

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**ESTADO NUTRICIONAL Y SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES
SOBREVIVIENTES A LEUCEMIA INFANTIL**

Por

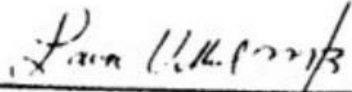
DR. EDGAR ROGELIO DÁVILA MARTÍNEZ

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

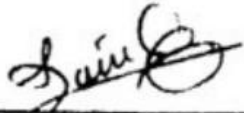
FEBRERO 2018

**“ESTADO NUTRICIONAL Y SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES
SOBREVIVIENTES A LEUCEMIA INFANTIL”**

Aprobación de la tesis:



Dra. Laura Villarreal Martínez
Director de la tesis



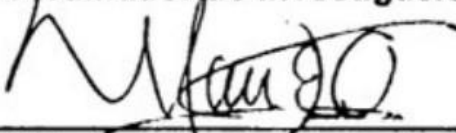
Dra. Elisa Lizbeth Dávila Sotelo
Co - Directora de la tesis



Dr. Med. Consuelo Treviño Garza
Coordinador de Enseñanza



Dr. Fernando García Rodríguez
Coordinador de Investigación



Dr. Med Manuel Enrique de la O Cavazos
Jefe de Servicio o Departamento



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Primero quiero agradecer a Dios, por darme la oportunidad de haber cursado esta especialidad, por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

A mi madre Cuquis. por darme la vida, quererme mucho, creer en mí y porque siempre me apoyaste. Mamá gracias por darme una carrera para mi futuro, todo esto te lo debo a ti.

A mi padre Rogelio, por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, por el valor mostrado para salir adelante y por su amor.

A mis maestros

Por su gran apoyo y motivación para la culminación de mis estudios profesionales y para la elaboración de esta tesis, por su apoyo y por su tiempo compartido, por impulsar el desarrollo en mi formación profesional.

A mis compañeros de la residencia, por compartir conmigo esta etapa, por estar tanto en los momentos buenos como en los malos, por compartir sus conocimientos y experiencias.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	6
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	20
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	21
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	22
Capítulo VI	
6. RESULTADOS.	26
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	29
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	32

Capítulo IX

09.BIBLIOGRAFÍA.....33

Capítulo XI

10. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....42

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Criterios para Síndrome Metabólico	25
2. IMC al diagnóstico de LLA vs IMC al momento de evaluación.....	26
3. Resultados de los componentes del SM; criterios de Ferranti vs Cook...	28

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Fórmula para el cálculo de muestra.....	23
2. Criterios de Ferranti para Síndrome Metabólico.....	27
3. Criterios de Cook para Síndrome Metabólico.....	27

LISTA DE ABREVIATURAS

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda

HDL: Lipoproteína de Alta Densidad

LDL: Lipoproteína de Baja Densidad

VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad

PFH: Pruebas de Función Hepática

SM: Síndrome Metabólico

SP: Seguro Popular

IMC: Índice de Masa Corporal

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

CCSS: North America Childhood Cancer Survivors Study

DM: Diabetes Mellitus

ATP III: Adult Treatment Panel III

IDF: Federación Internacional de Diabetes

CAPÍTULO I

RESUMEN

1.1 Antecedentes.

Desde el primer reporte de remisión temporal de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) inducida por quimioterapia, en 1948, la terapia ha mostrado avances importantes en el manejo de esta patología. Encontrando que en 1960 la tasa de supervivientes era menor del 10% y con los manejos actuales se han alcanzado tasas de hasta 90% de supervivencia en países en desarrollo¹.

Desafortunadamente el tratamiento no es inocuo, se ha observado que el 50% de los sobrevivientes a LLA infantil, presentan por lo menos alguna condición médica durante su tercera década de vida².

Un número importante de complicaciones a largo plazo relacionadas tanto con el manejo como con los cambios en el estilo de vida han sido descritos en este grupo de pacientes. Pueden ocurrir posterior a concluir el tratamiento, o presentarse años después y comprenden una segunda malignidad, cardio toxicidad, neurotoxicidad, anormalidades endocrinológicas, obesidad y sobrepeso, infertilidad y efectos psicosociales^{3,4}

Acerca de su composición corporal, los sobrevivientes suelen presentar anormalidades, como obesidad abdominal o aumento en el porcentaje de grasa corporal. La obesidad durante y al terminar el tratamiento para LLA es común, aún y de contar con nuevos protocolos⁵.

Con el advenimiento de la pandemia de obesidad infantil, se han puesto en marcha diversos programas para concientizar sobre la importancia de realizar cambios en el estilo de vida (actividad física moderada, el plato del buen comer, evitar el consumo de productos procesados, disminuir las horas de uso de dispositivos electrónicos) ya que, las complicaciones metabólicas relacionadas con la obesidad, como resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemias, que históricamente se presentaban solo en población adulta, se han comenzado a detectar cada vez más en población pediátrica^{6,7}

1.2 Hipótesis del trabajo

Los pacientes sobrevivientes a LLA tienen un riesgo mayor de desarrollar alteraciones metabólicas, como obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión, en comparación con la población libre de dicha enfermedad.

1.3 Objetivo general

Determinar la prevalencia de las alteraciones metabólicas mencionadas previamente en población sobreviviente a LLA en la infancia y compararla con la prevalencia reportada para síndrome metabólico.

1.4 Material y métodos

Se realizó un cálculo de tamaño de muestra con una fórmula de estimación de una proporción en una población finita. Esperando una prevalencia del $15\pm 10\%$ de síndrome metabólico en base a los resultados de estudios anteriores (Gibson TM, et al., 2016) y utilizando un intervalo de confianza del 95%. El resultado de la fórmula fue de 35 pacientes, el cual, con la corrección para la población finita, se obtuvo un resultado del cálculo de 30 pacientes.

Se invitó a pacientes sobrevivientes a LLA infantil tratados en el Servicio de Hematología del Centro Universitario contra el Cáncer mediante llamadas telefónicas, así como los pacientes que acudían a la consulta de control en dicho servicio. En un periodo de un año se completó la muestra calculada.

Se agendó cita en el servicio con la indicación de cumplir con ayuno de 12 horas, en donde, con colaboración de personal capacitado, se procedió a pesar a los pacientes, medir su talla y calcular su IMC, además de medir la circunferencia de cintura y de realizar una pequeña encuesta sobre su grado de actividad física, horas frente a algún dispositivo electrónico y de registrar la presión arterial.

Al terminar la evaluación inicial los participantes pasaron al área de laboratorio para la toma de una muestra sanguínea donde se incluyeron: biometría hemática, glucosa, triglicéridos, colesterol, Lipoproteína de Alta Densidad (HDL), Lipoproteína de Baja Densidad (LDL)

Por último, los participantes se dirigieron al consultorio en donde se resolvieron dudas con los padres de los participantes y se corroboraron los datos que fueron extraídos del expediente clínico.

El análisis de datos se realizó una estadística descriptiva en la que se calcularon media, mediana y rangos, mediante el sistema IBM SPSS versión 20 (SPSS, Inc., Armon, NY) Valor de p significativo <0.05. Estadística descriptiva □ media, mediana, rangos.

1.5 Resultados

Fueron incluidos 31 pacientes (13 hombres, 18 mujeres) cuyo diagnóstico de LLA se estableció entre 1 a 14 años.

Se reportó una mediana de edad de 11 años (rango 5-20 años). Así mismo, al comparar la relación entre datos somato métricos y resultados de laboratorio se encontró que según los criterios de Cook y de Ferranti el 29% de la población cuenta con un factor de riesgo para desarrollar SM, un 19.4% y 25.8% presenta dos factores de riesgo y el 12.9% reúne los criterios diagnósticos de Ferranti para SM.

1.6 Discusión y conclusiones

Los resultados encontrados en el estudio son similares a los reportados en la literatura médica, encontrando reportes de prevalencia de SM reportada entre 9.2-33,6%.

Lo relevante de nuestro estudio es que ningún paciente recibió radioterapia, ya que se ha visto que los pacientes que fueron tratados con dosis superiores a 20 Gy tienen el riesgo más elevado para presentar obesidad (OR 3.81, 95% CI 2.34-5.99)

La importancia de llevar un seguimiento integral en los pacientes sobrevivientes a LLA es de vital importancia; ya que, debido al manejo que recibieron, son propensos a presentar obesidad y síndrome metabólico, aunado a la falta de orientación en cuanto actividad física y alimentación.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El cáncer infantil constituye un problema de salud para las sociedades modernas. La urbanización, los cambiantes estilos de vida y los avances tecnológicos han modificado su génesis y a la vez, facilitado su reconocimiento; siendo LLA el tipo de cáncer más frecuente en pediatría⁸.

A nivel global, se estima su incidencia entre 20-35 casos por cada millón de habitantes al año, con un aumento de la incidencia entre los 3 y 5 años. Sin embargo, en México, la incidencia es mayor, se estima en 49.5 casos nuevos por millón de habitantes. El concepto de LLA ha cambiado en los últimos años; de ser enfermedades mortales, ahora se consideran altamente curables⁹.

La supervivencia global, en países desarrollados es del 90%. La información de los países en vías de desarrollo es escasa, y se tienen reportes de supervivencia entre 30-68%⁹.

La sospecha diagnóstica de LLA se basa en la identificación de los síndromes que clásicamente integran el cuadro clínico (infiltrativo, hemorrágico, anémico, febril). Los signos y síntomas reportados en la literatura internacional incluyen fiebre (en el 61% de los pacientes), hemorragias (en 48%), dolor óseo (en 23%), linfadenopatías (en 50%), esplenomegalia (en 63%) y hepatomegalia (en 68%).

La sospecha clínica debe ser complementada con pruebas hematológicas y metabólicas. El estándar de oro para el diagnóstico es el aspirado de médula ósea, de donde se obtiene muestra para realizar estudios de morfología, citoquímica, fenotipo, cariotipo y de biología molecular. Además, se debe realizar la punción lumbar y radiografía de tórax para descartar masas mediastinales^{10,11}.

En un estudio llevado a cabo en el Hospital Infantil de México se encontró que los signos y síntomas previos al diagnóstico fueron: Astenia y adinamia (en 57.8%), fiebre (en 54.4%), palidez (en 53.4%), hiporexia (en 24.7%), dolor óseo (en 17.6%), pérdida de peso (en 14.9%), epistaxis y petequias (en 12.8% y 10.5% respectivamente). Mientras que a la exploración física se encontró: Adenomegalias cervicales (en 39.2%), Hepatomegalia en (37.8%), Esplenomegalia (en 19.3%)¹⁰

Los factores pronósticos son tomados en cuenta al momento de tomar decisiones sobre la intensidad de la quimioterapia y para decidir a los candidatos para trasplante de células hematopoyéticas. Los factores más estudiados son:

Clínicas: La edad del paciente y la cuenta leucocitaria inicial. Los pacientes mayores de un año y menores de diez y un conteo leucocitario menor a 50,000 células por milímetro cúbico se clasifican como riesgo estándar para la enfermedad.

Inmunofenotipo: La LLA debido a la expresión de diversos marcadores se puede clasificar en LLA de células B (85%) o de células T (15%). Se ha observado que las tasas de supervivencia son mayores en los pacientes con inmunofenotipo de células B.

Respuesta al tratamiento: Una buena respuesta al manejo con glucocorticoides (menor a 1000 blastos/mm³) se considera factor de buen pronóstico. El riesgo a que el tratamiento falle es de 3-5 veces mayor en niños con niveles de enfermedad mínima residual mayor a 0.01% al finalizar la terapia de inducción^{1,12}.

En un estudio retrospectivo llevado a cabo en el Hospital Infantil de México se valoraron diversas variables que presentaron los pacientes con diagnóstico de LLA tratados en unidades acreditadas por el Seguro Popular (SP) y se evidenció que la supervivencia a 3 años fue del 83% tanto para los pacientes entre 1 y 10 años como para aquellas que tenían menos de 1 año al momento del diagnóstico. No así con los pacientes mayores de 10 años, quienes presentaron una supervivencia de 57% ($p < 0.001$).

Al comparar por género, se encontró una supervivencia a 4 años de 70% en niñas y de 58% en varones; dicha diferencia no fue estadísticamente significativa.

Con respecto a las variables socioeconómicas se encontró una supervivencia a 4 años del 75% en los pacientes que habitaban un área urbana en comparación contra un 53% en los pacientes procedentes de un área rural ($p=0.012$). Otra variable estudiada fue el estado civil de la madre, encontrando la mayor supervivencia a 3 años en los pacientes cuyas madres viven en unión libre (87%), seguida de las que son casadas (79%), en tercer lugar las separadas, viudas o divorciadas (65%) y en último las madres solteras (56%)¹¹

Debido a que el tratamiento es largo, se ha observado tasas de abandono, en países en desarrollo, que varían desde el 16% hasta el 50%. Los factores que se han asociado a este problema son el nivel educativo y socioeconómico bajo de los padres, la mayor distancia al hospital y la falta de accesibilidad al tratamiento. Se considera que el abandono al tratamiento está presente en todos los países en vías de desarrollo e involucra a todo los casos de cáncer infantil¹³⁻¹⁵.

Se llevó a cabo el análisis de dos cohortes retrospectivas, incluyendo pacientes menores de 18 años con diagnóstico de LLA afiliados al SP y atendidos en hospitales acreditados para la atención de pacientes pediátricos. En el periodo de 2007-2009, se encontró que dependiendo de la fase del tratamiento era la frecuencia de abandono, encontrando que la fase con mayor abandono es la de consolidación (33.3%), seguido de Inducción a la remisión (21.2%), continuando con mantenimiento (11%) y por último Vigilancia (3.9%)¹⁵.

Otro problema de salud que se ha expandido de manera importante en los últimos años es la obesidad. En países de Norteamérica, Europa, Australia y Nueva Zelanda, la obesidad es ahora un problema de salud inclusive mayor a la desnutrición.

Estados Unidos se está experimentando una pandemia de obesidad. Evaluar la obesidad alrededor del mundo es una tarea complicada ya que dependiendo del país varían los factores socioeconómicos.

Para entender el problema, es importante definir las categorías de sobrepeso. El Índice de Masa Corporal (IMC) es actualmente la medida aceptada para calcular de manera adecuada el peso para la altura. Se calcula dividiendo el peso en kilogramos (kg) entre la altura en metros cuadrados (m^2) ($IMC = kg/m^2$). Se clasifica en sobrepeso cuando el IMC se encuentra por arriba del percentil 95 y en riesgo de sobrepeso cuando el IMC se encuentra entre los percentiles 85 y 95.

La prevalencia de obesidad infantil en el estudio NHANES III fue de 10.4% en niños entre 2-5 años de edad, entre los 6-11 años de edad se encontró una prevalencia de 15.3% y en el grupo de edad 12-19 años fue de 15.5%¹⁶

En el 2006 en la Encuesta de Salud de Niños y Adolescentes Alemanes (KIGGS) se estimó que el 15% de los niños y adolescentes entre 3 y 17 años tenían obesidad¹⁷.

En México, el Sistema Nacional de Encuestas de Salud, creado en 1986, ha permitido poner a disposición de los tomadores de decisiones, investigadores y académicos, la información pertinente y precisa sobre las condiciones de salud de la población. El diseño de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012) permite cuantificar la evolución de las condiciones de salud y nutrición de la población y sus determinantes, así como examinar la respuesta social organizada ante los problemas en estos rubros.

En materia de obesidad y sobrepeso, para 2012 la velocidad de crecimiento y de prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad tiene un punto de inflexión y disminuye, sin embargo, la cifra de obesidad infantil es importante.

La prevalencia de sobrepeso y obesidad en menores de cinco años en 2012 fue de 9.7% a nivel nacional, siendo la región norte la más afectada con una prevalencia de 12%.

Para la población en edad escolar (5 a 11 años) la prevalencia nacional de sobrepeso y obesidad reportada en la ENSANUT 2012 fue de 34.4%. En la reportada en ENSANUT 2016 de Medio Camino fue de 33.2% encontrando una disminución de 1.2 puntos porcentuales, sin embargo, los intervalos de confianza de la prevalencia de 2016 son relativamente amplios, por lo que no es posible concluir que la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad haya disminuido^{18,19}.

La epidemia de obesidad infantil es responsable de que ocurran las enfermedades metabólicas, que previamente se observaban en adultos con obesidad. La obesidad representa un riesgo cardio metabólico mayor y se encuentra fuertemente relacionado con hipertensión, dislipidemia, hiperinsulinemia, diabetes mellitus tipo 2, y enfermedad de hígado graso no alcohólica. La constelación de estas morbilidades se conocen comúnmente como Síndrome Metabólico (SM)¹⁷.

La descripción del SM data desde la Primera Guerra Mundial, en donde Hitzenberg y Richter-Quittner discutieron la relación entre la presión arterial y la diabetes mellitus (DM). Kylin en Suecia y Maranon en España también publicaron artículos describiendo la coexistencia entre hipertensión e hiperglicemia. En 1980 Hanefeld y Leonhardt llamaron al grupo de alteraciones que incluyen DM 2, hipertensión e hiperlipidemia como “Síndrome metabólico”, el cual, a través de los años se ha llamado de diferentes maneras, “El cuarteto de la muerte”, “Síndrome X”, y “síndrome de resistencia a la insulina”

Gerald Reaven introdujo el concepto de resistencia a la insulina como un factor etiológico en común para un grupo de alteraciones metabólicas, que en conjunto llamó Síndrome X. Además de la hipertensión, la definición de Reaven incluía intolerancia a los carbohidratos, hiperinsulinemia, niveles altos de Lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), triglicéridos y niveles bajos de lipoproteína de alta densidad (HDL). La adiposidad central fue agregada posteriormente como una característica clínica del SM por Norman Kaplan.

Durante los últimos 15 años diversas organizaciones de salud han propuesto diversos criterios para el diagnóstico de SM en adultos. En el año 2009, se unificaron criterios dando como resultado que para hacer el diagnóstico de SM se requieren cumplir 3 de los siguientes 5 criterios:

- Circunferencia de cintura elevada basado en la población a estudiar
- Triglicéridos igual o mayor a 150mg/dl, o encontrarse en tratamiento por hipertrigliceridemia
- HDL menor a 40mg/dl en hombres y menor a 50mg/dl en mujeres, o encontrarse con tratamiento por niveles bajos de HDL
- Presión sistólica mayor o igual a 130mm/Hg y presión diastólica mayor o igual a 85mmHg
- Glucosa en ayuno mayor o igual a 100mg/dl o encontrarse con tratamiento por hiperglicemia.

Sin embargo, definir los criterios de SM es más complicado debido a los cambios fisiológicos que ocurren durante el crecimiento y desarrollo en la infancia y durante la pubertad, los cuales los más importantes son:

- El incremento de la resistencia a la insulina durante la pubertad podría afectar potencialmente el metabolismo y la ganancia de peso.
- El cambio del perfil de lípidos que se presenta en las diferentes edades que hace que tomar un corte se dificulte para que sea representativo de todas las edades.
- La falta de consenso para definir los cortes en el perímetro de cintura para definir adiposidad central, los cuales cambian durante el crecimiento.

Aunque lo único que varía son los puntos de corte, dependiendo de los criterios seleccionados, los resultados podrían variar. En un estudio llevado a cabo en Estados Unidos, se encontró una prevalencia en niños y adolescentes de SM de un 4.2%, siguiendo los criterios del Adult Treatment Panel III (ATP III), u de un 8.4% siguiendo los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Otros de los criterios más utilizados son los de la Federación Internacional de Diabetes (IDF), por la OMS, por el ATP III los propuestos por Ferranti, los propuestos por Cook; todos de ellos incluyen Obesidad, presión arterial triglicéridos, HDL e Intolerancia a la Glucosa.

La etiología del síndrome metabólico no es del todo conocida, pero la resistencia a la insulina parece tener un rol importante en el desarrollo de este síndrome. El fenómeno de resistencia a la insulina se ve con frecuencia en pacientes con obesidad. El aumento de los ácidos grasos en el hígado produce una disminución en la capacidad de regular la gluconeogénesis con el incremento de los niveles de insulina y triglicéridos. Además, la obesidad particularmente abdominal, las adipocinas, cortisol, predisposición genética, y estilo de vida se encuentran involucrados en el desarrollo de dicha patología.

Ambos factores, genéticos y ambientales, juegan un papel importante en modificar el riesgo de desarrollar SM. Los niños con por lo menos un padre con diagnóstico de SM tienen niveles mayores de obesidad central y resistencia a la insulina. El pasar muchas horas frente al televisor o dispositivos electrónicos ha sido asociado con un riesgo aumentado de desarrollar SM en la vida adulta.

Realizar actividad física de manera moderada, tanto en adolescentes como en adultos, es de beneficio para mantener un peso adecuado y prevenir la obesidad; la actividad física por si misma disminuye los riesgos de enfermedad cardiovascular. Estudios recientes han demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina, disminución de la concentración LDL y triglicéridos y aumento de HDL.

Un perímetro de cintura aumentado es un predictor de resistencia a la insulina en la adolescencia y se asocia con hipertensión y dislipidemia, por esta razón, se ha sugerido que sea utilizada como una medida más confiable para predecir el riesgo de SM que el IMC por sí solo.

Niveles elevados de triglicéridos y bajos de HDL se asocian con resistencia a la insulina en niños y adolescentes, por lo que es un criterio importante para el diagnóstico de SM.

La asociación entre resistencia a la insulina e hipertensión esencial se encuentra bien establecida; la insulina tiene efecto vasodilatador en el endotelio por lo cual, en individuos con resistencia a la insulina presentan disfunción endotelial y la respuesta de vasodilatación se encuentra alterada.

La esteatohepatitis no alcohólica (NAFLD) es una complicación metabólica en la población pediátrica con obesidad. La grasa intrahepática se cree se encuentra asociada directamente con la resistencia a la insulina y relacionada con el SM.

A pesar de las dificultades para la definición de SM en pediatría, está claro que la prevalencia de alguno de los componentes se encuentra en ascenso en niños y adolescentes. Es necesario identificar aquellos niños con un riesgo incrementado de desarrollar SM, particularmente aquellos niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad. Una vez identificados a estos niños se debería de iniciar tratamiento y dar seguimiento, para evitar que se desarrollen complicaciones crónicas.

El examen físico debe de incluir frecuencia cardiaca, presión arterial y la búsqueda intencionada de hepatomegalia y acantosis nigricans. Se debe de solicitar un perfil de lípidos en ayuno en aquellos que no tengan factores de riesgo con un IMC entre percentil 85 y 94. En aquellos con factores de riesgo y Peso entre percentil 85 y 94 se debe de solicitar un perfil de lípidos en ayuno, pruebas de función hepática (PFH) y glucosa en ayuno. Aquellos niños con un IMC mayor al percentil 95, se debe solicitar además creatinina y niveles de nitrógeno ureico en la sangre (BUN)

El tratamiento actual tiene como meta el manejo del sobrepeso y de la inactividad física en el manejo de la obesidad. Los componentes del SM tienden a mejorar con un adecuado manejo del peso.

Asesorar al paciente y motivar a la familia para realizar cambios en aras de un estilo de vida más saludable es un paso importante para iniciar un plan de reducción del sobrepeso^{2,4,6,7,17,20-24}.

Durante la última década, debido a las nuevas terapias, se ha visto un incremento en la tasa de supervivencia de los pacientes con diagnóstico de LLA. Lo que ha llevado a una mayor preocupación por la calidad de vida en los sobrevivientes, particularmente en los efectos adversos del tratamiento²⁵. Un número importante de complicaciones a largo plazo relacionadas tanto con el tratamiento como con los cambios en el estilo de vida han sido descritas en dicha población. Los efectos relacionados al tratamiento pueden ocurrir desde que se termina el tratamiento hasta décadas después de haberlo terminado. Se ha observado que los sobrevivientes a LLA tienden a desarrollar características clínicas y bioquímicas que comprenden al SM, como obesidad central, resistencia a la insulina intolerancia a la glucosa, dislipidemia e hipertensión arterial³.

El 50% de los sobrevivientes durante su tercera década de vida tendrán por lo menos una condición médica crónica.

La prevalencia de obesidad reportada en los sobrevivientes a LLA infantil se encuentra entre 11% y 56%. En el North America Childhood Cancer Survivors Study (CCSS) se observó que la prevalencia de obesidad aumenta de manera proporcional con la edad, reportando una prevalencia de 31% a la edad de 223 años y una prevalencia del 42.8% a la edad de 32.4 años.

El factor de riesgo más estudiado para presentar obesidad al terminar el manejo de LLA fueron aquellos pacientes tratados con radioterapia (CRT). En el CCSS las pacientes que fueron tratadas con dosis superiores a 20 Gy tienen el riesgo más elevado para presentar obesidad (OR 3.81, 95% CI 2.34-5.99) cuando se comparaban con sus hermanos.

También se observa una ganancia de peso en esta población, la cual comienza generalmente durante la terapia y persiste al terminar el tratamiento, se asocia con edades más jóvenes al diagnóstico, inclusive aquellos que no fueron tratados con CRT². La prevalencia de obesidad en este grupo de pacientes es de hasta 4-5 veces mayor que la población en general².

Los posibles mecanismos causantes de obesidad son el tratamiento con corticoesteroides, así como la deficiencia de hormona de crecimiento posterior a CRT y la reducción de la actividad física. La obesidad en general es causada por un desbalance entre la energía consumida y el gasto energético²⁶.

Aunque se ha observado que los pacientes en que inician tratamiento tienden a desarrollar aumento de peso, se ha observado que en algunos casos los pacientes que inician tratamiento para LLA presentan efectos adversos que interfieren con la ingesta de alimentos, los que incluyen hiporexia, náusea, vómito y mucositis. Además, los pacientes tienden a desarrollar aversión por ciertos alimentos cuando se encuentran bajo quimioterapia, lo que causa en algunos casos ansiedad en los padres. Cuando se encuentran con esquema de corticoesteroides los padres reportaron un aumento del apetito lo cual era considerado como positivo por los padres^{27,28}.

La prevalencia de SM en pacientes sobrevivientes a LLA infantil, al contar con diversos criterios para el diagnóstico, es variable, con rangos entre 8.3%-31.7%⁴. Analizando de manera individual cada uno de los componentes de SM en pacientes sobrevivientes a LLA infantil se encontró una prevalencia de obesidad abdominal del 5.8% al 41.7%, niveles elevado de triglicéridos en un 13% al 58.2%, niveles bajos de HDL en un 9.8% al 63.5%, hipertensión en un 19.5% al 46.4% y glucosa aumentada en ayuno en un 4.7% al 31.4%².

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS.

3.1 Hipótesis de trabajo.

Los pacientes sobrevivientes a LLA tienen un riesgo mayor de desarrollar alteraciones metabólicas, como obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión, en comparación con la población libre de dicha enfermedad.

3.2 Hipótesis nula.

Los pacientes sobrevivientes a LLA no tienen un riesgo mayor de desarrollar alteraciones metabólicas, como obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión, en comparación con la población libre de dicha enfermedad.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

4.1 Objetivo general.

Determinar la prevalencia de los factores de riesgo para desarrollar las alteraciones metabólicas que forman parte del SM metabólico en pacientes sobrevivientes a LLA en la infancia y compararla con la prevalencia reportada para síndrome metabólico.

4.2 Objetivos particulares.

4.2.1. Determinar la variación del IMC en los participantes al inicio del tratamiento y al momento de la valoración.

4.2.2. Determinar los factores de riesgo para desarrollar SM más frecuentes en la población.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño metodológico del estudio.

5.1.1 Tipo de estudio.

Estudio transversal, descriptivo y observacional de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda que actualmente se encuentran en vigilancia en el Servicio de Hematología.

5.1.2 Población de estudio.

Se invitó a pacientes sobrevivientes a LLA infantil tratados en el Servicio de Hematología del Centro Universitario contra el Cáncer mediante llamadas telefónicas, así como los pacientes que acudían a la consulta de control en dicho servicio.

5.1.2.1 Cálculo de muestra.

Se realizó un cálculo de tamaño de muestra con una fórmula de estimación de una proporción en una población finita.

Esperando una prevalencia del 15±10% de síndrome metabólico en base a los resultados de estudios anteriores (Gibson TM, et al., 2016) y utilizando un intervalo de confianza del 95%. El resultado de la fórmula fue de 35 pacientes, el cual, con la corrección para la población finita, da un resultado del cálculo de 30 pacientes. La fórmula para el cálculo se muestra en la Figura 1.

$$N = \frac{(Z\alpha)^2 (p)(q)}{\delta^2}$$

Figura 1. Fórmula para el cálculo de muestra: proporción en una población finita.

5.1.2.2 Criterios de inclusión.

- Ambos sexos
- Edad menor a 21 años
- Diagnóstico de LLA
- Actualmente en vigilancia

5.1.2.3 Criterios de exclusión.

- Mayores de 21 años
- Diagnóstico de patología hematológica ajeno a LLA
- Diagnóstico de LLA en etapa de tratamiento, inducción o mantenimiento

5.1.2.4 Criterios de eliminación.

- Pacientes en los que no se haya podido recopilar la información completa de su expediente clínico.

5.2. Lugar de referencia y reclutamiento.

Mediante llamadas telefónicas de los pacientes con LLA tratados en el Servicio de Hematología del Centro Universitario contra el Cáncer del Hospital Universitario José Eleuterio González, así como los pacientes que acudían a la consulta de control en dicho servicio.

5.3. Recopilación de datos.

Se recopilaron variables de la población mediante un cuestionario diseñado para fines del estudio en donde se capturaban los datos obtenidos tras la evaluación por nutrición, somatometría, circunferencia de cintura, así como los resultados de los estudios de laboratorio y de corroborar los datos obtenidos de los expedientes clínicos.

5.4. Descripción del diseño.

Se agendó cita en el servicio con la indicación de cumplir con ayuno de 12 horas, en donde, con colaboración de personal capacitado, se procedió a tomar signos vitales, pesar a los pacientes, medir su talla y calcular su IMC, además de medir la circunferencia de cintura y de realizar una pequeña encuesta sobre su grado de actividad física, horas frente a algún dispositivo electrónico y de registrar la presión arterial.

Al terminar la evaluación inicial los participantes pasaron al área de laboratorio para la toma de una muestra sanguínea donde se incluyeron: biometría hemática, glucosa, triglicéridos, colesterol, HDL, LDL.

Por último, los participantes se dirigieron al consultorio en donde se resolvieron dudas con los padres de los participantes y se corroboraron los datos que fueron extraídos del expediente clínico.

Los criterios utilizados fueron los de Cook y Ferranti (Tabla 1)

Variable	Cook	Ferranti
Glucosa en ayuno	> 110mg/dL	> 110mg/dL
Perímetro Cintura	> Percentil 90	> Percentil 75
Triglicéridos	> 110mg/dL	> 100mg/dL
HDL	< 40mg/dL	< 50mg/dL
Presión Arterial	> Percentil 90	> Percentil 90

Tabla 1: Criterios para Síndrome Metabólico

5.5. Análisis estadístico

Los resultados se reportan en tablas de contingencia, de frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y dispersión. Las variables cualitativas se analizaron con el método estadístico chi cuadrada y las variables cuantitativas con prueba t student para muestras relacionadas con un nivel de significancia del 95% con sus intervalos de confianza respectivos. El análisis estadístico se realizó con IBM SPSS versión 22 (SPSS, Inc., Armon, NY). Valor de p significativo para las variables de <0.05.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Fueron incluidos 31 pacientes (13 hombres, 18 mujeres) cuyo diagnóstico de LLA se estableció entre 1 a 14 años. Se reportó una mediana de edad de 11 años (rango 5-20 años). La media de tratamiento y de vigilancia fue de 33.8 y 34.9 meses respectivamente. El 38.7% y 9.7% de los participantes tenían sobrepeso y obesidad respectivamente al momento del estudio en comparación con el 12.9% y 9.7% al momento del diagnóstico con una significancia de 0.031.

IMC	Inicial % (n)	Actual % (n)
Bajo	6.5% (2)	0%
Normal	71% (22)	51.6% (16)
Sobrepeso	12.9% (4)	38.7% (12)
Obesidad	9.7% (3)	9.7% (3)

Tabla 2 IMC al diagnóstico de LLA vs IMC al momento de evaluación

Se encontró que según los criterios de Cook y de Ferranti el 29% de la población cuenta con un factor de riesgo para desarrollar SM, un 19.4% y 25.8% presenta dos factores de riesgo y el 12.9% reúne los criterios diagnósticos de Ferranti para SM (Figura 2 y 3).

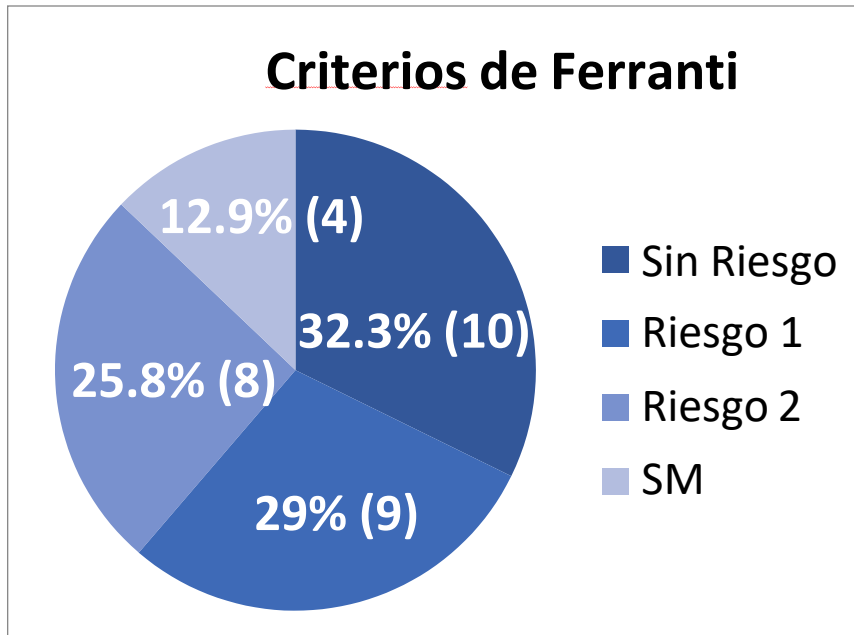


Figura 2. Criterios de Ferranti para Síndrome Metabólico

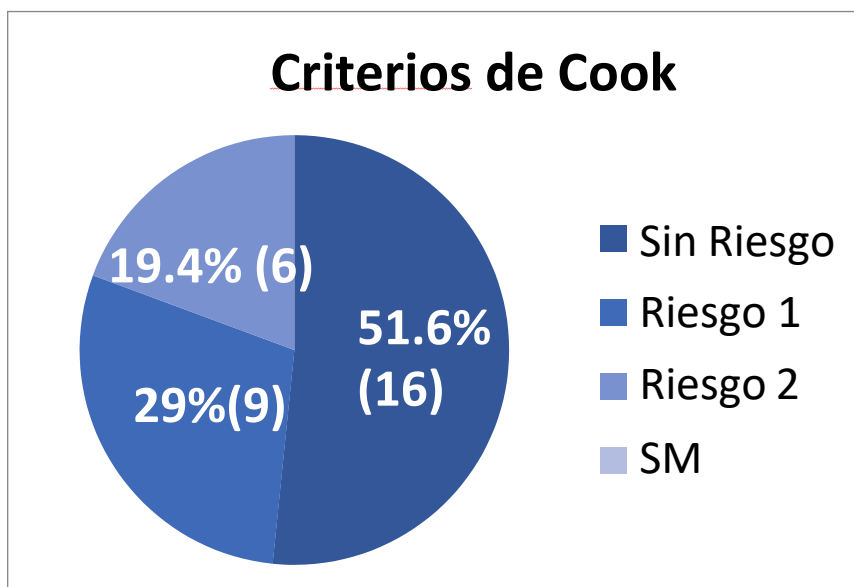


Figura 3. Criterios de Cook para Síndrome Metabólico

Al evaluar de manera independiente cada uno de los componentes del síndrome metabólico y comparando ambos criterios, encontramos lo siguiente:

- El criterio para SM encontrado con mayor frecuencia en nuestra población fue la HDL disminuida.
- El siguiente en frecuencia fueron los triglicéridos aumentados
- Ninguno de los participantes presento alteraciones en la glucosa en ayuno.

Criterios de Ferranti		Criterios de Cook	
Parámetro	Resultado % (n)	Parámetro	Resultado % (n)
Perímetro Cintura Normal Alto	70.9% (22) 29.1% (9)	Perímetro Cintura Normal Alto	93.5% (29) 6.5% (2)
Tensión Arterial Bajo Normal Alto	25.8% (8) 61.3% (19) 12.9% (4)	Tensión Arterial Bajo Normal Alto	25.8% (8) 61.3% (19) 12.9% (4)
Glucosa Ayuno Normal Alto	100% (31) 0%	Glucosa Ayuno Normal Alto	100% (31) 0%
Triglicéridos Normal Alto	74.2% (23) 25.8% (8)	Triglicéridos Normal Alto	80.6% (25) 19.4% (6)
HDL Bajo Normal	51.6% (16) 48.4% (15)	HDL Bajo Normal	29% (9) 71% (22)

Tabla 3 Resultados de los componentes del SM; criterios de Ferranti vs Cook

Al comparar ambos criterios, se encontró que siguiendo los criterios de Ferranti son más inclusivos para SM por lo cual se ajustaría mejor a nuestra población, ya que la prevalencia de obesidad infantil es elevada y nos permitiría captar de manera oportuna a la población en riesgo a desarrollar SM.

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

La edad media de los participantes de nuestro estudio fue de 11 años (con un rango de 5-20 años). En estudios realizados en Grecia, Arabia Saudita, Turquía y Tailandia la media de edad fue de entre 10 y 15 años. En otro estudio realizado por Trimis et al. la media de la edad fue de 13.9 años. El tamaño de la muestra también es similar a los reportados en otros estudios^(21,29-31). Los participantes del estudio llevado a cabo en el hospital St. Jude y del estudio de sobrevivientes de cáncer infantil en Francia tuvieron una media de edad de 21.2 años (mayor al de nuestro estudio)^{32,33}. La relación mujer-hombre en nuestro estudio fue de 1.4:1, la reportada en otros estudios fue de 1.2-1.5:1^(22,34)

En nuestro estudio, el 48.4% de los sobrevivientes tenían sobrepeso u obesidad al momento del estudio, comparado con un 22.6% de los participantes al momento del diagnóstico de LLA. Una observación similar fue realizada por Karakurt et al. en su estudio, encontrando una prevalencia de 4.5% de sobrepeso u obesidad al momento del diagnóstico vs un 20% de prevalencia al momento de llevar a cabo el estudio²². En un meta-análisis publicado recientemente en los sobrevivientes de LLA infantil, el promedio de IMC es mayor al compararlo con población sin la enfermedad entre 8 y 18 años³⁵.

La etiología de la obesidad en los sobrevivientes a LLA infantil es multifactorial. Durante el tratamiento, los fármacos, incluyendo corticosteroides, el rebote temprano de adiposidad, las alteraciones en la regulación de la leptina y la resistencia a la leptina, y la poca actividad física, generalmente agravada por la neuropatía inducida por vincristina contribuyen a promover la obesidad (20,36-38). Los padres tienden a ser sobreprotectores, limitar las actividades fuera de casa, y sobrealimentar a los pacientes. Un estudio llevado a cabo en Francia por Oudin et al. reportó una prevalencia de obesidad central en un 14.5% de los adultos sobrevivientes a LLA infantil. Investigadores de Estados Unidos, reportaron una prevalencia de 9.8% - 11.8% de los niños y adolescentes sin la enfermedad^{39,40}. La prevalencia de obesidad central en nuestro estudio fue de 29.1%

En nuestro estudio, el 25.8% de los sobrevivientes presentaron hipertrigliceridemia y un 51.6% tenían niveles bajos de HDL. En el estudio llevado a cabo en el hospital St. Jude reportaron un 28.2% de sobrevivientes con niveles elevados de triglicéridos y un 44.6% con niveles bajos de HDL³². El aumento de tejido adiposo produce un incremento en los ácidos grasos libres, triglicéridos, leptina y citocinas inflamatorias, en contraste con los individuos con peso normal.

La prevalencia de síndrome metabólico en nuestro estudio fue de 12.9% siguiendo los criterios de Ferranti. La prevalencia de SM en pacientes sobrevivientes a LLA infantil reportada en otros estudios es de 5.7% al 11% en estudios con una media de edad similar a nuestro estudio^{22,23,30}. La prevalencia reportada en adolescentes sin la enfermedad es de 4.2%, 6.5% y 3.6% dependiendo la serie revisada^{39,41,42}.

En nuestro estudio el 33% de los participantes con obesidad y el 25% con sobrepeso tienen SM. En un estudio llevado a cabo por Singh et al. reportaron en adolescentes sin LLA entre 36.6% y 50% de la población con obesidad y 11.5% a 35% con sobrepeso cumplir criterios para SM⁴³. En nuestro estudio el 75% de los pacientes que cumplieron criterios para SM fueron mujeres, con edad entre 12 y 16 años.

Nuestro estudio tiene limitantes. Se podría tener un grupo control, el tamaño de la muestra y el tiempo de seguimiento podrían ser más grandes y dar un seguimiento por más tiempo. Llevar un seguimiento a los 3, 5 y 10 años nos podría ayudar para poder iniciar programas para prevenir el desarrollo de SM en este grupo de pacientes.

CAPITULO VIII

CONCLUSIÓN

La importancia de llevar un seguimiento integral en los pacientes sobrevivientes a LLA es de vital importancia; ya que, debido al manejo que recibieron, son propensos a presentar obesidad y síndrome metabólico, aunado a la falta de orientación en cuanto actividad física y alimentación.

Ya que nuestro país es el primer lugar de obesidad infantil, con una incidencia de 34.4% es importante iniciar estrategias para disminuir dicho porcentaje, tanto en población sin antecedente de LLA como en la población con LLA para evitar que, al llegar a la edad adulta, presenten las complicaciones del SM.

Una valoración integral de los pacientes sobrevivientes a LLA infantil debe de incluir seguimiento del peso y valoración por nutrición y endocrinología para detectar de manera oportuna el riesgo de desarrollar comorbilidades.

CAPITULO IX

BIBLIOGRAFÍA

1. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1541-1552. doi:10.1056/NEJMra1400972.
2. Gibson TM, Ehrhardt MJ, Ness KK. Obesity and Metabolic Syndrome Among Adult Survivors of Childhood Leukemia. *Curr Treat Options Oncol.* 2016;17(4). doi:10.1007/s11864-016-0393-5.
3. Faienza MF, Delvecchio M, Giordano P, et al. Metabolic syndrome in childhood leukemia survivors: a meta-analysis. *Endocrine.* 2015;49(2):353-360. doi:10.1007/s12020-014-0395-7.
4. Saultier P, Auquier P, Bertrand Y, et al. Metabolic syndrome in long-term survivors of childhood acute leukemia treated without hematopoietic stem cell transplantation: An L.E.A. study. *Haematologica.* 2016;101(12):1603-1610. doi:10.3324/haematol.2016.148908.
5. Aldhafiri F, Al-Nasser A, Al-Sugair A, Al-Mutairi-Hanan, Young D, Reilly JJ. Obesity and Metabolic Syndrome in Adolescent Survivors of Standard Risk Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Saudi Arabia. *Pediatr Blood Cancer.* 2011. doi:10.1002/pbc.

6. Lee L, Sanders RA. Metabolic Syndrome. *Pediatr Rev.* 2012;33(10):459-468. doi:10.1542/pir.33-10-459.
7. Wittcopp C, Conroy R. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Pediatr Rev.* 2016;37(5):193-202. doi:10.1542/pir.2014-0095.
8. Manuell-Lee GR, Cortés-Gallo G, Medina Sansón A, Garduño Espinosa J. Resultados en salud en niños con leucemia linfoblástica aguda con cobertura por el Sistema de Protección Social en Salud. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2012;69(3):151-152.
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462012000300001.
9. Rendón-Macías ME, Reyes-Zepeda NC, Villasís-Keever MÁ, Meneses JS, Núñez AE. Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. revisión de las últimas cuatro décadas. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2012;69(3):153-163.
10. Dorantes-Acosta E, Zapata-Tarrés M, Miranda-Lora A, et al. Comparación de las características clínicas al diagnóstico de niños con leucemia linfoblástica aguda afiliados al seguro popular, con respecto al desenlace. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2012;69(3):190-196.
11. Reyes-Lopez A, Miranda-Lora AL, Ruiz-Cano J, et al. Factores pronósticos de supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda afiliados al seguro popular. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2012;69(3):197-204.

12. Keever MAV, Gómez JA, Núñez AE, Rojas JB. Metaanálisis sobre los factores pronóstico relacionados con la mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2012;69(3):175-189.
13. Sitaresmi MN, Mostert S, Schook RM, Sutaryo, Veerman AJP. Treatment refusal and abandonment in childhood acute lymphoblastic leukemia in Indonesia: An analysis of causes and consequences. *Psychooncology.* 2010;19(4):361-367. doi:10.1002/pon.1578.
14. Otero GI, Rojo MF, Venegas JM, Magaña IM, Leal CL. Factores socioeconómicos que inciden en el abandono del tratamiento médico por pacientes pediátricos con leucemia aguda. = Socioeconomic factors for abandoning medical treatment by pediatric patients with acute leukemia. *Psicol y Salud.* 2013;23(1):45-54.
http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=psych&AN=2013-06377-005&site=ehost-live&scope=site%5Cnpsic_gabrielaisaac@yahoo.com.mx.
15. Klünder-klünder M, Miranda-lora AL, Dorantes-acosta E, et al. Frecuencia de abandono del tratamiento en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda Treatment abandonment in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2012;69(3):226-232.
16. Rogers PC, Meacham LR, Oeffinger KC, Henry DW, Lange BJ. Obesity in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;45(7):881-891. doi:10.1002/pbc.20451.

17. Bussler S, Penke M, Flemming G, et al. Novel Insights in the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence. *Hormone Research in Paediatrics*. 2017.
18. Ensanut. Ensanut 2012. *Inst Nac Salud Pública*. 2012:200. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
19. ENSANUT. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. *Ensanut*. 2016;2016(Ensanut):1-154.
20. Mohapatra S, Bansal D, Bhalla AK, et al. Is there an increased risk of metabolic syndrome among childhood acute lymphoblastic leukemia survivors? A developing country experience. *Pediatr Hematol Oncol*. 2016;33(2):136-149. doi:10.3109/08880018.2016.1152335.
21. Oudin C, Simeoni M, Sirvent N, et al. Prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in adult survivors of childhood leukemia. 2011;117(17):4442-4449. doi:10.1182/blood-2010-09-304899.An.
22. Karakurt H, Sarper N, Kılıç SÇ, Gelen SA, Zengin E. Screening Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia for Obesity, Metabolic Syndrome, and Insulin Resistance. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29(6):551-561. doi:10.3109/08880018.2012.708892.
23. Trimis G, Moschovi M, Papassotiriou I, Chrousos G, Tzortzatou-Stathopoulou F. Early indicators of dysmetabolic syndrome in young survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood as a target for preventing disease. *J Pediatr Hematol Off J Am Soc Pediatr Hematol*. 2007;29(5):309-314. doi:10.1097/MPH.0b013e318059c249.

24. Aznar EGC, Casas AA, Villagrasa PS, et al. Evolucion del riesgo cardiometabolico en pacientes supervivientes de leucemia aguda infantil. *Nutr Hosp.* 2016;33(3):549-555. doi:10.20960/nh.260.
25. Reilly JJ, Ventham JC, Newell J, Aitchison T, Wallace WH, Gibson BE. Risk factors for excess weight gain in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(11):1537-1541.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11126353>
<http://www.nature.com/ijo/journal/v24/n11/pdf/0801403a.pdf>.
26. Jansen H, Postma A, Stolk RP, Kamps WA. Acute lymphoblastic leukemia and obesity: Increased energy intake or decreased physical activity? *Support Care Cancer.* 2009;17(1):103-106. doi:10.1007/s00520-008-0531-0.
27. Skolin I, Hursti UKK, Wahlin YB. Parents' perception of their child's food intake after the start of chemotherapy. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2001;18(3):124-136. doi:10.1053/jpon.2001.20402.
28. Shaw MP, Bath LE, Duff J, Kelnar CJ, Wallace WH. Obesity in leukemia survivors: the familial contribution. *Pediatr Hematol Oncol.* 2000;17(3):231-237. doi:10.1080/088800100276406.
29. Talvensaari K. Long-Term Cancer Risk of Manifesting the Metabolic. 2015;(June).

30. Kourti M, Tragiannidis A, Makedou A, Papageorgiou T, Rousso I, Athanassiadou F. Metabolic syndrome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia after the completion of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27(9):499-501. doi:10.1097/01.mph.0000181428.63552.e9.
31. Ness KK, Armenian SH, Kadan-Lottick N, Gurney JG. Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: general overview and implications for long-term cardiac health. *Expert Rev Hematol*. 2011;4(2):185-197. doi:10.1586/ehm.11.8.
32. Nottage KA, Ness KK, Li C, Srivastava D, Robison LL, Hudson MM. Metabolic syndrome and cardiovascular risk among long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia - From the St. Jude Lifetime Cohort. *Br J Haematol*. 2014;165(3):364-374. doi:10.1111/bjh.12754.
33. Berbis J, Michel G, Baruchel A, et al. Cohort profile: The french childhood cancer survivor study for leukaemia (LEA Cohort). *Int J Epidemiol*. 2015;44(1):49-57. doi:10.1093/ije/dyu031.
34. P. S, S. H, P. M, et al. Impaired glucose tolerance and insulin resistance in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Prevalence and risk factors. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32(5):383-389. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&N=EWS=N&AN=2010526824>.
35. Zhang FF, Kelly MJ, Saltzman E, Must A, Roberts SB, Parsons SK. Obesity in Pediatric ALL Survivors: A Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2014;133(3):e704-e715. doi:10.1542/peds.2013-3332.

36. Karaman S, Ercan O, Bolayirh M, et al. Late Effects of Childhood ALL Treatment on Body Mass Index and Serum Leptin Levels. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23(January 1975):669-674.
37. Reilly JJ, Kelly a, Ness P, et al. Premature adiposity rebound in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2775-2778. doi:10.1210/jcem.86.6.7554.
38. Davies JH, Evans BAJ, Jones E, Evans WD, Jenney MEM, Gregory JW. Osteopenia, excess adiposity and hyperleptinaemia during 2 years of treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia without cranial irradiation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60(3):358-365. doi:10.1111/j.1365-2265.2003.01986.x.
39. Survey E. Prevalence of a Metabolic Syndrome Phenotype in Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:1988-1994.
40. Duncan GE, Li SM, Zhou XH. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among U.A. adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care.* 2004;27(10).
41. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes.* 2002;51(1):204-209. doi:10.1542/PEDS.99.3.420.
42. Rodríguez-Morán M, Salazar-Vázquez B, Violante R, Guerrero-Romero and F. Metabolic Syndrome Among Children and Adolescents Aged 10–18 Years. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2516-2517.

43. Singh R, Bhansali A, Sialy R, Aggarwal A. Prevalence of metabolic syndrome in adolescents from a north Indian population. *Diabet Med.* 2007;24(2):195-199. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02066.x.

CAPÍTULO X

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Nombre: Edgar Rogelio Dávila Martínez

Candidato para el Grado de Especialidad en Pediatría

Tesis: ESTADO NUTRICIONAL Y SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES SOBREVIVIENTES DE LEUCEMIA INFANTIL

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos Personales: Nacido en Monterrey, Nuevo León, el 27 de abril de 1990, hijo de Edgar Rogelio Dávila Cantú y María del Refugio Martínez Sánchez

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Médico Cirujano en 2013. Actualmente cursando el tercer año de residencia en la especialidad de Pediatría.