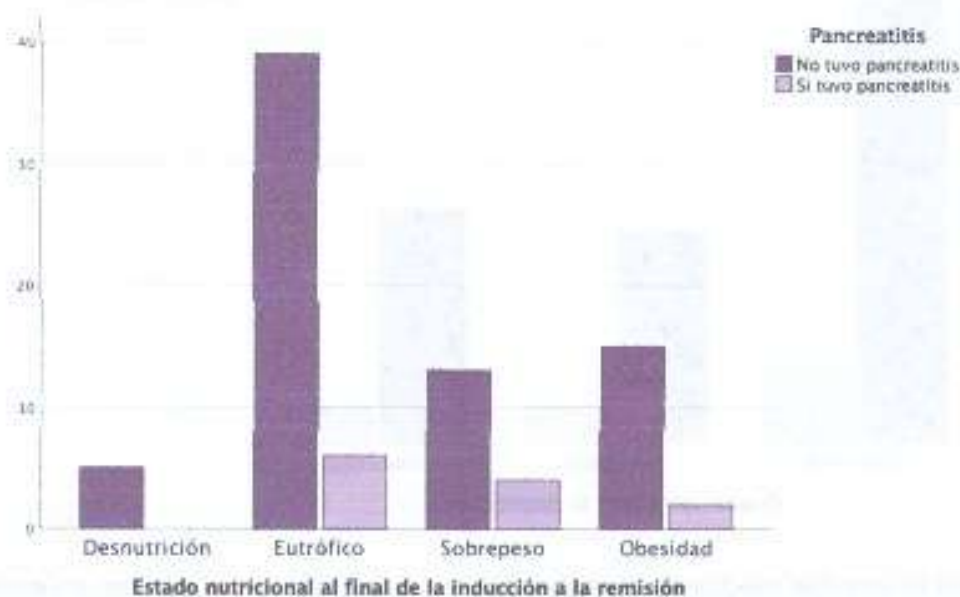
Tabla 8. Pruebas de Chi- cuadrada: Pancreatitis asociada al estado nutricional al diagnóstico.

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0.016	2	0.992
Prueba exacta de Fisher	0.145		1.000

A continuación se analiza la pancreatitis como complicación asociada al estado nutricional al final de la inducción a la remisión.

Se encuentra lo siguiente: De los 5 niños que se encontraron con desnutrición al final de la inducción a la remisión, ninguno presentó pancreatitis, en cuanto a los niños eutróficos, solo 6 de ellos, el 13.3% presentó pancreatitis, de los pacientes con sobrepeso, 4 de ellos, el 23.5% presentaron pancreatitis, finalmente en los niños con obesidad, se encontró que 2 de ellos, el 11.8% presentaron esta complicación, lo anterior se explica en la gráfica 14.

Gráfica 14. Pancreatitis relacionada al estado nutricional final de la inducción a la remisión.



Dichos resultados, se analizaron mediante prueba de Chi-cuadrada, no se encontró una asociación estadísticamente significativa, entre la pancreatitis como complicación y el estado nutricional al final de la inducción a la remisión, esto se muestra en la tabla 9.

Tabla 9. Pruebas de Chi- cuadrada: Pancreatitis asociada al estado nutricional al final de la inducción a la remisión.

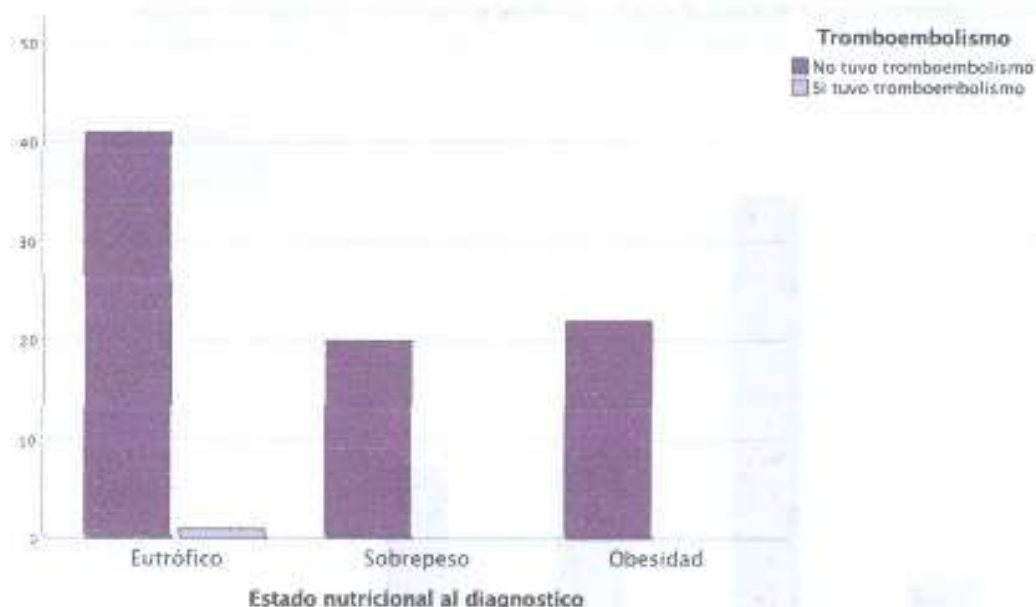
Valor	df	Significación asintótica (bilateral)

Chi-cuadrado de Pearson 2.141* 3 0.544

Prueba exacta de Fisher 1.651 0.726

Finalmente se analizó mediante tabla cruzada la relación entre el tromboembolismo y el estado nutricional al diagnóstico, se encontró lo siguiente, de los 42 niños eutróficos, solo uno de ellos, el 2.4% presentó esta complicación. El resto de los pacientes tanto aquellos con sobrepeso y obesidad, no presentaron dicha complicación, esto se muestra en la gráfica 15.

Gráfica 15. Tromboembolismo asociado al estado nutricional al diagnóstico.



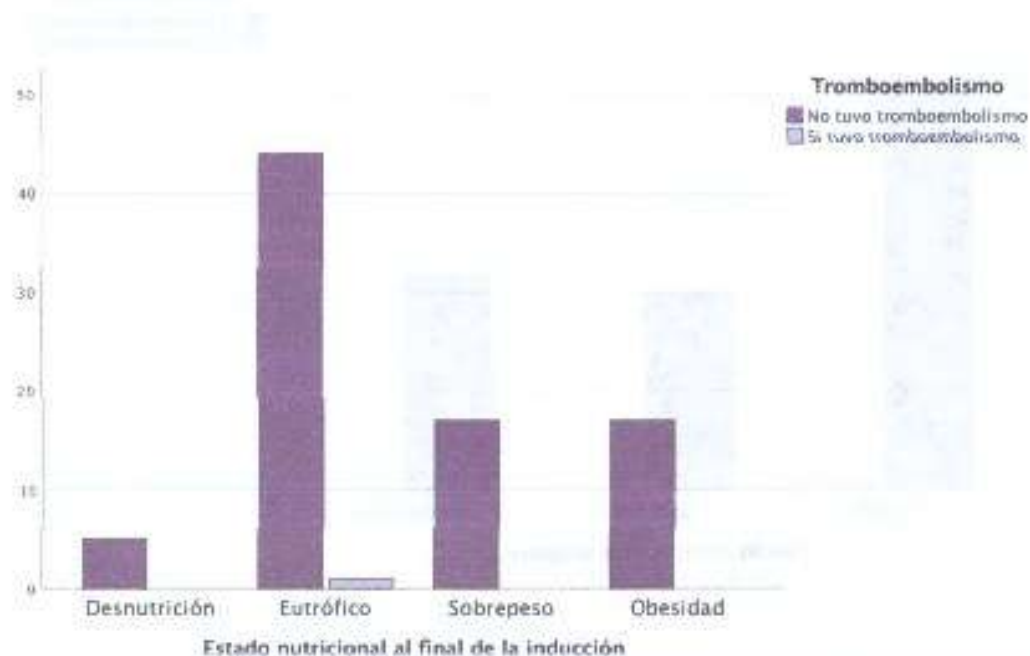
Los resultados anteriores se analizaron mediante la prueba de Chi-cuadrada, no se encontró estadísticamente significativa la relación entre el tromboembolismo como complicación asociada al estado nutricional al diagnóstico, lo cual se muestra en la tabla 10.

Tabla 10. Pruebas de Chi-cuadrada: Tromboembolismo asociado al estado nutricional al diagnóstico.

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.012	2	0.603
Prueba exacta de Fisher	1.202		1.000

En cuanto al análisis de la asociación entre tromboembolismo y el estado nutricional al final de la inducción a la remisión, se realizó mediante tablas cruzadas, se encontró que solo uno de los 45 niños eutróficos, el 2.2% presentaron esta complicación, el resto de los pacientes no presentaron dicha complicación, lo anterior se muestra en la gráfica 16.

Gráfico 16. Tromboembolismo asociado al estado nutricional al final de la inducción a la remisión.



De lo anterior se realizó análisis mediante prueba de Chi-cuadrada, no se encontró estadísticamente significativa la asociación entre tromboembolismo y el estado nutricional al final de la inducción a la remisión, esto se muestra en la tabla 11.

Tabla 11. Pruebas de Chi-cuadrada: Tromboembolismo asociado al estado nutricional al final de la inducción a la remisión.

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0.877	3	0.831
Prueba exacta de Fisher	2.411		1.000

Se realizó análisis inferencial con pruebas de T. Encontramos asociación estadísticamente significativa en las comparaciones entre edad, talla al diagnóstico, peso al diagnóstico, peso al final de la inducción a la remisión y FYN y otras complicaciones, hiperglucemia y pancreatitis. La compilación de resultados se muestra en la tabla 12.

Tabla 12. Complicaciones con asociaciones estadísticamente significativas.

Fiebre y neutropenia			
		Solo FYN	FYN y agregados
Edad	p=0.049	7.83 años (DE 4.47)	9.79 años (DE 4.48)
Talla al diagnóstico	p=0.046	125.23 cm (DE 25.56)	136.45 cm (DE 25.25)
Hiperglucemia			
		Si	No
Edad	p=.004	11.24 años (DE 4.53)	de 8 años (DE 4.22)
Peso al diagnóstico	p=.017	48.32 kilos (DE 25.03)	34.51 kilos, (DE 21.55)
Talla al diagnóstico	p=.016	142.52 cm (DE 26.21)	126.95 cm (DE 24.75)
Peso al final de la inducción	p=.022	46.05 kilos, (DE 23.23)	33.88 kilos, (DE 19.88)
Pancreatitis			
		Si	No
Edad	p=.018	11.17 años (DE 3.157)	8.42 años, (DE 4.65)
Talla al diagnóstico	p=.043	142.33 cm (DE 18.54)	128.93 cm (DE 26.52)

En cuanto a fiebre y neutropenia, 42 pacientes presentaron solo estas complicaciones y los otros 42 pacientes presentaron otras complicaciones además de estas dos mencionadas. La asociación resultó estadísticamente significativa entre edad (p=.049) y talla al diagnóstico (p=.046).

Para la edad, encontramos una media de 7.83 años (DE 4.47) en el grupo que solo presentó fiebre y neutropenia, que es menor a la media de 9.79 años (DE 4.48) encontrada en los niños que presentaron otras complicaciones, además de FYN (d de Cohen= .438, es decir un tamaño del efecto pequeño).

Para la talla al diagnóstico tenemos una media de 125.23 centímetros (DE 25.56) en el grupo que presentó solo presentó FYN, que es menor a la media de 136.45 centímetros (DE 25.25) que se encontró en los niños que presentaron otras complicaciones además de FYN (d de Cohen= .442, es decir un tamaño del efecto mediano).

Se encontró que para hiperglucemia, 63 pacientes no presentaron dicha complicación y 12 si la presentaron. La asociación resultó estadísticamente significativa entre edad ($p=.004$), peso al diagnóstico ($p=.017$), talla al diagnóstico ($p=.016$) y peso al final de la inducción a la remisión ($p=.022$).

Para la edad, encontramos una media de 8 años (DE 4.22) en el grupo que no presentó hiperglucemia, que es menor a la media de 11.24 años (DE 4.53) encontrada en los niños que si la presentaron (d de Cohen= .743, es decir un tamaño del efecto mediano). Para el peso al diagnóstico tenemos una media de 34.51 kilos, (DE 21.55) en el grupo que no presentó esta complicación, que es menor a la media de 48.32 kilos (DE 25.03) que se encontró en los niños que si tuvieron hiperglucemia (d de Cohen= .615, es decir un tamaño del efecto mediano).

En cuanto a la talla al diagnóstico tenemos una media de 126.95 centímetros, (DE 24.75) en el grupo que no presentó hiperglucemia, que es menor a la media de 142.52 centímetros (DE 26.21) encontrada en los niños que si presentaron hiperglucemia (d de Cohen= .62, es decir un tamaño del efecto mediano).

Para el peso al final de la inducción, tenemos una media de 33.88 kilos, (DE 19.88) en el grupo que no presentó esta complicación, que es menor a la media de 46.05 kilos, (DE 23.23) encontrada en los niños que si la presentaron (d de Cohen= .586, es decir un tamaño del efecto mediano).

Finalmente se analizó el caso de la pancreatitis, donde 12 niños la presentaron y 72 niños no. La asociación resultó estadísticamente significativa entre la edad ($p=.018$) y la talla al diagnóstico ($p=.043$).

Para la edad, tenemos una media de 8.42 años, (DE 4.65) en el grupo que no presentó pancreatitis, que es menor a la media de 11.17 años (DE 3.157) encontrada en los niños que si la presentaron (d de Cohen= .614, es decir un tamaño del efecto mediano).

En cuanto a la talla al diagnóstico, encontramos una media de 128.93 centímetros, (DE 26.52) en el grupo que no presentó pancreatitis que es menor a la media de 142.33 centímetros (DE 18.54) encontrada en los niños que si la presentaron (d de Cohen= .524, es decir un tamaño del efecto mediano).

Con base en estos resultados, analizamos todas las variables referentes a las complicaciones de interés con regresión logística, es decir que evaluamos la participación de las potenciales variables independientes en un modelo predictivo para la presencia de otras complicaciones, además de neutropenia y fiebre, en

conjunto y por separado las más importantes que fueron hipertensión, hiperglucemia y pancreatitis, dicho análisis se encuentra en la tabla 13.

De manera significativa, las variables estado nutricional al diagnóstico (con el estrato de obesidad) e IMC al diagnóstico resultaron con un valor predictivo significativo para el desarrollo de otras complicaciones agregadas a fiebre y neutropenia.

De forma independiente, los modelos significativos fueron para hiperglucemia y pancreatitis. Para el caso de hiperglucemia, el modelo predictivo incluyó solamente a la edad. Mientras que para pancreatitis el modelo predictivo consideró la participación significativa del peso al diagnóstico, la talla al diagnóstico, el estado nutricional al diagnóstico (también con el estrato de obesidad) y al IMC al diagnóstico.

En los modelos donde participó la obesidad, que fueron el modelo predictivo para complicaciones agregadas a fiebre y neutropenia y el modelo predictivo de pancreatitis, el OR para obesidad fue elevado, 8.86 (1.50 – 52.48) y 37.99 (1.35 – 1068.39), respectivamente

Tabla 13. Resultados del análisis de regresión logística.

Predictores en el Modelo	B(ES)	OR	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
<i>Agregados Vs. Solo NyF¹</i>				
Estado nutricional al Dx				
Obesidad *	2.18 (0.90)	8.86	1.50	52.48
Sobrepeso	1.09 (0.62)	3.00	0.68	10.25
IMC al Dx **	- .19 (0.72)	0.83	0.72	0.95
Constante *	2.9 (1.22)			
<i>Hiperglucemia[#]</i>				
Edad**	- .17 (.06)	0.85	0.75	0.95
Constante ***	2.72 (.7)			
<i>Pancreatitis^{**}</i>				
Peso al Dx *	0.41 (0.16)	1.51	1.10	2.07
Talla al Dx *	-0.197 (0.08)	0.82	0.70	0.96
Estado nutricional al Dx				
Obesidad *	3.64 (1.7)	37.99	1.35	1068.39
Sobrepeso	1.9 (1.2)	6.66	0.74	60.31
IMC al Dx **	-1.28 (0.44)	0.28	0.12	0.66
Constante **	36.67 (12.7)			

Nota: NyF, Neutropenia y Fiebre; Dx, diagnóstico. ¹R²= .13 (Nagelkerke). ²R²= .14 (Nagelkerke). ³R²= .29 (Nagelkerke). *p< .05; ** p< .01, ***p< .001

DISCUSIÓN.

Durante la vida de los pacientes pediátricos y en este caso especial, durante el tratamiento de la leucemia, la nutrición tiene un papel decisivo en varias medidas de resultados clínicos, como la respuesta a la terapia, los costos del tratamiento y la calidad de vida, por lo que en este estudio se buscó la asociación entre el estado nutricional y las complicaciones presentadas durante este tratamiento.

Al respecto, en la población incluida, el 50% los encontramos eutróficos, el 23.8% en sobrepeso y el 26.1% on obesidad, lo cual concuerda con los datos reportados en la literatura, acerca del aumento de la obesidad en niños y adolescentes, tal como se documenta en el texto, Obesity in pediatric patients with Acute Lymphoblastic Leukemia increases the risk of adverse events during pre-maintenance chemotherapy, (Meenan y al.,2019), en nuestra muestra de igual forma la obesidad fue un factor asociado a la hiperglucemia, además de asociarse a pancreatitis y fiebre y neutropenia.

En los pacientes estudiados, la edad y talla al diagnóstico se vió asociada a la presencia de fiebre y neutropenia; a su vez, tanto la edad, el peso al diagnóstico, la talla al diagnóstico y el peso al final de la inducción a la remisión, se asociaron a la presencia de hiperglucemia. Finalmente la edad y talla al diagnóstico se relacionaron a la presencia de pancreatitis, tal como se muestra en la tabla 13, esto se relaciona con el artículo Correlative Study Between Nutritional Status and Remission Outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Dr. Soetomo General Hospital Surabaya (Athifah y al., 2019) que menciona que el mal estado nutricional es uno de los factores de riesgo que tiene mayor influencia en el pronóstico de la terapia de la LLA.

Sin embargo el resto de complicaciones no fueron estadísticamente significativas en relación al estado nutricional de los pacientes, lo anterior concuerda con lo reportado en la literatura tal como se muestra en el artículo Body mass index does not influence pharmacokinetics or outcome of treatment in children with acute lymphoblastic leukemia, (Hijiya y al., 2006) en el que no se encontraron pruebas de que el IMC anormal afectara negativamente el resultado o la toxicidad del tratamiento y pronóstico en niños con LLA.

En la literatura, no existe la propuesta de un modelo predictivo para el desarrollo de complicaciones en pacientes pediátricos con leucemia

CONCLUSIONES.

Uno de los objetivos de este trabajo fue determinar la frecuencia de obesidad y sobrepeso de pacientes diagnosticados con leucemia aguda linfoblástica durante el periodo 2019-2021. Encontramos el 50% de casos eutróficos, 23.8% con sobrepeso y 26.1%

Se determinó la asociación de complicaciones y estado nutricional (sobrepeso y obesidad) asociadas al tratamiento en fase de inducción a la remisión. En cuanto a la hipertensión, de los pacientes con sobrepeso, el 35.3% la presentaron y de los niños con obesidad, el 29.4%, presentaron hipertensión como complicación.

En cuanto a la hiperglucemia, de los niños con sobrepeso, el 23.5% presentaron hiperglucemia y de los pacientes con obesidad, el 17.6%, presentaron esta complicación. En lo que respecta a la pancreatitis como complicación, de los pacientes con sobrepeso, el 23.5% la presentaron y en los niños con obesidad, se encontró que el 11.8% presentó esta complicación. Finalmente para tromboembolismo, siendo la complicación menos frecuente, no se presentó en pacientes con sobrepeso y obesidad al final de la inducción a la remisión.

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICAS.

TABLAS:

1. Datos demográficos.
2. Complicaciones agregadas a fiebre y neutropenia relacionadas al estado nutricional al diagnóstico.
3. Prueba de Chi- cuadrada: Complicaciones asociadas a estado nutricional al diagnóstico.
4. Pruebas de Chi- cuadrada: Hipertensión asociada al estado nutricional al diagnóstico.
5. Pruebas de Chi- cuadrada: Hipertensión asociada al estado nutricional al final de la inducción a la remisión.

6. Pruebas de Chi- cuadrada: Hiperglucemia asociada al estado nutricional al diagnóstico.
7. Pruebas de Chi- cuadrada: Hiperglucemia asociada al estado nutricional al final de la inducción a la remisión.
8. Pruebas de Chi- cuadrada: Pancreatitis asociada al estado nutricional al diagnóstico.
9. Pruebas de Chi- cuadrada: Pancreatitis asociada al estado nutricional al final de la inducción a la remisión.
10. Pruebas de Chi-cuadrada: Tromboembolismo asociado al estado nutricional al diagnóstico.
11. Pruebas de Chi-cuadrada: Tromboembolismo asociado al estado nutricional al final de la inducción a la remisión.
12. Complicaciones con asociaciones estadísticamente significativas.
13. Resultados del análisis de regresión logística.

GRÁFICAS:

1. Estado nutricional al diagnóstico.
2. Estado nutricional al final de la inducción a la remisión.
3. Complicaciones de manera general.
4. Estado nutricional al diagnóstico asociado a complicaciones.
5. Complicaciones en pacientes eutróficos.
6. Complicaciones en pacientes con sobrepeso.
7. Complicaciones en pacientes con obesidad.
8. Número de complicaciones incluyendo fiebre y neutropenia respecto al estado nutricional al diagnóstico.
9. Hipertensión relacionada al estado nutricional al diagnóstico.
10. Hipertensión asociada al estado nutricional al final de la inducción a la remisión.
11. Hiperglucemia relacionada al estado nutricional al diagnóstico.

12. Hiperglucemia relacionada al estado nutricional al final de la inducción a la remisión.
13. Pankreatitis relacionada al estado nutricional al diagnóstico.
14. Pankreatitis relacionada al estado nutricional final de la inducción a la remisión.
15. Tromboembolismo asociado al estado nutricional al diagnóstico.
16. Tromboembolismo asociado al estado nutricional al final de la inducción a la remisión.

11. BIBLIOGRAFÍA.

1. Athifah A, Hidayati SN, Sulistiawati S. Correlative Study Between Nutritional Status and Remission Outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Dr. Soetomo General Hospital Surabaya. *Biomol Heal Sci J*. 2019;2(1):27.
2. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. Jimenez, Hidalgo, Ramirez. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017;74(1):13-26
3. Lassaietta Atienza A. *PEDIATRÍA INTEGRAL* Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría Integr [Internet]*. 2016;XX(6):380–9.
4. Núñez-Enriquez JC, Gil-Hernández AE, Jiménez-Hernández E, Fajardo-Gutiérrez A, Medina-Sansón A, Flores-Lujano J, et al. Overweight and obesity as predictors of early mortality in Mexican children with acute lymphoblastic leukemia: a multicenter cohort study. *BMC Cancer*. 2019;19(1):708.
5. Foster KL, Kern KD, Chambers TM, Lupo PJ, Kamdar KY, Scheurer ME, et al. Weight trends in a multiethnic cohort of pediatric acute lymphoblastic leukemia survivors: A longitudinal analysis. *PLoS One*. 2019;14(5):1–11.
6. Ghosh T, Richardson M, Gordon PM, Ryder JR, Spector LG, Turcotte LM. Body mass index associated with childhood and adolescent high-risk B-cell acute lymphoblastic leukemia risk: A Children's Oncology Group report. *Cancer Med*. 2020;9(18):6825–35.
7. Egnell C, Ranta S, Banerjee J, Merker A, Niinimäki R, Lund B, et al. Impact of body mass index on relapse in children with acute lymphoblastic leukemia treated according to Nordic treatment protocols. *Eur J Haematol*. 2020;105(6):797–807.
8. Mogensen PR, Grell K, Schmiegelow K, Overgaard UM, Wolthers BO, Mogensen SS, et al. Dyslipidemia at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One [Internet]*. 2020;15(4):1–17.
9. 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 [Internet]*. 2011;19(9):1908–11.
10. Barbosa-Cortés L, López-Alarcón M, Mejía-Aranguré JM, Klünder-Klünder M, del Carmen Rodríguez-Zepeda M, Rivera-Márquez H, et al. Adipokines, insulin

resistance, and adiposity as a predictors of metabolic syndrome in child survivors of lymphoma and acute lymphoblastic leukemia of a developing country. *BMC Cancer*. 2017;17(1):1–13.

11. Levy E, Sarnoiienko M, Morel S, England J, Amre D, Bertout L, et al. Cardiometabolic Risk Factors in Childhood, Adolescent and Young Adult Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia-A Petale Cohort. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–9.

12. Den Hoed MAH, Pluijm SMF, De Groot-Kruseman HA, Te Winkel ML, Fiocco M, Van Den Akker ELT, et al. The negative impact of being underweight and weight loss on survival of children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015;100(1):62–9.

13. Hijiya N, Panetta JC, Zhou Y, et al. Body mass index does not influence pharmacokinetics or outcome of treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006;108(13):3997–4002.

14. Barr R, Nayjager T, Gordon C, Marriott C, Athale U. Body composition and bone health in long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia in childhood and adolescence: The protocol for a cross-sectional cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(1).

15. Meenan, Kelly, Wang, Ritchey, Maurer, Obesity in pediatric patients with Acute Lymphoblastic Leukemia increases the risk of adverse events during pre-maintenance chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 February ; 66(2): e27515.

16. Frasca S, Carmona R, Ji L, Ko RH, Bhojwani D, Rawlins YA, et al. Obesity and risk for venous thromboembolism from contemporary therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Res*. 2018 May ; 165: 44–50.

17. Lupo P, Brown A, Arroyo V, Kamdar K, Belmont J, Scheurer M, et al. DNA methylation and obesity in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Genes Chromosomes Cancer*. 2019 January ; 58(1): 52–59.

18. 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. 2017;38(6):429–36

19. Warris LT, Van Den Akker ELT, Bierings MB, Van Bos C Den, Zwaan CM, Sassen SDT, et al. Acute activation of metabolic syndrome components in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients treated with dexamethasone. *PLoS One*. 2016;11(6):1–15.

20. Zhang R, Chen J, Zheng H, Li Y, Huang H, Liang Z, et al. Effects of medium chain triglycerides on body fat distribution and adipocytokine levels in children with acute lymphoblastic leukemia under chemotherapy. *Med (United States)*. 2019;98(33).

21. Zhang FF, Kelly M, Du M, Welch JJG, Santacruz N, Rhoades J, et al. Early lifestyle intervention for obesity prevention in pediatric survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Nutrients*. 2019;11(11):1–13.

22. Zawitkowska *et al*: Toxicity Profiles of ALL Therapy in Children, *in vivo* 33: 1333-1339 (2019)