

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**“DETECCIÓN TEMPRANA DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y  
TRATAMIENTO PROFILÁCTICO CON METFORMINA EN NIÑOS CON  
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA”**

**POR**

**DRA. INGRID GABRIELA LÓPEZ REYNA**

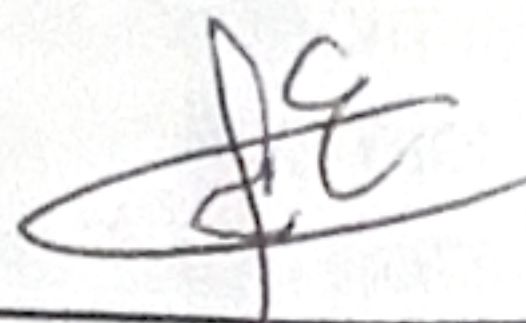
**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**27 SEPTIEMBRE, 2025**



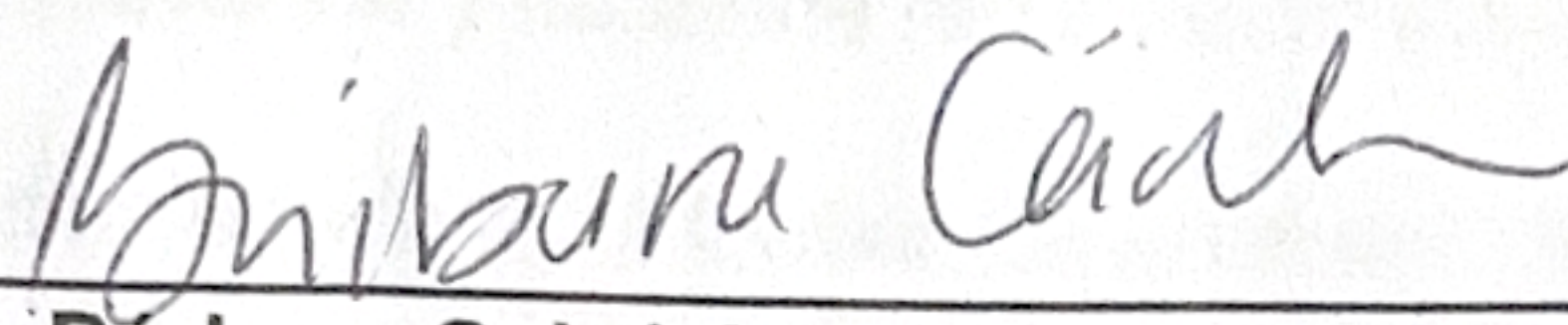
**"DETECCIÓN TEMPRANA DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y  
TRATAMIENTO PROFILÁCTICO CON METFORMINA EN NIÑOS CON  
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA"**

**Aprobación de la tesis:**



---

**Dra. Julia Esther Colunga Pedraza**  
**Director de la tesis**



---

**Dra. Bárbara Gabriela Cárdenas del Castillo**  
**Coordinador de Enseñanza**



---

**Dr. Fernando García Rodríguez**  
**Coordinador de Investigación**

---

**Dr. Med. Fernando Félix Montes Tapia**  
**Jefe de Servicio o Departamento**



---

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



## **DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS**

Dedico este trabajo a mi familia, especialmente a mis padres, Andrés López y Rosa María Reyna, quienes me apoyaron e impulsaron a seguir adelante, y me mostraron que con esfuerzo todo es posible.

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mi directora de tesis, Dra. Julia Colunga, por sus enseñanzas académicas y de vida, quien me facilitó los recursos y el entorno necesario para investigar y aprender.

A mis compañeros de residencia por hacer más amena mi estancia en el hospital, por motivarme y hacerme reír cuando más lo necesitaba.

Gracias a todos por formar parte de este logro.

## **TABLA DE CONTENIDO**

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN. ....	8
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN . ....	10
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS . ....	17
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS . ....	18
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS . ....	19
Capítulo VI	
6. RESULTADOS. ....	29
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN . ....	45
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN . ....	52
Capítulo IX	
9. BIBLIOGRAFÍA. ....	53
Capítulo X	
10. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO . ....	60

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Gráficos</b>	<b>Página</b>
1. Tabla 1.....	24
2. Tabla 2.....	30
3. Tabla 3.....	34
4. Tabla 4.....	35
5. Tabla 5.....	37
6. Tabla 6.....	40
7. Tabla 7.....	41
8. Tabla 8.....	42

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Gráficos</b>	<b>Página</b>
1. Figura 1.....	31
2. Figura 2.....	31
3. Figura 3.....	32
4. Figura 4.....	33
5. Figura 5.....	37
6. Figura 6.....	38
7. Figura 7.....	40
8. Figura 8.....	43
9. Figura 9.....	44

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**LLA:** Leucemia linfoblástica aguda

**DM2:** Diabetes mellitus tipo 2

**SM:** Síndrome metabólico

**SG:** Sobrevida global

**RI:** Resistencia a la insulina

**SLE:** Supervivencia libre de eventos

**IMC:** Índice de masa corporal

**SNC:** Sistema nervioso central

**HDL:** Lipoproteína de alta densidad

**HbA1c:** Hemoglobina glucosilada

**HOMA:** Evaluación del modelo homeostático para la resistencia a la insulina

**EMR:** Enfermedad mínima residual

## 1. RESUMEN

**Antecedentes.** La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más común en la infancia, requiriendo un tratamiento complejo y prolongado, con agentes quimioterapéuticos, y dosis altas de glucocorticoides.

Estos tratamientos están relacionados a efectos adversos pueden dar lugar a comorbilidades a corto y largo plazo en el paciente pediátrico. Las complicaciones metabólicas actualmente representan una preocupación importante ya que a corto plazo se relacionan a mayor tasa de infecciones y resistencia a quimioterapéuticos y a largo plazo impactan en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

**Propósito.** El objetivo de este estudio fue documentar la incidencia de RI y síndrome metabólico en niños con reciente diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, y evaluar el impacto en los desenlaces clínicos de intervenciones tempranas.

**Metodología.** Se realizó un estudio de cuasiexperimental no ciego, longitudinal y prospectivo. Se tomaron estudios paraclínicos en búsqueda de alteraciones metabólicas en pacientes pediátricos <16 años con reciente diagnóstico de LLA de enero 2024 a diciembre 2024 tratados en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Los pacientes que cumplían criterios de SM y RI recibieron intervención nutricional y se agregó manejo con Metformina. Posteriormente, se evaluaron desenlaces clínicos tempranos, las complicaciones presentadas, la respuesta al tratamiento y la supervivencia.

**Resultados.** Durante el 2024, se diagnosticaron 31 nuevos casos de LLA, 71% (n=22) masculinos y 29% (n=9) femenino. La mediana de edad fue de 4 años (5 meses – 15 años).



El 18.2% de los niños (n=4) tenían obesidad y 4.5% (n=1) sobrepeso. Dos pacientes (9.1%) presentaron una presión arterial mayor al percentil 95, el 68.2% (n=15) tenían un índice de Homa compatible con RI, 36.4% (n=8) triglicéridos >150 mg/dl, 68.2% (n=15) hiperglicemia en ayuno >100 mg/dl, 72.7% (n=16) HDL menor a 40 mg/dl. La mediana de índice de Homa fue de 5.45 (rango, 0.5 – 22.5), insulina de 19.85 UI/ml (rango, 1.23 – 77.9), y de glucosa en 107 mg/dl (rango, 81 – 256). De los 15 pacientes con RI, 7 fueron tratados con metformina (46.6%). La mediana de edad en el grupo con síndrome metabólico fue de 13 años, y de 4 años sin síndrome metabólico. ( $p=0.031$ ).

**Conclusiones.** En nuestro centro, aproximadamente el 50% de los niños con leucemia tenían resistencia a la insulina y un 16% cumplían con criterios de síndrome metabólico. Es necesario crear medidas emergentes enfocadas en disminuir el riesgo cardiovascular en nuestra población.

**Palabras clave.** *Leucemia linfoblástica aguda, Pediatría, Síndrome metabólico, Resistencia a la insulina, Metformina.*



## 2. INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer infantil más común a nivel mundial, representando el 30% del total de cánceres en niños menores de 15 años.<sup>1</sup>

En México, se estima una incidencia de entre 2 a 4 casos por cada 100,000 niños por año.<sup>2</sup> Además, la mortalidad por leucemia en México, durante la fase de inducción se ha documentado entre el 7 a 15% vs 1 a 2% en países de desarrollados, con una tasa de supervivencia a 5 años significativamente menor (50 - 70% vs 90%).<sup>3,4</sup>

La mayor parte de los casos de LLA se diagnostican entre los 1 y 4 años. Este patrón ha sido atribuido a factores genéticos, infecciosos y ambientales, así como a condiciones socioeconómicas desfavorables que dificultan el acceso a diagnóstico y tratamiento oportuno.<sup>5</sup>

A pesar de los avances terapéuticos, el tratamiento de la LLA implica múltiples fases intensivas de quimioterapia, según lo descrito en protocolos internacionales pediátricos, la duración del tratamiento es generalmente de 2 a 3 años.<sup>6</sup> Que, si bien han aumentado la tasa de supervivencia a largo plazo, también se asocian con complicaciones metabólicas agudas y crónicas.<sup>7</sup>

Entre las complicaciones metabólicas más relevantes se encuentra la hiperglucemia inducida por quimioterapia, principalmente por agentes como los glucocorticoides y la asparaginasa. Encontrándose hasta entre un 5 a 30% de los casos.<sup>6-8</sup> Estas



complicaciones metabólicas se han asociado a corto plazo con mayor riesgo de infecciones, retrasos en el tratamiento, disminución de su efectividad, hospitalizaciones prolongadas y un incremento en la mortalidad temprana.<sup>8-11</sup> Además de que a largo plazo se documenta una mayor carga de enfermedades cardiometabólicas en los sobrevivientes de Leucemia.

Actualmente se ha reportado una alta prevalencia de alteraciones metabólicas incluyendo la obesidad, resistencia a la insulina (RI), hipertensión arterial y dislipidemia, lo que en conjunto se traduce en síndrome metabólico (SM) en niños sobrevivientes de LLA.<sup>12-17</sup>

En algunos estudios, se ha encontrado que hasta un 35 % de los pacientes en remisión presentan resistencia a la insulina y un 15 % hiperglucemia persistente, aun en ausencia de obesidad franca. Esto sugiere una alteración profunda del metabolismo inducida tanto por el tratamiento como por posibles factores genéticos y ambientales preexistentes.<sup>18</sup>

Bajo este contexto, la obesidad infantil adquiere un papel fundamental. México ocupa uno de los primeros lugares a nivel mundial en prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil, con cifras combinadas que superan el 40 % en niños y adolescentes.<sup>19</sup>

Este fenómeno ha provocado un incremento en los casos de síndrome metabólico en la edad pediátrica, que incluye la presencia simultánea de obesidad central, alteraciones en el metabolismo de lípidos, hiperglucemia, hipertensión arterial y resistencia a la



insulina. La coexistencia de estos factores incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2 a futuro.<sup>20</sup>

Aunque en pediatría, actualmente no existe una definición internacional establecida para diagnosticar SM, sin embargo, todas las definiciones incluyen la obesidad como un prerrequisito para el desarrollo del SM, incluso en niños.<sup>21</sup> Según la federación Internacional de Diabetes (IDF), en niños de 10 a <16 años se define como la presencia de obesidad central (perímetro de cintura  $\geq$  percentil 90 o límite adulto si menor), más al menos 2 de 4 criterios adicionales: presión arterial elevada ( $\geq$  130/85 mm Hg), triglicéridos  $\geq$  150 mg/dL, HDL-C < 40 mg/dL, glucosa  $\geq$  100 mg/dL o diabetes tipo 2 conocida. Además menciona que aunque en menores de 10 años no existen criterios definidos, es necesario darle seguimiento a estos factores de riesgo de manera individualizada.<sup>22</sup>

Algunos estudios han evidenciado que en niños con LLA, aún antes de iniciar quimioterapia, pueden detectarse alteraciones en la somatometría y parámetros bioquímicos como hiperglucemia, hipertrigliceridemia, y niveles elevados de leptina o GIP, lo cual refleja una predisposición metabólica basal posiblemente exacerbada por el tratamiento.<sup>23</sup>

Por esta razón, se han estudiado factores de riesgo en los niños que aumenten la posibilidad de desarrollar episodios de hiperglucemia por el uso de estos agentes quimioterapéuticos. Los más reportados incluyen el síndrome de Down, la LLA de alto riesgo, antecedentes familiares de diabetes mellitus, pacientes con ascendencia



afroamericana, entornos socioeconómicos desfavorecidos, los niños con edad >10 años, el índice de masa corporal (IMC) elevado. Estos dos últimos, relacionados también con la resistencia a la insulina debido a los efectos hormonales propios de la pubertad y al exceso de adipocitos en la obesidad.<sup>9, 24,25</sup>

La identificación temprana de alteraciones metabólicas al momento del diagnóstico de LLA es por tanto de gran importancia clínica, particularmente en poblaciones con alta prevalencia de obesidad infantil como la mexicana. Evaluar parámetros somatométricos (como índice de masa corporal, circunferencia de cintura) y de laboratorio (glucosa, insulina, perfil lipídico) permite describir la incidencia inicial del síndrome metabólico y de la resistencia a la insulina en esta población, aportando evidencia útil para el diseño de estrategias de prevención y manejo que mejoren los desenlaces a corto y largo plazo.

Además, considerando que los tratamientos oncológicos en esta enfermedad pueden potenciar alteraciones metabólicas ya existentes, el manejo oportuno e integral pudiera mejorar el pronóstico en estos pacientes. Sin embargo, actualmente no existe un tratamiento estandarizado para SM en niños con LLA y tampoco una profilaxis para la prevención de la hiperglucemia secundaria a quimioterapia.

Algunos autores recomiendan implementar cambios en la dieta y el estilo de vida, y al presentar hiperglucemia iniciar el uso de insulina o metformina para la normalización de la glucosa plasmática.<sup>9, 25</sup>



En el año 2013, se realizó un estudio para valorar la eficacia y seguridad del uso de metformina como tratamiento en hiperglucemias en pacientes pediátricos con LLA; se incluyeron 17 pacientes tratados con metformina (4 inicialmente recibieron insulina) 12 pacientes en inducción y 5 pacientes durante el tratamiento de re-inducción por recaída. La mediana de los valores de glucosa fue de 286 mg/dl (112-499 mg/mL) y una dosis metformina de 28 mg/kg/día. Solo se reportó una falla al tratamiento y en ninguno de los niños participantes se presentaron efectos adversos. <sup>(26)</sup>

Además, el empleo de metformina en otras patologías oncológicas ha demostrado eficacia actuando como un coadyuvante mediante la vía de Inhibición de proteincinasa estimulada por el AMP (AMPK) e inhibición de la proteína mTOR, favoreciendo la apoptosis celular de los blastos linfoides en la LLA de células B. <sup>(27, 28)</sup>.

En un estudio que se realizó en el 2017, en China, en cultivos celulares de pacientes con leucemia mieloide crónica y leucemia linfoblástica T, la metformina sensibiliza los blastos linfoides a la apoptosis inducida por vincristina por la misma vía y sugiere que la combinación de metformina y vincristina podría ser una nueva estrategia terapéutica para tratar la leucemia. Otra de las ventajas de su empleo es que no está asociada a hipoglucemias por lo que no requiere monitorización. <sup>(29, 30)</sup>

El objetivo principal de este estudio fue detectar oportunamente a los niños con reciente diagnóstico de LLA y alteraciones metabólicas como obesidad, hiperglucemia, resistencia a la insulina, y dislipidemias. Además, de referir y dar manejo precoz con



Metformina y cambios en el estilo de vida, según se vea necesario en cada caso. Por último, comparamos los desenlaces clínicos y pronóstico en los niños con LLA y SM.

## **Justificación**

En México la obesidad infantil es un grave problema de salud pública, relacionado a su vez con un incremento de complicaciones metabólicas.

La asociación de estas comorbilidades en niños con LLA es de suma importancia, ya que se relaciona con un incremento en las complicaciones infecciones, así como una respuesta al tratamiento menor debido a resistencia a los agentes quimioterapéuticos, impactando en el pronóstico de los pacientes a corto y a largo plazo.

A pesar de su alta incidencia en hispanos, no existen guías estandarizadas para la prevención y manejo de hiperglucemia secundaria, resistencia a la insulina y síndrome metabólico en niños con LLA.

Estudiar cual es la incidencia real en nuestra población y el impacto de intervenciones tempranas permitirá crear estrategias de tratamiento y mejorar la sobrevida en nuestro país.

## **Definición del Problema**

**Magnitud.** La hiperglucemia, resistencia a la insulina y el síndrome metabólico son comorbilidades que afectan frecuentemente a la población pediátrica hispana. Actualmente no existe un protocolo estandarizado para su detección temprana, y manejo en niños con LLA.



**Trascendencia.** Estas comorbilidades se han estudiado como un factor de riesgo para la resistencia a quimioterápicos, infecciones y complicaciones cardiovasculares a largo plazo por lo que en este grupo de pacientes llevar un control metabólico estricto es fundamental.

**Vulnerabilidad.** Este estudio nos permitirá valorar si la identificación temprana, intervención dietética y el uso de Metformina pudiera mejorar los resultados clínicos y sobrevida en pacientes pediátricos con LLA con resistencia a la insulina.

**Pregunta de investigación.** ¿Cuál es la trascendencia de la detección temprana de alteraciones metabólicas y el impacto de la intervención (dieta y metformina) en los resultados clínicos de niños con LLA con resistencia a la insulina?

### **3. HIPÓTESIS**

#### **Hipótesis alterna**

La detección oportuna de resistencia a la insulina y el tratamiento con intervenciones dietéticas y metformina mejora los resultados clínicos en niños con LLA.

#### **Hipótesis Nula**

La detección oportuna de resistencia a la insulina y el tratamiento con metformina no mejora los resultados clínicos y sobrevida en niños con LLA.



## **4. OBJETIVOS**

### **Objetivo principal**

El objetivo de este estudio fue conocer la incidencia de alteraciones metabólicas en niños con reciente diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y el impacto de intervenciones dietéticas tempranas y metformina en pacientes con resistencia a la insulina.

### **Objetivos secundarios**

- Describir la incidencia de resistencia a la insulina, y síndrome metabólico en niños con reciente diagnóstico de LLA.
- Comparar la tasa de complicaciones infecciosas, mortalidad y respuesta al tratamiento en niños con y sin alteraciones metabólicas.
- Describir la factibilidad de un tratamiento temprano con intervención dietética y metformina
- Registrar los efectos adversos con el uso de Metformina.
- Comparar la tasa de complicaciones infecciosas, mortalidad y respuesta al tratamiento en niños con alteraciones metabólicas en manejo con metformina contra los que se manejaron únicamente con dieta.

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

### **Diseño del estudio**

Estudio Cuasiexperimental, longitudinal, prospectivo, analítico, no aleatorizado, comparativo.

### **Lugar o sitio del estudio**

Departamento de Hematología Pediátrica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

### **Criterios de selección de la muestra**

#### ***Criterios de inclusión***

- Pacientes pediátricos mayores de 1 año y menores de 16 años de edad.
- Diagnóstico reciente de leucemia linfoblástica aguda.

#### ***Criterios de exclusión***

- Padres o tutores legales que no acepten participar en el estudio.
- Edad fuera de rango de estudio.
- Pacientes que recibieron más de 3 días de corticoesteroides a dosis altas previo a la toma de laboratorios.

#### ***Criterios de eliminación para el tratamiento con Metformina***

- Seguimiento en otra institución posterior al diagnóstico



- Presencia de efectos adversos serios secundarios al uso de metformina, tales como acidosis láctica o efectos adversos gastrointestinales grado 3 o 4.
- Falta de apego al tratamiento (omisión de 2 ó más dosis durante la semana, referido por el cuidador)
- Presencia de hiperglucemia severa (mayor de 200 mg/dL) que requiera hospitalización y uso de insulina según guías de manejo.
- Acidosis metabólica
- Deterioro función renal: TFG  $<30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>

## **Metodología**

Se estudiaron todos los casos nuevos de LLA en pacientes pediátricos que acudan al Departamento de Hematología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de enero 2024 a diciembre 2024.

Inicialmente en todos los pacientes pediátricos con diagnóstico nuevo de LLA (entendiendo reciente diagnóstico como el momento antes de iniciar cualquier terapia dirigida al tratar la LLA) se les realizó una evaluación inicial clínica y de laboratorio en el Departamento de Hematología Pediátrica que incluirá la medición de glucosa plasmática en ayuno, insulina basal, perfil de lípidos completo, química sanguínea, hemoglobina glucosilada, enzimas hepáticas, somatometría completa (peso, talla, perímetro abdominal, IMC) y medición de presión arterial.

Posteriormente, con la evaluación antes descrita, identificamos aquellos pacientes con

resistencia a la insulina o factores de riesgo para desarrollar episodios de hiperglucemia, durante el tratamiento entre ellos: IMC con Sobrepeso ( $\geq$  p 85) u obesidad ( $\geq$  95), Obesidad Central= Circunferencia abdominal:  $\geq$  p90, TA:  $>$  p90 para la edad, sexo y peso, TGL:  $\geq$  150 mg/dl ( $\geq$  1.24mmol/L), HDL bajo:  $\leq$  40 mg/dl ( $\leq$ 1.03mmol/L), Glucosa en ayuno:  $\geq$  100 mg/dl (5.6 mmol/L) o conocerse el diagnóstico de DM2, HOMA risk:  $\geq$ 2.6.

A aquellos pacientes con resistencia a la insulina mayores de 5 años se le añadió Metformina al manejo convencional de LLA con el protocolo institucional correspondiente al riesgo en las fases de tratamiento. Solo si los padres y pacientes si así lo desean, luego de firmar el consentimiento y el asentimiento informado

La cronología del estudio fue la siguiente:

1. Preselección (identificación de pacientes con factores de riesgo)
2. Firma del consentimiento y asentimiento informados en aquellos niños que iniciaron tratamiento con Metformina.
3. Iniciar con el protocolo institucional según el riesgo, añadiendo el siguiente tratamiento para prevenir hiperglicemias:
  - En niños de 5 a 12 años: Metformina 500 mg presentación en solución pediátrica 500 mg en 5 ml o presentación en tabletas, cada 12 horas VO ambulatoria.
  - En niños mayores de 12 años: Metformina 850 mg presentación en solución pediátrica 500 mg en 5 ml o presentación en tabletas, cada 12 horas VO ambulatoria.
  - Valoración y consejo nutricional al inicio del tratamiento



4. Mediciones: Se definió como euglicemia en ayuno (valor normal) valores de glucosa capilar <100 mg/dl, intolerancia a la glucosa > 100-125, hiperglucemia intermedia: 126- 199 e hiperglucemia severa: >200 mg/dl. (Se corroboró en caso de alteración con glucosa sérica en caso de que haya alteración).
5. Evaluación: se valoró la frecuencia de muerte en la inducción, falla en la inducción, pancreatitis, hipertrigliceridemia, trombosis, sepsis, fiebre y neutropenia, incremento de peso, sobrevida, mortalidad.
6. Seguimiento a largo plazo:
  - La continuidad del tratamiento con Metformina fue valorada por el equipo de Endocrinología pediátrica, individualizando cada caso.
  - En caso que el paciente presentó recaída de la enfermedad durante su seguimiento (más de 5% de blastos en médula ósea) y que requiriera iniciar un esquema de re inducción fue revalorado de acuerdo a sus factores de riesgo para hiperglucemia y recibió manejo con metformina o insulina en caso de que se requiera, fuera del protocolo de investigación.
  - Los pacientes continuaron con sus citas de control para el tratamiento de leucemia durante 2 años 6 meses, posteriormente iniciarán su seguimiento en la clínica de vigilancia hasta completar 5 años de seguimiento.
  - En cada consulta se valoró biometría hemática, exploración física completa y somatometría (peso y talla).

### **Técnica de muestreo**

Se realizó un muestreo no probabilístico a conveniencia.

### **Tamaño de la muestra**

El cálculo del tamaño de la muestra fue a conveniencia, incluyendo a todo el universo de pacientes, de acuerdo con los pacientes pediátricos con reciente diagnóstico de LLA en nuestro centro.

### **Análisis estadístico**

Se empleó el paquete estadístico SPSS v.24.0 para el análisis de los datos. Para evaluar la eficacia de la intervención, y la evolución de los pacientes se empleo la prueba de Chi cuadrada para las variables categóricas y la prueba t de Student ó U de Mann-Whitney para las variables continuas. Para el análisis descriptivo de la presencia de hiperglucemia y criterios de síndrome metabólico, tasas de complicaciones infecciosas y eventos adversos se obtuvieron frecuencias medias con desviación estándar y medianas con rangos según corresponda. Se determinaron las tasas de sobrevida global con el método de Kaplan - Meier y la comparación entre grupos mediante el estadístico Log-Rank. Se consideró significativo un valor de  $P \leq 0.05$ .

### **Confidencialidad**

Se utilizaron números de folio en todos los sujetos de investigación, se evitó usar el registro o nombre del sujeto en la base de datos. Solo el equipo de investigación tuvo acceso a la base de datos en donde se recabó la información. En caso de publicarse el estudio se evitará utilizar cualquier dato que pudiera exponer la confidencialidad de los sujetos de investigación.



### **Consentimiento informado**

Durante el estudio se llevó a cabo la recolección de consentimientos informados firmados por el padre o tutor del sujeto de investigación, y asentimientos informados firmados por los pacientes debido a la naturaleza propia del estudio.

### **Financiamiento**

Recursos propios del departamento de Pediatría, del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

### **Aspectos éticos**

Este estudio se llevó a cabo bajo la autorización del Comité de Ética en investigación y el Comité de investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, siguiendo las normativas internacionales y nacionales sobre los estudios de investigación que involucran seres humanos, de acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación, la NOM-012-SSA3-2012, la Declaración de Helsinki y los principios de autonomía, justicia, beneficencia y no maleficencia.

### **Definición de variables**

<b>Tabla 1. Definición de variables.</b>			
<b>Variable</b>	<b>Unidad de medida</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Reportada como</b>

Edad al diagnóstico	Edad en años	Cuantitativa, discreta.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
Peso al diagnóstico	Peso en kilogramos	Cuantitativa, continua.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
Altura al diagnóstico	Altura en centímetros	Cuantitativa, continua.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
IMC al diagnóstico	Valor del índice de masa corporal	Cuantitativa, continua.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
Circunferencia abdominal al diagnóstico	Circunferencia abdominal en centímetros	Cuantitativa, continua.	Media y desviación estándar o



			mediana y rango intercuartil.
Estado nutricional Al diagnóstico	Clasificación del estado nutricional de acuerdo al IMC	Cualitativa, nominal.	Frecuencia y porcentaje.
TA al diagnóstico	Cifras de Tensión arterial en mmHg	Cuantitativa, continua.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
Hipertensión al diagnóstico	Presencia o no de Hipertensión Arterial	Cualitativa, nominal.	Frecuencia y porcentaje.
TGL al diagnóstico	Resultado del valor de triglicéridos	Cuantitativa, continua.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
Glucosa en ayuno al diagnóstico	Resultado del valor de glucosa en ayuno	Cuantitativa, continua.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.

HDL al diagnóstico	Resultado del valor de HDL	Cuantitativa, continua.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
Insulina basal al diagnóstico	Resultado del valor de la insulina basal	Cuantitativa, continua.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
HOMA risk al diagnóstico	Resultado del índice de HOMA	Cuantitativa, continua.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
Resistencia a la insulina al diagnóstico	Presencia o no de resistencia a la insulina	Cualitativa, nominal.	Frecuencia y porcentaje.
Muerte en inducción	Paciente finado o vivo durante la fase de inducción	Cualitativa, nominal.	Frecuencia y porcentaje.



Falla en inducción	Si falla o no falla al finalizar la fase de inducción	Cualitativa, nominal.	Frecuencia y porcentaje.
Pancreatitis	Aparición de pancreatitis	Cualitativa, nominal.	Frecuencia y porcentaje.
Sobrevida	Sobrevida global mediante Kaplan Meier	Cuantitativa, continua	Porcentaje
fiebre y neutropenia	Si o no presenta episodios de fiebre y neutropenia	Cualitativa, nominal.	Frecuencia y porcentaje.
Sepsis	Aparición de sepsis	Cualitativa, nominal.	Frecuencia y porcentaje.
Trombosis	Aparición de trombosis	Cualitativa, nominal.	Frecuencia y porcentaje.
Incremento de peso	Aumento de peso si o no	Cualitativa, nominal.	Frecuencia y porcentaje.
Efectos adversos a la metformina	Tasa de efectos adversos	Cualitativo, ordinal	Frecuencia y porcentaje

## 6. RESULTADOS

### Características generales

Se realizó un análisis prospectivo de pacientes recientemente diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Durante el año 2024. Se diagnosticaron 31 casos nuevos de LLA en nuestro centro (ver características en la tabla 2). El 71% (n=22) pertenecientes al género masculino y 29% (n=9) femenino. (Figura 1) La mediana de edad fue de 4 años (5 meses – 15 años), por grupos de edad el 64.5% (n=20) fueron preescolares, 25.8% (n=8) adolescentes, 6.5% (n=2) escolares, y 3.2% (n=1) lactante. (Figura 2)

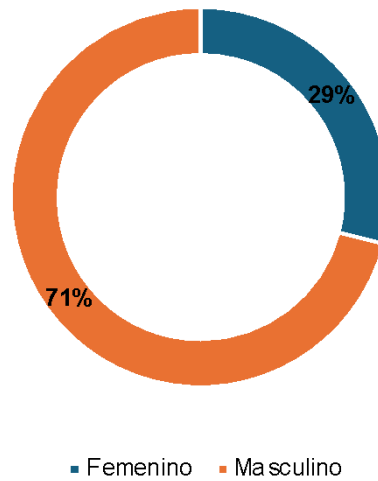
El 83.9% (n=26) del subtipo B, 9.7% (n=3) Pre-B, 3.2% (n=1) Pro-B, y 3.2% (n=1) tipo T. Cinco pacientes (16.1%) se clasificaron en riesgo habitual, 12 (38.7%) intermedio y 14 (45.1%) en riesgo alto. En cuanto a la clasificación por infiltración a sistema nervioso central (SNC) al diagnóstico, el 74.2% (n=23) correspondían a un SNC 1, 9.7% (n=3) SNC 2, 9.7% (n=3) SNC 3 y en 6.5% (n=2) no fue valorable. El 74.2% (n=23) de los pacientes presentaron una adecuada respuesta a esteroides, 3.2% (n=1) mala respuesta y en 22.6% (n=7) no pudo ser valorable.

Tabla 2. Características clínicas al diagnóstico	
	<b>Total, N=31</b>
Género, n (%)	
<i>Femenino</i>	9 (29)
<i>Masculino</i>	22 (71)
Edad, mediana en años (rango)	4 (5 m – 15a)
Grupos de edad, n (%)	
<i>Lactante</i>	1 (3.2)
<i>Preescolar</i>	20 (64.5)
<i>Escolar</i>	2 (6.5)
<i>Adolescente</i>	8 (25.8)
Somatometría, mediana (rango)	
<i>Peso (kg)</i>	17.2 (5.6 - 86)
<i>Talla (cm)</i>	104 (56 - 173)
<i>IMC</i>	16.3 (9.8 – 34.4)
Estado nutricional, n (%)	
<i>Eutrófico</i>	15 (48.4)
<i>Desnutrición</i>	8 (25.8)
<i>Sobrepeso</i>	1 (3.2)
<i>Obesidad</i>	7 (22.6)
Subtipos, n (%)	
<i>LLA-B</i>	26 (83.9)
<i>LLA-proB</i>	3 (9.7)
<i>LLA-preB</i>	1 (3.2)
<i>LLA-T</i>	1 (3.2)
Riesgo, (%)	
<i>Habitual</i>	5 (16.1)
<i>Intermedio</i>	12 (38.7)
<i>Alto</i>	14 (45.2)
SNC, n (%)	
<i>1</i>	23 (74.2)
<i>2</i>	3 (9.7)
<i>3</i>	3 (9.7)
<i>No valorable</i>	2 (6.5)
Respuesta a esteroides, n (%)	
<i>Adecuada</i>	23 (74.2)
<i>Mala</i>	1 (3.2)
<i>No valorable</i>	7 (22.6)

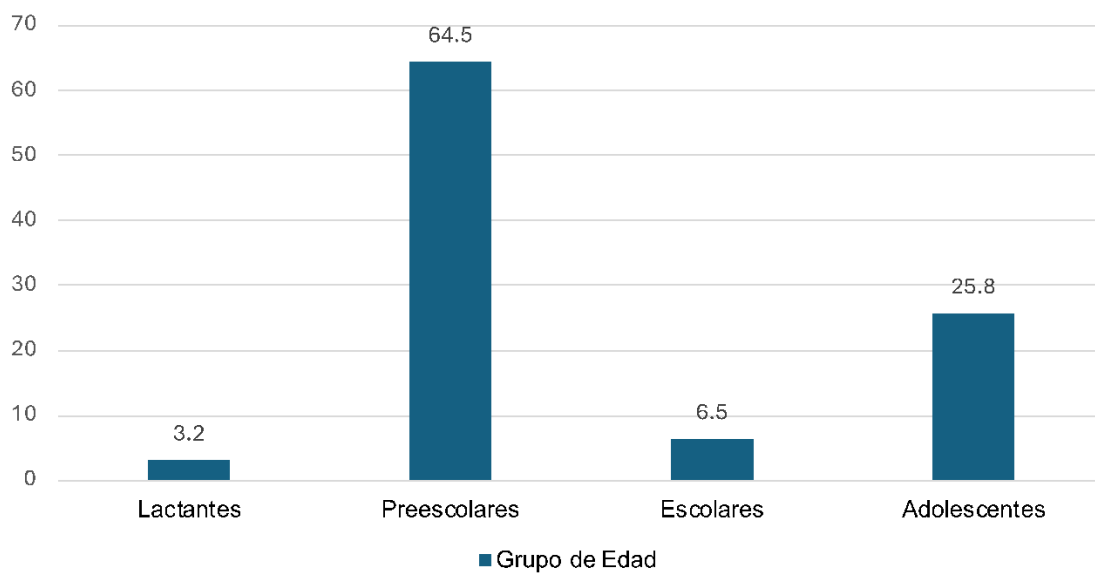
Abreviaturas: LLA, Leucemia linfoblástica aguda; SNC, Sistema nervioso central.



**Figura 1. Distribución de género**



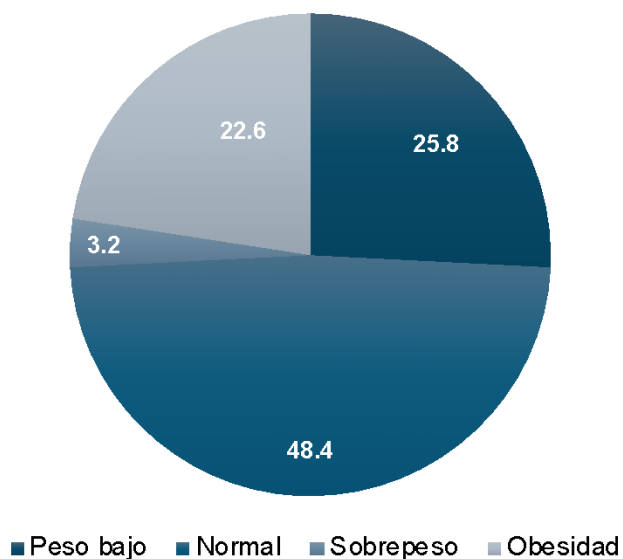
**Figura 2. Distribución por grupos de edad**



### Estado nutricional

Al diagnóstico, 48.4% (n=15) tenían un peso normal para la edad (p3 – p85), 25.8% (n=8) peso bajo (p<3), 22.6% (n=7) obesidad (p>95), y 3.2% (n=1) sobrepeso (p85 – p95). (Figura 3) La mediana de IMC fue de 16.3 (rango, 9.8 – 34.4), peso 17.2 kg (rango, 5.6 – 86) y talla de 104 cm (rango, 56 – 173).

**Figura 3. Estado nutricional**



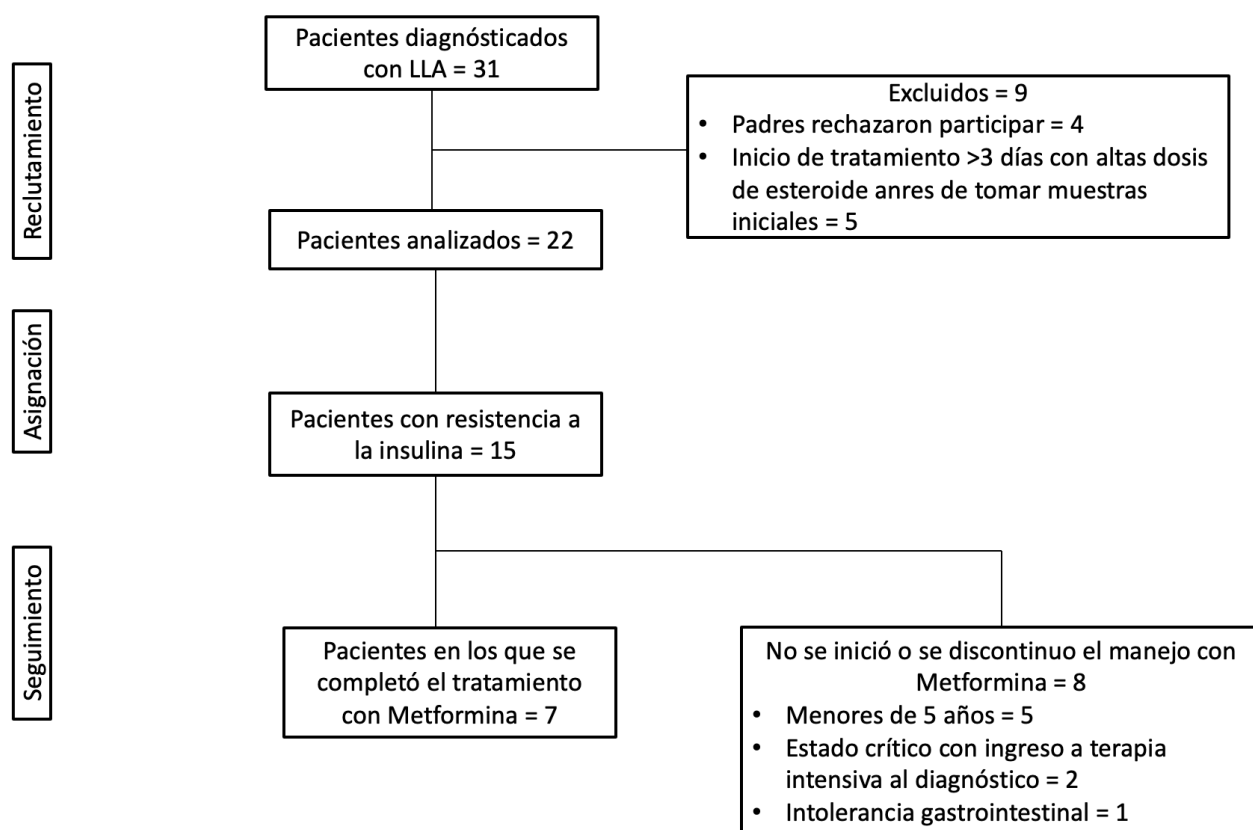
## Síndrome metabólico

Se logró analizar el riesgo de síndrome metabólico en el 70% (n=22) de los niños con reciente diagnóstico de LLA, 30% (n=9) quedaron fuera del análisis.

Los motivos por los que quedaron fuera del análisis fueron:

En 5 pacientes se inició tratamiento >3 días con altas dosis de esteroide antes de tomar las muestras iniciales. En 4 pacientes no contaban con autorización de sus padres o tutores para participar en el estudio. (Ver figura 4)

**Figura 4. Diagrama de flujo de pacientes con resistencia a la insulina**



Se valoró el riesgo de síndrome metabólico al diagnóstico de LLA, mediante la evaluación clínica y de parámetros de laboratorio incluyendo los niveles de glucosa plasmática en ayuno, colesterol, triglicéridos, insulina, índice de Homa, HDL, fosfatasa alcalina, hemoglobina glucosilada, las cuales se resumen en la tabla 3.

<b>Tabla 3. Parámetros metabólicos de niños al diagnóstico de LLA</b>	
<b>Total, N=22</b>	<b>Mediana (rango)</b>
Insulina (uUI/ml)	19.8 (1.2 – 77.9)
Glucosa (mg/dl)	107 (81 – 256)
Triglicéridos (mg/dl)	131 (61 – 293)
HDL (mg/dl)	25 (16 – 58)
HbA1c (%)	5.8 (4.5 – 7.1)
Fosfatasa alcalina U/l	105 (49 – 182)
Colesterol total (mg/dl)	116 (65 – 230)
HOMA-IR	5.4 (0.5 – 22.5)

Abreviaturas: LLA, Leucemia linfoblástica aguda; HDL, lipoproteína de alta densidad; HbA1c, hemoglobina glucosilada; HOMA-IR, evaluación del modelo homeostático para la resistencia a la insulina.



Encontramos que el 18.2% de los niños (n=4) tenían obesidad y 4.5% (n=1) sobrepeso. Dos pacientes (9.1%) presentaron una presión arterial mayor al percentil 95. El 68.2% (n=15) tenían un índice de HOMA compatible con resistencia a la insulina, 36.4% (n=8) triglicéridos >150 mg/dl, 68.2% (n=15) hiperglicemia en ayuno >100 mg/dl, 72.7 (n=16) HDL menor a 40 mg/dl. (Tabla 4)

Por último, 5 pacientes con LLA cumplían además criterios de síndrome metabólico a su diagnóstico.

<b>Tabla 4. Evaluación del riesgo de síndrome metabólico en niños con LLA</b>	
	<b>Total, N=22 (%)</b>
Obesidad	4 (18.2)
Sobrepeso	1 (4.5)
Hipertensión arterial (p>95)	2 (9.1)
Hipertrigliceridemia >150 mg/dl	8 (36.4)
HDL <40 mg/dl	16 (72.7)
Hiperglicemia >100 mg/dl en ayunas	15 (68.2)
HOMA-IR >2.5	15 (68.2)

Abreviaturas: LLA, Leucemia linfoblástica aguda; HDL, lipoproteína de alta densidad; HOMA-IR, evaluación del modelo homeostático para la resistencia a la insulina.

## **Resistencia a la insulina**

Quince pacientes (68.2%) tuvieron un índice de HOMA mayor a 2.5, con una mediana de 5.45 (rango, 0.5 – 22.5), mediana de insulina de 19.85 UI/ml (rango, 1.23 – 77.9), mediana de glucosa de 107 mg/dl (rango, 81 – 256). (Tabla 3)

En la tabla 5 se compararon los desenlaces clínicos de aquellos pacientes con y sin resistencia a la insulina, además en la figura 5 se observa la sobrevida global a 12 meses.

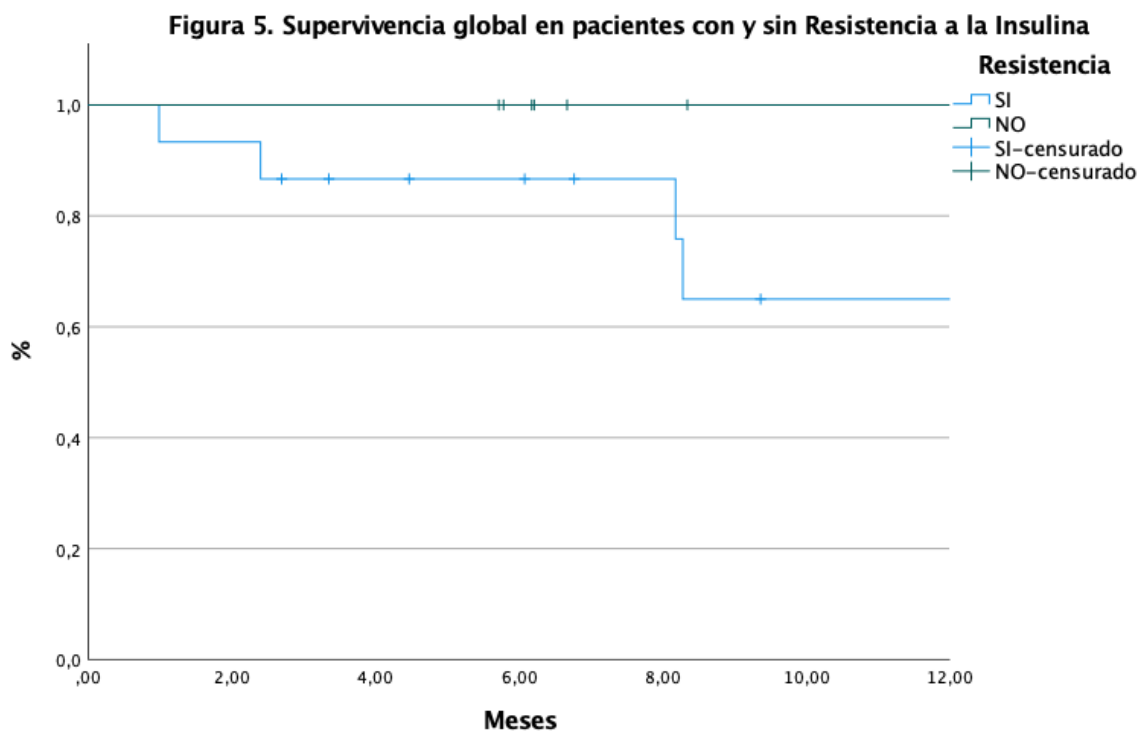
La tabla muestra que los pacientes con resistencia a la insulina (RI) presentaron con mayor frecuencia fiebre y neutropenia (40% vs. 57% en el grupo sin RI), sepsis (33.3% vs. 42.8%), falla en la inducción (40% vs. 14.2%), trombosis (6.6% vs. 0%) e incremento de peso (26.6% vs. 42.8%). También se observó una mayor proporción de muertes en el grupo con RI (26.6% vs. 14.2%). Sin embargo, ninguna de estas diferencias alcanzó significancia estadística.

En contraste, la pancreatitis fue significativamente más frecuente en los pacientes sin RI (57% vs. 6.6%,  $p = 0.009$ ). La mortalidad en inducción fue reportada únicamente en el grupo con RI (13.3% vs. 0%), sin diferencia estadísticamente significativa. La supervivencia global a 12 meses fue del 65% en pacientes con RI frente a 100% en aquellos sin RI, aunque esta diferencia no resultó significativa ( $p = 0.801$ ) (Figura 5).

<b>Tabla 5. Resultados clínicos en pacientes con resistencia la insulina</b>			
	Con RI N=15 (100%)	Sin RI N=7 (100%)	<i>p</i>
Fiebre y neutropenia, n (%)	6 (40)	4 (57)	0.452
Sepsis, n (%)	5 (33.3)	3 (42.8)	0.665
Muerte en la inducción, n (%)	2 (13.3)	0	0.311
Falla en la inducción, n (%)	6 (40)	1 (14.2)	0.228
Pancreatitis, n (%)	1 (6.6)	4 (57)	0.009*
Trombosis, n (%)	1 (6.6)	0	0.484
Incremento de peso, n (%)	4 (26.6)	3 (42.8)	0.448
Muerte, n (%)	4 (26.6)	1 (14.2)	0.519
SG a 12 meses (%)	65	100	0.801

Abreviaturas: RI, Resistencia a la insulina; SG, Supervivencia global.

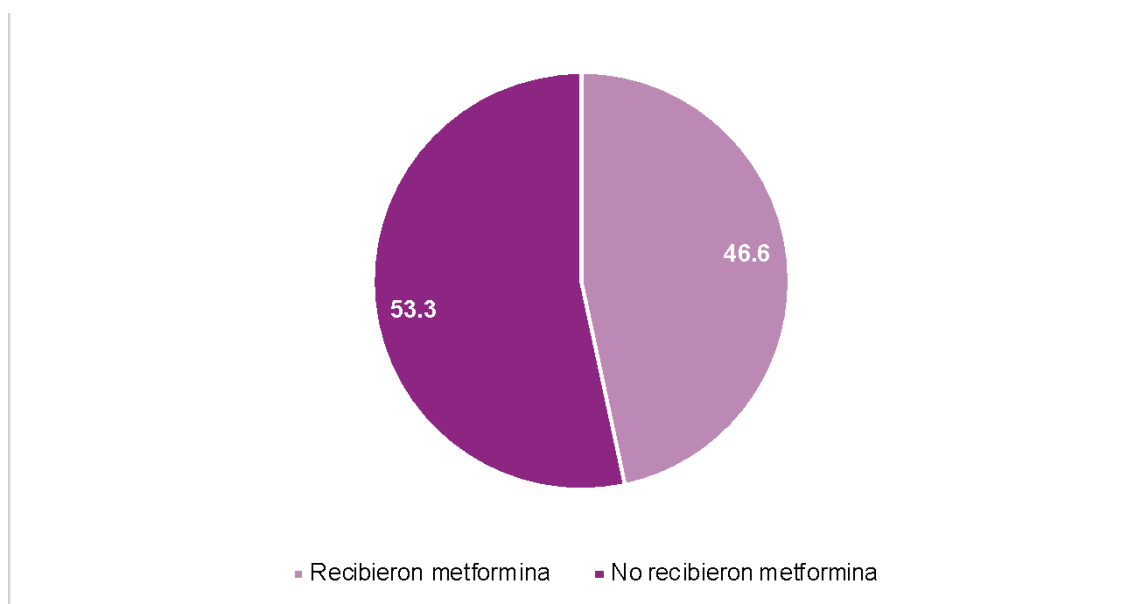
\* = diferencia significativa



## Grupo tratado con Metformina

Siete pacientes (46.6%) de los 15 diagnosticados con resistencia a la insulina fueron tratados con Metformina, en 8 pacientes no fue factible el tratamiento con Metformina y únicamente se dio manejo dietético (5 menores de 5 años, 2 pacientes en estado crítico con ingreso a terapia intensiva al diagnóstico, 1 intolerancia GI ) (Figura 4 y 6)

**Figura 6. Pacientes tratados con Metformina**



Actualmente, de los 7 pacientes tratados con metformina, 3 fallecieron (42.8%), 4 siguen vivos (57.14%). Uno de ellos (14%) requirió valoración médica por dolor abdominal en urgencias. En el resto, no se reportaron efectos adversos directos asociados al medicamento. Los 3 pacientes finados presentaron falla en la inducción y sepsis.



Se compararon además los resultados clínicos y sobrevida al año en aquellos pacientes con RI que recibieron Metformina de aquellos que fueron tratados con cambios en el estilo de vida sin manejo farmacológico. (Ver tabla 6 y figura 7)

En la Tabla 6 se muestran los resultados clínicos comparando a los pacientes que recibieron metformina versus aquellos que no la recibieron.

En el grupo con metformina (n=7), se observó fiebre y neutropenia en 28.5% de los pacientes, sepsis en 43%, falla en la inducción en 43% y mortalidad durante la inducción en 28.5%. Además, 14% presentó pancreatitis y 43% falleció en el seguimiento, con una supervivencia global (SG) a 12 meses de 53%.

En el grupo sin metformina (n=8), fiebre y neutropenia ocurrió en 50% de los casos, sepsis en 25%, y falla en la inducción en 37.5%, sin muertes reportadas durante la inducción. No se observaron casos de pancreatitis, aunque se reportó un caso de trombosis (12.5%). El 12.5% falleció durante el seguimiento, con una SG a 12 meses de 75%.

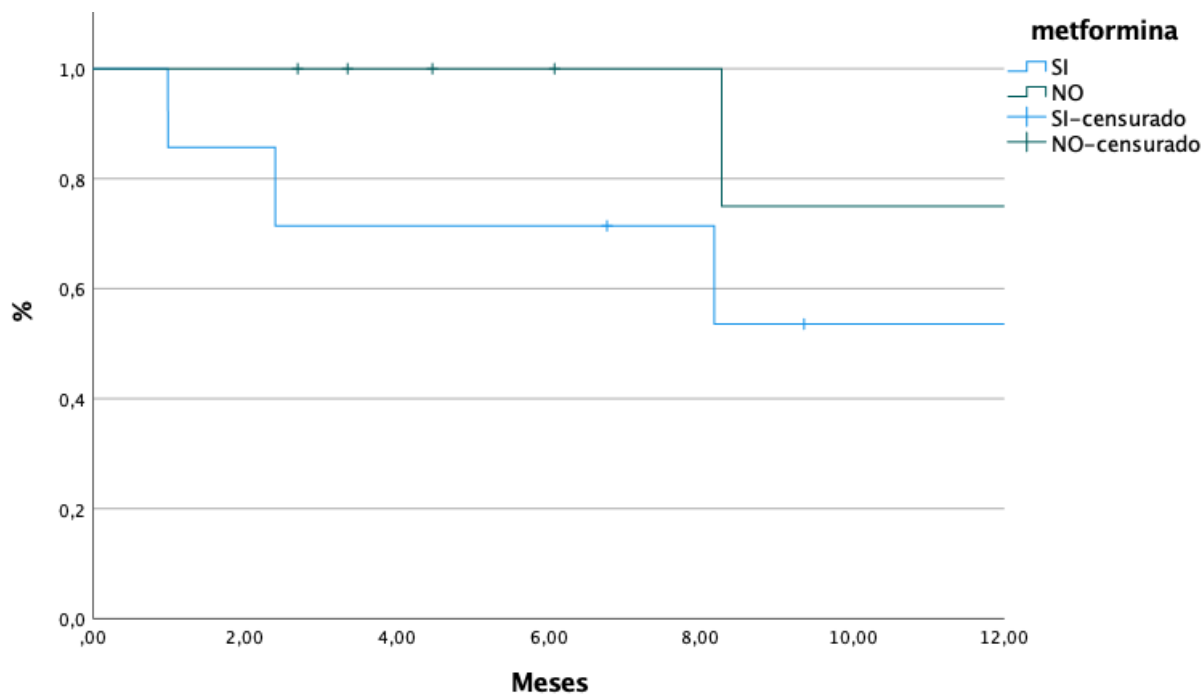
Aunque no todas las diferencias fueron estadísticamente significativas, se destaca la mayor frecuencia de pancreatitis en el grupo con metformina (\*p=0.009), mientras que las demás complicaciones y la supervivencia mostraron tendencias numéricas sin alcanzar significancia estadística.

<b>Tabla 6. Resultados clínicos con y sin Metformina</b>			
	Con Metformina N=7 (100%)	Sin Metformina N=8 (100%)	<i>p</i>
Fiebre y neutropenia, n (%)	2 (28.5)	4 (50)	0.452
Sepsis, n (%)	3 (43)	2 (25)	0.665
Muerte en la inducción, n (%)	2 (28.5)	0	0.311
Falla en la inducción, n (%)	3 (43)	3 (37.5)	0.228
Pancreatitis, n (%)	1 (14)	0	0.009*
Trombosis, n (%)	0	1 (12.5)	0.484
Incremento de peso, n (%)	1 (14)	3 (37.5)	0.448
Muerte, n (%)	3 (43)	1 (12.5)	0.519
SG a 12 meses (%)	53	75	0.206

Abreviaturas: SG, Supervivencia global.

\* = diferencia significativa

**Figura 7. Sobrevida global en pacientes con y sin Metformina.**



En la tabla 7 se describieron las características clínicas y estado actual de los pacientes diagnosticados con resistencia a la insulina y LLA, en donde se observa una tendencia de mayor edad en el grupo tratado con metformina.

<b>Tabla 7. Características clínicas y resultados de pacientes con RI</b>					
Edad / Género	Recibió metformina (si / no)	Respuesta a esteroide (si /no)	Riesgo al diagnóstico	Falla inducción (si /no)	Estado actual
15a, F	Si	Si	Intermedio	No	Vivo
13a, M	Si	No	Alto	Si	Finado
15a, M	Si	Si	Alto	Si	Finado
15a, F	Si	Si	Intermedio	No	Vivo
14a, F	Si	NV	Alto	No	Vivo
14a, F	Si	Si	Alto	No	Vivo
13a, F	Si	NV	Alto	Si	Finado
5a, M	No	Si	Bajo	No	Vivo
8a, M	No	Si	Alto	Si	Vivo
5a, M	No	Si	Bajo	No	Vivo
12a, M	No	Si	Alto	Si	Finado
2a, M	No	Si	Intermedio	No	Vivo
2a, F	No	NV	Alto	No	Vivo
4a, M	No	NV	Alto	No	Vivo
5a, M	No	Si	Alto	Si	Vivo post TPH

Abreviaturas: A, años; F, femenino; M, Masculino; RI, Resistencia a la insulina; NV, No valorable; TPH, Trasplante de progenitores hematopoyéticos.

## Resultados clínicos y síndrome metabólico

Cinco pacientes fueron diagnosticados con SM. La mediana de edad en el grupo con síndrome metabólico fue de 13 años, y de 4 años sin síndrome metabólico. Para comparar la edad en ambos grupos utilizamos la prueba Mann-Whitney para pruebas no paramétricas, obteniendo una  $p=0.031$ .

Comparamos la supervivencia y resultados clínicos de los pacientes que cumplían o no criterios de síndrome metabólico al diagnóstico (ver tabla 8).

<b>Tabla 8. Resultados clínicos y síndrome metabólico</b>			
	Con síndrome metabólico N=5	Sin síndrome metabólico N=17	<i>p</i>
Fiebre y neutropenia, n (%)	2 (40)	8 (47)	0.781
Sepsis, n (%)	2 (40)	6 (35)	0.848
Muerte en la inducción, n (%)	2 (40)	0 (0)	0.006*
Falla en la inducción, n (%)	3 (60)	4 (23)	0.124
Pancreatitis, n (%)	0 (0)	5 (29)	0.168
Trombosis, n (%)	0 (0)	1 (5.8)	0.579
Incremento de peso, n (%)	1 (20)	6 (35)	0.519
Muerte, n (%)	2 (40)	3 (17)	0.294
SG a 12 meses (%)	60%	79%	0.137

Abreviaturas: SG, Supervivencia global.

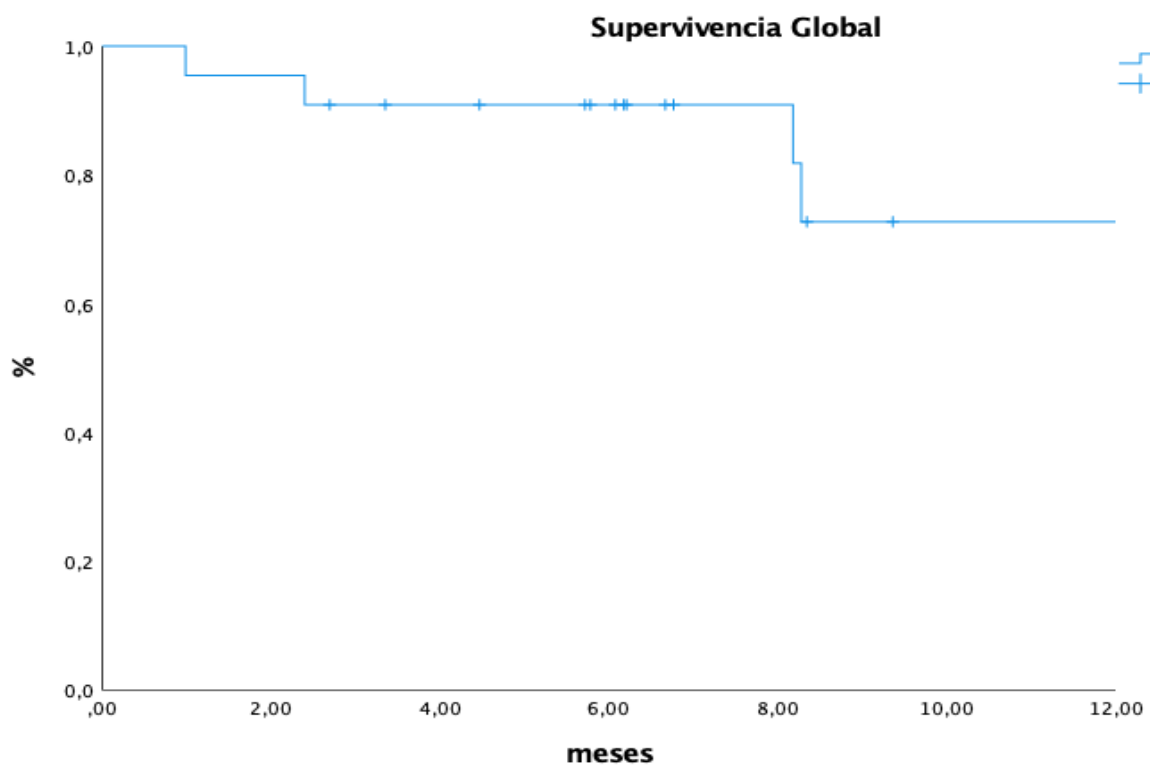
\* = diferencia significativa



## Supervivencia

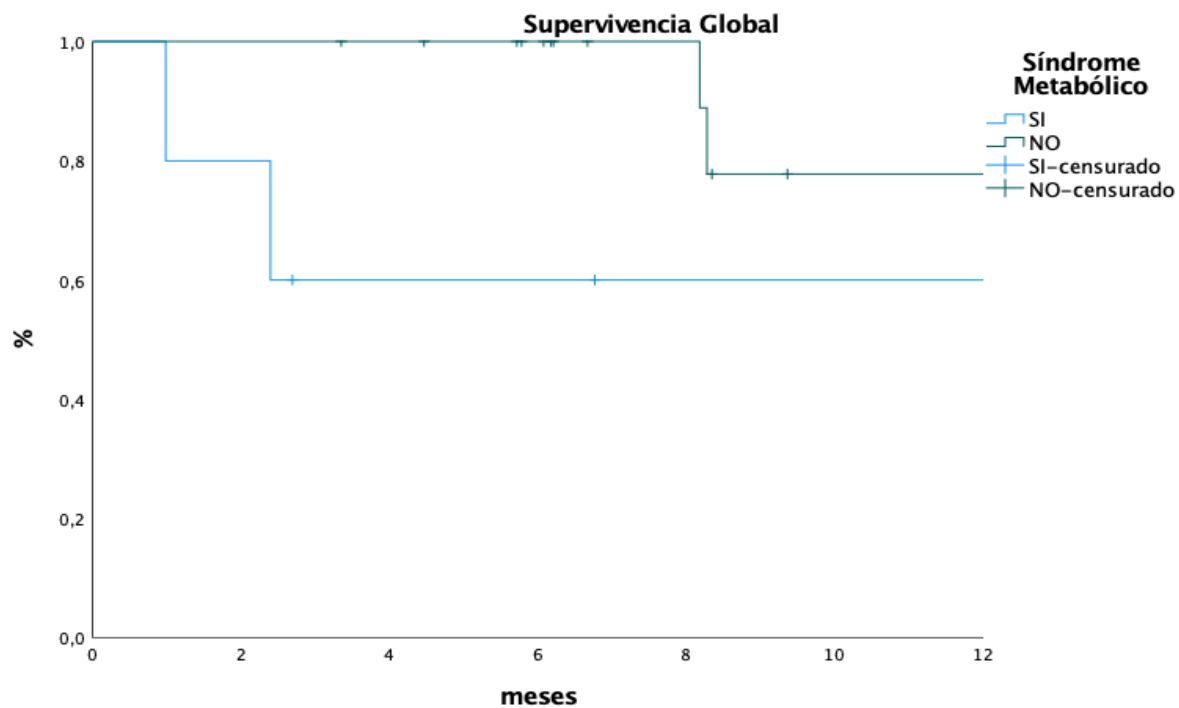
Encontramos que la supervivencia global a los 12 meses de seguimiento fue en los pacientes de reciente diagnóstico de LLA fue del 72% (ver Figura 8).

**Figura 8. Supervivencia global**



Además, al comparar la SG en niños con y sin síndrome metabólico fue del 60% y 78%, respectivamente. (Figura 9)

**Figura 9. Supervivencia global y síndrome metabólico**



## 7. DISCUSIÓN

La obesidad infantil es un grave problema de salud pública, el cual se ha asociado con patologías como dislipidemia, hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad del hígado graso no alcohólico, apnea obstructiva del sueño, trastornos psicosociales, deterioro de la calidad de vida y menor esperanza de vida.<sup>31</sup>

En un análisis de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, se encontró una prevalencia de obesidad en el 2006 del 14.7% vs 20% en el 2021, lo cual muestra una tendencia lineal positiva ( $p < 0.001$ ) en la prevalencia de sobrepeso y obesidad, con incrementos anuales promedio del 0.41 %.<sup>32</sup>

Debido al incremento de la prevalencia de obesidad en niños y adolescentes, se ha estudiado el papel de este fenómeno en el desarrollo o progresión del cáncer infantil como la leucemia. En donde estudios han observado la asociación con peor supervivencia libre de eventos y recaídas en niños con leucemia y obesidad.<sup>33,34</sup>

Han surgido diferentes teorías que pudieran explicar la fisiopatología de la obesidad en el cáncer infantil, entre ellos se ha descrito el involucro de hormonas como la leptina o el estado proinflamatorio de niños con obesidad los cuales pueden desencadenar la activación de oncogenes. Así como, una afección en la función inmunitaria propiamente contra el tumor.<sup>33, 35</sup>

En este estudio pudimos encontrar que el 25.8% de los pacientes recién diagnosticados con LLA tenían sobrepeso y obesidad, y el 16% síndrome metabólico.

A comparación de nuestros resultados, un estudio en 2017 en Irán encontró una incidencia de 5.66% de obesidad y sobrepeso al diagnóstico, con un incremento significativo ( $p = 0.04$ ) al 24.53% al final del seguimiento, con una incidencia de síndrome metabólico del 39.6% en niños con LLA.<sup>36</sup>

En nuestro grupo de pacientes con LLA se observaron algunas complicaciones clínicas con mayor frecuencia en aquellos con resistencia a la insulina (RI), aunque la mayoría de las diferencias no alcanzaron significancia estadística. Por ejemplo, la falla a la inducción fue más común en pacientes con RI (40% vs. 14.2%), lo que sugiere una posible tendencia hacia una menor respuesta temprana al tratamiento en este subgrupo. Asimismo, la mortalidad en inducción ocurrió únicamente en pacientes con RI (13.3%), mientras que ningún paciente sin RI falleció en esta fase. La mortalidad global a 12 meses también fue mayor en el grupo con RI (26.6% vs. 14.2%), aunque sin significancia estadística.

Por otro lado, un hallazgo llamativo fue la incidencia significativamente mayor de pancreatitis en pacientes sin RI (57% vs. 6.6%,  $*p = 0.009$ ). Este resultado inesperado indica que factores distintos a la resistencia a la insulina, como la toxicidad propia de la quimioterapia (especialmente asociada al uso de L-asparaginasa), predisposición genética o interacciones medicamentosas, podrían tener un papel más relevante en la aparición de esta complicación.



En cuanto a la supervivencia global a 12 meses, los pacientes con RI mostraron una tendencia a peores desenlaces (65% vs. 100%), aunque sin alcanzar significancia estadística.

Este hallazgo coincide con lo descrito en la literatura, donde diversos estudios han reportado que la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico pueden asociarse con mayor riesgo de complicaciones, menor respuesta al tratamiento y posible impacto negativo en la supervivencia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda pediátrica. En particular, se ha documentado que las alteraciones metabólicas derivadas del uso de glucocorticoides y la quimioterapia intensiva favorecen resistencia a la insulina, obesidad y complicaciones trombóticas, lo cual puede repercutir en la evolución clínica.

En conjunto, aunque los resultados de nuestra cohorte no permiten establecer una relación causal clara por el tamaño muestral limitado, sí muestran tendencias que respaldan lo descrito previamente: la resistencia a la insulina podría asociarse con un peor pronóstico y mayor riesgo de complicaciones infecciosas y de mortalidad, lo que resalta la importancia de identificar y monitorear de forma estrecha a este subgrupo de pacientes.

En esta cohorte, los pacientes con síndrome metabólico mostraron algunas diferencias relevantes en comparación con aquellos sin el síndrome. La mortalidad durante la inducción fue significativamente mayor en el grupo con síndrome metabólico (40% vs. 0%,  $p = 0.006$ ), lo que sugiere que esta condición podría asociarse con un mayor riesgo de desenlaces adversos tempranos.

Aunque no alcanzaron significancia estadística, se observó una mayor proporción de falla en la inducción en el grupo con síndrome metabólico (60% vs. 23%), así como una menor supervivencia global a 12 meses (60% vs. 79%,  $p = 0.137$ ). Estos hallazgos apuntan a una posible tendencia hacia peores desenlaces clínicos en este subgrupo de pacientes.

Por el contrario, complicaciones como pancreatitis (0% vs. 29%) y trombosis (0% vs. 6%) fueron menos frecuentes en el grupo con síndrome metabólico, aunque estas diferencias tampoco fueron significativas.

En conjunto, los resultados sugieren que el síndrome metabólico podría tener un impacto negativo en la respuesta al tratamiento y en la mortalidad temprana en pacientes pediátricos con leucemia, aunque el tamaño de muestra reducido limita la interpretación. Estos hallazgos resaltan la necesidad de investigaciones prospectivas con mayor número de pacientes para esclarecer la relación entre síndrome metabólico y desenlaces clínicos en este contexto.

Por otro lado, en 2022 Sun J. et al. compararon la Enfermedad mínima residual (EMR) en niños con IMC normal vs IMC elevado, encontrando una correlación positiva entre el IMC elevado, peso y circunferencia de la cadera aumentado con un EMR positiva en los días 19 y 46 ( $P = 0,04$  y  $P = 0,008$ ).<sup>37</sup>

Meenan, C. K., et al. evaluaron retrospectivamente pacientes pediátricos con LLA con y sin obesidad, para detectar efectos adversos como infecciones, hipertensión,

hiperglucemia, ingresos en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, sepsis, ingresos por neutropenia febril (FN), trombosis, hepatotoxicidad y nefrotoxicidad. Encontrando significativamente más frecuentemente en pacientes obesos hipertensión (17,5% vs. 6,1%; OR, 3,27; IC del 95%, 1,1-10,0,  $P = 0,0497$ ) e hiperglucemia (25,0% vs. 11,3%; OR, 2,62; IC del 95%, 1,04-6,56,  $P = 0,04$ ). Los pacientes obesos tuvieron mayores tasas de incidencia de infecciones recurrentes que requirieron ingreso (razón de tasas de incidencia [IRR] 1,64; IC del 95%, 1,08-2,48,  $P = 0,02$ ) e ingresos recurrentes por FN (IRR, 1,53; IC del 95%, 1,10-2,12,  $P = 0,01$ ). Así como mayor porcentaje de ingreso en la UTIP, sepsis y trombosis, sin embargo, estos no fueron estadísticamente significativos.<sup>38</sup>

Además, se ha visto en los sobrevivientes mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares a comparación de la población general, así como de muerte prematura con una tasa de mortalidad de 9.5% en muerte no relacionada con el cáncer entre los sobrevivientes en los primeros 5 años.<sup>39</sup>

Resultó muy difícil evaluar el impacto de la intervención temprana con metformina en nuestro grupo de pacientes ya que es una cohorte pequeña; no fue factible emplearla en el 53% de los casos detectados con resistencia a la insulina debido a la edad del paciente o al estado clínico crítico inicial al diagnóstico. En la literatura, los reportes han descrito un perfil de seguridad aceptable de la metformina en oncología, particularmente en estudios en adultos, aunque existe evidencia de casos aislados de pancreatitis asociada a su uso.

Nuestros hallazgos sugieren que el uso de metformina en pacientes pediátricos con leucemia podría asociarse a un mayor riesgo de pancreatitis, hallazgo estadísticamente significativo en esta cohorte pequeña. Otras complicaciones como fiebre y neutropenia, sepsis, falla en la inducción y mortalidad global se presentaron con mayor frecuencia en el grupo con metformina, sin embargo, las diferencias no alcanzaron significancia estadística, probablemente por el tamaño limitado de la muestra.

La supervivencia global a 12 meses fue menor en los pacientes tratados con metformina (53% vs. 75%), aunque sin diferencia significativa, lo que sugiere una posible tendencia que debe interpretarse con cautela.

Nuestros resultados resaltan la necesidad de una evaluación cuidadosa de eventos adversos en protocolos que incluyan metformina en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, así como estudios prospectivos con mayor tamaño de muestra que permitan confirmar o descartar una relación causal.

### ***Limitaciones***

Este estudio presenta varias limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados. En primer lugar, el tamaño de muestra fue muy reducido, lo que limita el poder estadístico y la capacidad de detectar diferencias significativas entre los grupos. Además, no fue factible iniciar intervención con Metformina en el 53% de los pacientes con resistencia a la insulina debido a las características de los pacientes, especialmente la edad, que implicó diferencias importantes en las características basales entre los pacientes con y sin manejo con Metformina lo que podría haber influido en los

desenlaces clínicos observados. Finalmente, el corto seguimiento restringe la posibilidad de establecer conclusiones definitivas acerca del impacto del síndrome metabólico y del uso de metformina en este contexto.



## 8. CONCLUSIONES

En nuestro centro se observó una alta incidencia de alteraciones metabólicas en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA): al diagnóstico, el 25.8% presentaba sobrepeso u obesidad, el 50% resistencia a la insulina y el 16% cumplía criterios de síndrome metabólico, lo cual es más alto de lo reportado en la literatura internacional y destaca la relevancia de crear un plan de manejo integral desde el diagnóstico.

En los grupos con Resistencia a la insulina y el síndrome metabólico se observó una tendencia a presentar una mayor incidencia de falla a la inducción, sepsis y mortalidad temprana, aunque el tamaño por reducido de la muestra, estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos. La mortalidad en la inducción fue significativamente mayor en el grupo con Síndrome Metabólico.

El tratamiento con metformina no fue factible en el 53% de los pacientes con resistencia a la insulina, principalmente debido a la edad y otras características basales, lo que generó diferencias importantes entre los grupos con y sin intervención farmacológica y pudo haber influido en los desenlaces clínicos observados. Sin embargo, de acuerdo a los resultados de nuestra cohorte no se encontraron beneficios en el empleo de Metformina.

No fue posible estandarizar el manejo de niños con LLA con obesidad, resistencia a la insulina o síndrome metabólico. Nuestros resultados subrayan la urgencia de diseñar e implementar protocolos de investigación que generen estrategias específicas para el manejo de estas condiciones, con el fin de reducir la alta mortalidad en este grupo vulnerable.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Namayandeh, S. M. (2020). Global leukemia in children 0–14 statistics 2018, incidence and mortality and human development index (HDI): GLOBOCAN sources and methods. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 21(5), 1487–1494. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.5.1487>
2. Jaime-Pérez, J. C. (2017). El problema de la recaída en la leucemia linfoblástica aguda de la infancia. *Revista de Hematología Mexicana*, 18(1), 1–3. <https://revistadehematologia.org.mx/article/el-problema-de-la-recaida-en-la-leucemia-linfoblastica-aguda-de-la-infancia/>
3. Jaime-Pérez, J. C., López-Razo, O. N., García-Arellano, G., Pinzón-Uresti, M. A., Jiménez-Castillo, R. A., González-Llano, O., & Gómez-Almaguer, D. (2016). Results of treating childhood acute lymphoblastic leukemia in a low-middle income country: 10 year experience in Northeast Mexico. *Archives of Medical Research*, 47(8), 668–676. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.01.004>
4. Márquez Bandala, A. H. (2023, febrero 2). Factores socioculturales, genética y limitantes en el tratamiento, relacionados con pronóstico de leucemia en niños mexicanos e hispanodescendientes. *Medscape en español*. <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5910375>
5. Rivera-Luna, R., Shalkow-Kalincovstein, J., Velasco-Hidalgo, L., & Cárdenas-Cardos, R. (2013). Childhood acute leukemia: A retrospective population-based study in Mexico City. *Pediatric Hematology and Oncology*, 30(6), 505–512. <https://doi.org/10.3109/08880018.2013.794769>

6. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. (2025). *Childhood acute lymphoblastic leukemia treatment (PDQ®): Health professional version*. In *PDQ Cancer Information Summaries*. National Cancer Institute (US). <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq>
7. Zhang, F. F., Saltzman, E., Must, A., & Parsons, S. K. (2012). Do childhood cancer survivors meet the diet and physical activity guidelines? A review of guidelines and literature. *International Journal of Child Health and Nutrition*, 1(1), 44–58. <https://doi.org/10.6000/1929-4247.2012.01.01.06>
8. Howard, S., & Pui, C. (2002). Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Reviews*, 16(4), 225–243. <https://doi.org/10.1054/blre.2002.0194>
9. Baillargeon, J., & Langevin, A. M. (2005). Transient hyperglycemia in Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 45(7), 960–963. <https://doi.org/10.1002/pbc.20459>
10. Tamez-Pérez, H. E., Quintanilla-Flores, D. L., Rodríguez-Gutiérrez, R., González-González, J. G., & Tamez-Peña, A. L. (2015). Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. *World Journal of Diabetes*, 6(8), 1073–1081. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i8.1073>
11. Fathi, A., & Abdelaziz, M. H. (2022). Hyperglycemia in childhood acute lymphoblastic leukemia during induction chemotherapy. *The Egyptian Journal of Pediatric Allergy and Immunology*, 20(1), 23–30. <https://doi.org/10.21608/ejpai.2022.235771>
12. Lowas, S. R., Marks, D., & Malempati, S. (2009). Prevalence of transient hyperglycemia during induction chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 52(7), 814–818. <https://doi.org/10.1002/pbc.21917>

13. Zhang, B. H., Wang, J., Xue, H. M., & Chen, C. (2014). Impact of chemotherapy-related hyperglycemia on prognosis of child acute lymphocytic leukemia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(20), 8855–8859. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.20.8855>
14. Wang, J., Zhang, B. H., & Xue, H. M. (2014). Hyperglycemia during chemotherapy influences the prognosis of children with acute lymphocytic leukemia. *Journal of Experimental Hematology*, 22(1), 69–72. <https://doi.org/10.7534/j.issn.1009-2137.2014.01.015>
15. Sonabend, R. Y., McKay, S. V., Okcu, M. F., et al. (2009). Hyperglycemia during induction therapy is associated with poorer survival in children with acute lymphocytic leukemia. *The Journal of Pediatrics*, 155(1), 73–78. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.01.052>
16. Sonabend, R. Y., McKay, S. V., Okcu, M. F., et al. (2008). Hyperglycemia during induction therapy is associated with increased infectious complications in childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 51(3), 387–392. <https://doi.org/10.1002/pbc.21585>
17. Kartal, İ., Alaçam, A., Dağdemir, A., et al. (2022). Frequency of obesity and metabolic syndrome in childhood leukemia and lymphoma survivors. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 14(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00790-4>
18. Reisi, M., Bagherzadeh, M., & Khavarian, N. (2022). Metabolic syndrome and insulin resistance in childhood leukemia survivors: A cross-sectional study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 14, 79. <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00797-x>

19. Hernández-Cordero, S., Cuevas-Nasu, L., Morales-Ruán, M. D. C., Ávila-Arcos, M. A., & Rivera-Dommarco, J. A. (2017). Overweight and obesity in Mexican children and adolescents during the last 25 years. *Nutrition & Diabetes*, 7(3), e247. <https://doi.org/10.1038/nutd.2016.52>
20. Maya-Mendoza, A., Rojas-Martínez, R., & Martínez-González, M. (2010). Prevalence of metabolic syndrome and associated risk factors in Mexican children and adolescents. *BMC Public Health*, 10, 318. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-318>
21. Flemming, G. M. C., Bussler, S., Körner, A., & Kiess, W. (2020). Definition and early diagnosis of metabolic syndrome in children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 33(7), 821–833. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0552>
22. Zimmet, P., Alberti, G. K. M., Kaufman, F., Tajima, N., Silink, M., Arslanian, S., Wong, G., Bennett, P., Shaw, J., & Caprio, S. (2007). The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes*, 8(5), 299–306. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x>
23. Nowicka, P., Skoczeń, S., Świercz, A., et al. (2022). Metabolic abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia: From diagnosis to remission. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3712. <https://doi.org/10.3390/ijms23073712>
24. Savage, B., Cole, P. D., & Lin, H. (2021). Racial and economic differences in the risk of hyperglycemia in children hospitalized with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 38(5), 277–284. <https://doi.org/10.1177/10434542211020884>
25. Tsai, M. C., Huang, H. H., Chou, Y. Y., Cheng, C. N., Chen, J. S., & Lin, S. J. (2015). Risk factors for hyperglycemia during chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia

- among Taiwanese children. *Pediatrics and Neonatology*, 56(5), 339–345. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.11.002>
26. Bostrom, B., Uppal, P., & Chu, J. (2013). Safety and efficacy of metformin for therapy-induced hyperglycemia in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 35(7), 504–508. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e318291cf00>
27. Podhorecka, M., Ibanez, B., & Dmoszyńska, A. (2017). Metformin – its potential anti-cancer and anti-aging effects. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (Online)*, 71, 170–175. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.3803>
28. Leclerc, G. M., Leclerc, G. J., Kuznetsov, J. N., & Barredo, J. C. (2013). Metformin induces apoptosis through AMPK-dependent inhibition of UPR signaling in ALL lymphoblasts. *PLOS ONE*, 8(8), e71520. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071520>
29. Yi, Y., Gao, L., Wu, M., Ao, J., Zhang, C., Wang, X., Lin, M., Bergholz, J., Zhang, Y., & Xiao, Z. X. J. (2017). Metformin sensitizes leukemia cells to vincristine via activation of AMP-activated protein kinase. *Journal of Cancer*, 8(13), 2636–2642. <https://doi.org/10.7150/jca.19228>
30. Trucco, M., Barredo, J. C., & Goldberg, J. (2018). A phase I window, dose escalating and safety trial of metformin in combination with induction chemotherapy in relapsed refractory acute lymphoblastic leukemia: Metformin with induction chemotherapy of vincristine, dexamethasone, PEG-asparaginase, and doxorubicin. *Pediatric Blood & Cancer*, 65(6), e27224. <https://doi.org/10.1002/pbc.27224>



31. Leung, A. K. C., Wong, A. H. C., & Hon, K. L. (2024). Childhood obesity: An updated review. *Current Pediatric Reviews*, 20(1), 2–26. <https://doi.org/10.2174/1573396318666220801093225>
32. Shamah-Levy, T., Cuevas-Nasu, L., Gaona-Pineda, E. B., Valenzuela-Bravo, D. G., Méndez Gómez-Humarán, I., & Ávila-Arcos, M. A. (2022). Childhood obesity in Mexico: Influencing factors and prevention strategies. *Frontiers in Public Health*, 10, 949893. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.949893>
33. Degasperi, G. R., Fonseca, M. C., & Carvalho, V. D. S. (2025). Obesity and childhood leukemia in Brazil: Biological, regional, and environmental insights. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*. Advance online publication. <https://doi.org/10.2174/0118715303359757250213064623>
34. Tsilingiris, D., Vallianou, N. G., Spyrou, N., Kounatidis, D., Christodoulatos, G. S., Karampela, I., & Dalamaga, M. (2024). Obesity and leukemia: Biological mechanisms, perspectives, and challenges. *Current Obesity Reports*, 13(1), 1–34. <https://doi.org/10.1007/s13679-023-00542-z>
35. Sallati, I., Abend Bardagi, J., Mendonça, J. A., & Degasperi, G. R. (2025). Evaluating obesity and fat cells as possible important metabolic players in childhood leukemia. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1515/jpem-2024-0448>
36. Zareifar, S., Haghpanah, S., Shorafa, E., Shakibazad, N., & Karamizadeh, Z. (2017). Evaluation of metabolic syndrome and related factors in children affected by acute lymphoblastic leukemia. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, 38(2), 97–102. [https://doi.org/10.4103/ijmpo.ijmpo\\_69\\_16](https://doi.org/10.4103/ijmpo.ijmpo_69_16)

37. Sun, J., Zhang, R., Tang, J., Wu, X., Zhu, L., Huang, H., Chen, H., Xiao, M., Luo, H., Zheng, H., & Chen, J. (2022). Prognostic observational analysis of BMI, leptin, and adiponectin in children with acute lymphocytic leukemia undergoing remission-induction chemotherapy. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 797836. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.797836>
38. Meenan, C. K., Kelly, J. A., Wang, L., Ritchey, A. K., & Maurer, S. H. (2019). Obesity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia increases the risk of adverse events during pre-maintenance chemotherapy. *Pediatric Blood & Cancer*, 66(2), e27515. <https://doi.org/10.1002/pbc.27515>
39. Gibson, T. M., Ehrhardt, M. J., & Ness, K. K. (2016). Obesity and metabolic syndrome among adult survivors of childhood leukemia. *Current Treatment Options in Oncology*, 17(4), 17. <https://doi.org/10.1007/s11864-016-0393-5>

## **10. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO**

Mi nombre es Ingrid Gabriela López Reyna, tengo 27 años, nací en Nuevo León, México el 13 de abril de 1998.

Descubrí mi pasión por la carrera de medicina durante mi adolescencia, tras realizar actividades de altruismo en la comunidad. Fue ahí en donde al ponerme al servicio de la población, comprendí la importancia de ayudar al prójimo con necesidad, por lo que me preparé académicamente para ingresar a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

A lo largo de mi formación académica he participado en proyectos de investigación, sobre todo posterior a la pandemia. La experiencia adquirida de estas prácticas me motivó a realizar mi servicio social en el Departamento de Hematología Pediátrica orientado en la investigación clínica, en donde pase una de las mejores etapas de mi vida junto a mis maestros y amigos.

Decidí hacer la especialidad de Pediatría en búsqueda de continuar mi formación orientada en la subespecialidad de Hematología.

Mi mayor motivación personal para continuar mis estudios son mis pacientes, de los que aprendo todos los días, y deseo ayudar ante sus necesidades en salud y de vida.

Esta tesis nace del interés por comprender cómo influye la obesidad infantil en el pronóstico de niños con padecimientos hemato-oncológicos. Espero que los resultados obtenidos sean de utilidad para toda la comunidad médica.

Agradezco profundamente a mi familia, amigos, y profesores por su apoyo constante, y a Dios por finalizar esta etapa de mi vida.