



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

PREVALENCIA DE SINDROME METABOLICO EN SOBREVIVIENTES
DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.

TRABAJO DE FIN DE CURSO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALIDAD DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA
P R E S E N T A :
DRA.GRACIELA SILOS BRIONES.

TUTOR CLINICO:
DR ROGELIO PAREDES AGUILERA:

TUTOR METODOLOGICO:
M.en C. LUISA DIAZ GARCIA

MÉXICO, D.F.

2009



DEDICATORIA

A mi familia, por ser el motor que impulsa mi vida.

A mis maestros, por orientarme en este difícil camino.

A todos mis compañeros, porque sin ellos hubiese sido imposible terminar este trabajo.

A mis pacientes, porque es por ellos y para ellos que se ha realizado esta empresa.

Un agradecimiento muy especial a la Dra. L. Cecilia Correa González, porque este proyecto nació en su cabeza hace 4 años y es quién me ha motivado para seguir por este camino.

Sinceramente muchísimas gracias.

INDICE

1. Marco Teórico	2
2. Justificación	7
3. Pregunta de Investigación	7
4. Planteamiento del problema	8
5. Hipótesis	8
6. Objetivos	8
7. Material y Métodos	9
8. Análisis Estadístico	13
9. Tamaño de la muestra	15
10. Consideraciones Éticas	16
11. Cronograma de Actividades	17
12. Resultados	18

PREVALENCIA DE SINDROME METABOLICO EN SOBREVIVIENTES

DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA


DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA


DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO


DR. ROGELIO A. PAREDES AGUILERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA
TUTOR CLINICO


M. en C. LUISA DIAZ GARCIA
TUTOR METODOLÓGICO



MARCO TEORICO:

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia maligna más frecuente en pediatría (1,2) y representa 2/3 partes del total de casos de leucemia. Se presenta en todas los grupos humanos, es más frecuente en el sexo masculino y alcanza su pico máximo de presentación entre los 2 y 4 años. Durante los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia de esta patología hasta en 20%. (3) Con quimioterapia múltiple combinada y los esquemas de tratamiento actuales la sobrevida libre de enfermedad alcanza cifras de acuerdo a los diferentes autores de 70-80% (4) lo cual ha resultado en una población creciente de jóvenes sobrevivientes.

Así como se ha incrementado la sobrevida de los pacientes, también se han visto secuelas tardías del tratamiento con quimio y radioterapia, que pueden llegar a afectar de forma permanente la calidad de vida del superviviente. Las principales alteraciones informadas incluyen (5) :

Cardiovascular: cardiomiopatía por antracíclicos.

Gastrohepático: disfunción y fibrosis hepática.

Musculoquelético: osteonecrosis asociada a esteroides.

Endócrinos: hipo-hipertiroidismo, talla baja, pubertad precoz, disfunción gonadal, alteraciones del metabolismo de la glucosa, obesidad

Neurológicos: leucoencefalopatía, déficit neurocognitiva, neuropatía periférica sensitivo motora.

Ocular: cataratas.

Psicológicas: Depresión, ansiedad, estrés postraumático.

Segundas neoplasias.

Se han hecho evidentes los efectos adversos sobre la ganancia de peso en los niños tratados por LLA y esta es una de las secuelas menos estudiadas en nuestro medio. La obesidad en los sobrevivientes no es solo un problema somático, también afecta la adaptación psicosocial de estos pacientes y de sus padres. Se presenta con mayor frecuencia en el género femenino.

La ganancia excesiva de peso se ha observado especialmente durante el primer año después de suspender en forma electiva el tratamiento antileucémico con un pico máximo de desarrollo de la misma a los 5.9 años de terminado el régimen de quimioterapia y se ha sugerido como las posibles causas la radiación craneal mayor de 20Gy así como el uso de corticosteroides, entre los factores mas importantes. (6)

Van Dongen-Melman y cols reportan que la ganancia de peso inicia durante el tratamiento y persiste después de suspenderlo ya que la media del índice masa corporal nunca retorna a los valores normales. También reporta que no hubo diferencia entre los grupos que recibieron radioterapia craneal con los que no la recibieron en cuanto a ganancia de peso y que el uso de corticosteroides, en particular los protocolos que utilizaron dexametasona, es el factor que tiene un efecto más dominante sobre la ganancia de peso, que la disfunción pituitaria inducida por radiación. (7)

En un estudio realizado en Grecia en 52 pacientes en tratamiento, que no recibieron radiación al Sistema Nervioso Central se encontró que el 48% de los pacientes presentan sobrepeso (Z IMC >1.5) y un 5.7% presentó obesidad (Z IMC >2). Los resultados son similares a los obtenidos en pacientes que recibieron radioterapia, lo que apoya la consideración de que la radioterapia no es el factor determinante en el incremento de peso. (8).

La deficiencia de GH (hormona del crecimiento) es la anomalía endócrina más frecuente en esta población. Se ha demostrado que la GH tiene efectos significativos en la regulación del metabolismo de las lipoproteínas en la edad adulta; se ha visto que quienes tienen deficiencia de dicha hormona tienen incremento de la cantidad de tejido adiposo. Por otro lado, la obesidad esta fuertemente asociada con la resistencia a la insulina, hipertensión arterial, anomalías lipídicas y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. (9)

El deterioro de la función endotelial relacionado a la severidad de la obesidad y grado de resistencia a la insulina están considerados como condiciones que confieren un

estado de aterogenicidad prematura. A la conjunción de estas alteraciones se conoce como Síndrome Metabólico. (10) La prevalencia de Síndrome Metabólico entre la población general va del 10 al 15%, mientras que en niños y adolescentes sanos va del 3.6 al 4.8%.

El National Heart, Lung and Blood Institute en colaboración con la American Heart Association publicaron en el 2004 un reporte que define el Síndrome metabólico y pone en alerta sobre el factor de riesgo cardiovascular que representa, ya que dentro de las ecuaciones de riesgo del estudio Framingham esta entidad por sí sola representa cerca del 25% de riesgo para aparición de enfermedad cardiovascular en pacientes adultos. (10)

El National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III report (ATP III) ha identificado 4 componentes del síndrome metabólico relacionados a enfermedad cardiovascular:

1. **Obesidad abdominal**, que se representa por aumento de la grasa a nivel de la cintura.

Se ha determinado que el exceso de tejido adiposo libera productos que exacerban los factores de riesgo como son ácidos grasos no esterificados, citocinas, inhibidor del activador del plasminógeno y adiponectina.

En niños la obesidad se define con base en el valor de Z del IMC > o igual a 2.0 DE ajustado para edad y género.

2. **Dislipidemia aterogénica**: elevación de triglicéridos, bajas concentraciones de HDL colesterol.
3. **Elevación de la presión arterial.**
4. **Resistencia a la insulina o trastornos relacionados** como alteración de la glucemia en ayuno. (10)

En cuanto a los pacientes pediátricos, se publicó en junio del 2007 una modificación del anterior para la clasificación, en la cual se divide a la población infantil en 3 grupos :

- Menores de 10 años.
- Pacientes entre 10 a 16 años.
- Mayores de 16 años.

Aquí se menciona que los niños menores de 10 años no pueden integrarse diagnóstico de Síndrome Metabólico, aunque deberán realizarse más mediciones en caso de tener antecedentes familiares positivos. En los pacientes entre 10 y 16 años se utiliza como valor de corte para hipertrigliceridemia $>160\text{mg/dL}$, HDL bajo $<40\text{mg/dL}$ y alteración del metabolismo de la glucosa cuando esta se encuentra $>100\text{mg/dL}$ en una medición en ayuno. Para los pacientes mayores de 16 años se aplica el mismo criterio que para los adultos. Además de que para valorar obesidad se toma en cuenta el peso por arriba de la p90 para la edad, género y raza. (11)

Talvensaari y cols realizaron un estudio en Finlandia en el que en un grupo de sobrevivientes de LLA se hicieron mediciones antropométricas, perfil de lípidos, mediciones de concentración de glucosa y niveles de insulina, encontrándose aumento del peso y aumento de la masa corporal, disminución de HDL, aumento de la glucosa y niveles de insulina, todo esto encontrado con mayor frecuencia en pacientes con disminución de la secreción de GH, haciendo notar que todas las variables medidas forman parte del síndrome metabólico presentes en sobrevivientes de leucemia linfoblástica infantil. (12)

En los pacientes que presentan insuficiencia hipotálamo pituitaria con la consecuente disminución de la secreción de GH se ha documentado que el uso de radioterapia craneal (18 a 30 Gy, media de 24) más el uso de la quimioterapia son en conjunto los factores de riesgo más importantes, no solo la radiación como anteriormente se pensaba, la deficiencia empieza a ser manifiesta a la media de 17 años posterior a la quimioterapia y a menor edad del paciente al momento de recibir el tratamiento es mayor el riesgo y la gravedad. A estos factores se agrega la cardiotoxicidad de los agentes quimioterápicos como las antraciclinas. (13, 14, 15)

La tasa de mortalidad en pacientes sobrevivientes de cáncer pediátrico fue 9.6 veces más alta para edad y sexo comparado con la población general. Esta elevación en la mortalidad fue debida a incremento en las muertes asociadas a enfermedad cardiovascular, comúnmente la enfermedad coronaria aguda en adultos menores a 45 años que fueron sobrevivientes a cáncer en la infancia. (16, 17,18)

Actualmente en el Instituto Nacional de Pediatría en los pacientes que se encuentran en vigilancia de remisión de LLA desconocemos la prevalencia de las variables que componen el Síndrome Metabólico, por lo que es importante conocer la prevalencia de esta entidad y su asociación a riesgo cardiovascular en esta temprana edad como ocurre en la población adulta.

En base a lo anteriormente mencionado, se deben adoptar medidas primarias y secundarias, dirigiendo la estrategia a la identificación de pacientes en riesgo. La modificación de la dieta, el control de peso, reducción del stress y la implementación de un programa de ejercicio en los pacientes identificados inmediatamente después al cese electivo de la quimioterapia, puede prevenir las secuelas cardiovasculares del Síndrome Metabólico.

JUSTIFICACION

La Leucemia Linfoblástica Aguda es el cáncer más frecuente en la edad pediátrica. El Instituto Nacional de Pediatría es un centro nacional de referencia para manejo de dicha patología, alcanzando en los últimos años tasas de curación de 50-60% a 5 años, incrementando la población de jóvenes sobrevivientes, en quienes se ha encontrado que pueden desarrollar secuelas metabólicas inherentes al tratamiento que pueden repercutir en su calidad de vida como adultos, entre ellas el Síndrome Metabólico, el cual representa por sí solo un factor de riesgo importante para cardiopatía isquémica para la población en general, siendo que en la población de sobrevivientes puede representar un riesgo adicional sobre las posibles secuelas derivadas del manejo de su enfermedad.

En la población del servicio de Hematología que se mantiene en vigilancia de remisión no se ha abordado esta entidad, por lo que en el INP, que dentro de su misión-visión tiene como prioridad generar protocolos de atención de alta calidad para mejorar la calidad de vida y aportar información para la toma de decisiones en salud, se ha decidido analizar esta entidad en dicha población para realizar medidas preventivas y correctivas a aquellos pacientes que lo ameriten.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles componentes del Síndrome Metabólico se presentan en pacientes con antecedente de Leucemia Aguda Linfoblástica durante la infancia, suspendidos de tratamiento en forma electiva, en vigilancia en la Consulta Externa de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría, que pueden incrementar la morbimortalidad cardiovascular en la edad adulta?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica alcanza elevadas tasas de supervivencia, lo cual ha hecho posible encontrar secuelas tardías como el Síndrome Metabólico que inicia desde que el paciente esta en tratamiento y afectan el desarrollo y la calidad de vida del sobreviviente. Dado que en la mayoría de los estudios reportados en la literatura se analiza población sajona y europea, queremos determinar en nuestra población de niños con Leucemia Aguda Linfoblástica en vigilancia la prevalencia y el comportamiento del Síndrome Metabólico comparado con lo revisado en otros países.

HIPOTESIS

Los pacientes que se encuentran en vigilancia posterior a cese electivo de tratamiento por Leucemia Aguda Linfoblástica en la infancia presentan mayor incidencia de Síndrome Metabólico.

OBJETIVOS

- **PRINCIPAL:**

Estimar la prevalencia de Síndrome metabólico en los pacientes suspendidos de tratamiento de forma electiva por Leucemia Aguda Linfoblástica en la infancia.

- **Particulares**

- **Primario:**

Identificar los factores de riesgo asociado al desarrollo de Síndrome Metabólico en los pacientes que recibieron tratamiento para Leucemia Aguda Linfoblástica durante la infancia.

MATERIAL Y METODOS

- **Lugar de realización:**

Servicio de Hematología, Subdirección de Hemato-Oncología, Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F.

- **Diseño del estudio:**

Se realizará un estudio transversal, prospectivo

- **Grupo de estudio:**

Pacientes con suspensión electiva de tratamiento por Leucemia Aguda Linfoblástica, que se encuentran en vigilancia en la Consulta Externa del Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría que acepten participar en el estudio.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica mediante criterios morfológicos e inmunofenotípicos en médula ósea durante la infancia, que hayan recibido tratamiento completo y se encuentren en vigilancia posterior al cese del mismo.
- Pacientes de cualquier género.
- Pacientes que se encuentren en remisión completa ininterrumpida.
- Aceptación por escrito de participación en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pérdida del expediente clínico inicial.

PROCESO DE RECOLECCION DE INFORMACION

FASE 1.

Confirmación de los criterios de inclusión.

Se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes sobrevivientes para LAL de cualquier riesgo y género, a partir de enero de 1999 hasta la actualidad, período en el que se ha llevado a cabo de forma sistemática el registro de la inmunotipificación y en el que los pacientes han sido sometidos a protocolos de tratamiento dirigidos al riesgo, que cumplieron con los criterios de selección y que aceptaron participar en el estudio.

FASE 2

Datos antropométricos y bioquímicos.

En las consultas de revisión se realizará medición de peso y talla de los pacientes y se revisará el expediente clínico anotando los factores de riesgo. Se consignarán los datos de medición de peso y talla del paciente que serán convertidos mediante las tablas de Z ajustadas para edad y sexo utilizando las tablas de crecimiento de los Centros para Control de Enfermedades y Prevención (CDC) de los Estados Unidos, que fueron desarrollados con datos recopilados por el Centro Nacional de Estadísticas en Salud (NCHS). Las tablas de Z indican el número de desviaciones estándar que la medición hecha se aleja de los valores normales. Se utilizará una báscula de pedestal marca Bame con un estadiómetro de 180 cms de longitud.

Los pacientes serán pesados y medidos en el servicio de Hematología Pediátrica, se calibrará la báscula previamente con un objeto de peso conocido para validar los pesos posteriores; se pesaran con mínima ropa, encontrándose en el centro de la báscula y sin colgar nada de la misma, la báscula no tocará la pared ni ningún otro objeto. La medición de estatura se hará sin zapatos, colocando la base del estadiómetro bajo los talones juntos, las puntas de los pies separadas y el resto del cuerpo adherido al plano vertical. (19)

Se medirá la tensión arterial utilizando esfigmomanómetro aneroide con el paciente sentado, tras mínimo 10 minutos de reposo, con brazaletes acorde a 2/3 partes de

longitud del brazo, en el miembro superior derecho, a la altura de la aurícula derecha, esta medición se hará en 2 ocasiones como mínimo. Posteriormente se clasificará de acuerdo a las tablas de tensión arterial normal para edad y género (20).

Se realizarán las determinaciones de química clínica de HDL, triglicéridos y glucemia como parte de su evaluación. Se utilizará un sistema clínico Synchron LX 20, en el que se medirán Triglicéridos mediante método enzimático, con muestra de suero-plasma, con volumen mínimo de 3mL, medido a una longitud de onda de 520nm. Se medirá HDL-col, utilizando metodología enzimática, con muestra de suero-plasma, volumen mínimo de 5mL, a una longitud de onda de 520nm. Se determinará glucosa sérica por cinética máxima cronometrada mediante depleción de oxígeno en muestra de suero-plasma, mínimo 10mL de volumen, con referencia de 74-100mg/dL. (21)

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES:

1.- Leucemia Aguda Linfoblástica. Continua.

Infiltración por linfoblastos en un porcentaje > 25%, mediante el análisis con tinción de Wright del aspirado de médula ósea tomando en cuenta los criterios de la FAB, realizado utilizando una aguja de Osgood, colocada en la espina iliaca posterior y superior del paciente. (22)

2.- Edad al diagnóstico. Continua.

Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo en estudio hasta la realización del diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda: **Años.**

3.- Edad. Continua:

Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo en estudio hasta el ingreso en el estudio: **Años**

4.- Género. Categórica.

Características biológicas del paciente en estudio: **masculino, femenino.**

5.- Tratamiento. Categórico.

Esquema de quimioterapia utilizado desde el diagnóstico de la enfermedad, tipo de esteroide utilizado y la inclusión o no de radioterapia.

- **tratamiento de riesgo habitual**
- **tratamiento de riesgo alto.**

6.- Remisión completa. Categórica.

Cumplir con los siguientes criterios:

- El no encontrar evidencia de actividad leucémica cuando el paciente es evaluado mediante examen físico.
- Una biometría hemática con Hb > 10g/L, neutrófilos absolutos > $1 \times 10^9/L$ y plaquetas > $100 \times 10^9/L$.
- Médula ósea con celularidad normal y < 5% de linfoblastos (MO en M1)
- Ausencia de infiltración al SNC definida como < 5 cél/mm y ausencia de blastos reconocibles en LCR, no infiltración en otros sitios extramedulares.

7.- Estado de nutrición antropométrico .Continua.

Para determinar la ganancia ponderal se obtendrá la Z de peso/edad, talla/edad y peso/talla, además del IMC, utilizando como población de referencia las tablas CDC/NCHS/OMS datos obtenidos del centro de estadísticas en salud de los Estados Unidos de Norteamérica y se definirá obesidad por 2 desviaciones estándar por arriba del valor normal. (23)

8.- Hipertensión arterial. Continua:

Elevación de la presión arterial > p95 para edad y género, según las tablas del Fourth Report on Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. (20)

9.- Alteración del metabolismo de la glucosa. Continua:

Glicemia en ayuno mayor de 100mg/dL (rango 70-100mg/dL) (24)

10.- Dislipidemia Aterogénica. Continua:

Elevación de triglicéridos >140mg/dL, bajas concentraciones de HDL colesterol <40mg/dL. (24)

11.- Síndrome Metabólico. Categórica:

Conjunción de 3 o más parámetros alterados (estado de nutrición, tensión arterial, metabolismo de glucosa, triglicéridos, HDL-col) (11)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis Univariado

Variables Cuantitativas: En el caso específico de las variables “concentraciones plasmáticas de los marcadores biológicos y clínicos” (nivel de triglicéridos en sangre, tensión arterial, edad, edad al diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica, edad a la suspensión electiva de tratamiento, edad actual, nivel de glucosa en sangre) que son variables cuantitativas (discretas y continuas); se observará su distribución mediante el gráfico Tallo y Hoja y se comprobará su normalidad mediante la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Si alguna de estas variables tuviera una distribución sesgada, se utilizara la transformación logaritmo neperiano (Ln) para lograr una aproximación a la distribución normal; en estas variables y en las variables antropométricas (peso y talla) se establecerá su distribución, media, mediana, desviación estándar, valores mínimos y máximos.

Variables Cualitativas: Consistirá en la revisión de la distribución y frecuencias simples de cada una de las variables categóricas, género, estado de nutrición categórico, tensión arterial categórico, metabolismo de la glucosa categórico, perfil de lípidos categórico

Análisis Bivariado

Variables Cuantitativas: Se explorará la comparación de dos medias

Buscando una relación entre la variable dependiente cuantitativa continua (tensión arterial) y variables independientes cualitativas binarias (presencia ó ausencia de Síndrome Metabólico) se compararan las medias de los grupos aplicando la prueba estadística χ^2 .

Variable categórica	Variable Continua
Sexo	Tensión Arterial
	Nivel de glucosa
	Colesterol
	HDL
	Triglicéridos
	Obesidad
	Edad al diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica
	Edad al ingreso al estudio

Síndrome Metabólico	Edad al diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica
	Edad al ingreso al estudio
	Esquema de tratamiento utilizado
	Uso de radioterapia craneal

Análisis Multivariado

Se evaluará la posibilidad de realizar un modelo de regresión logística multivariado

Se modelará la probabilidad de clasificar síndrome metabólico (dicotómico) y se ajustará por las covariables tensión arterial, glucosa, triglicéridos, HDL-col, sexo, edad, estado de nutrición.

El análisis estadístico se realizará en el paquete estadístico SPSS 13.0²⁹ para Windows

TAMAÑO DE LA MUESTRA

En el presente estudio el tamaño de la muestra será a conveniencia, se estudiarán a todos los sujetos que se tienen registrados en seguimiento en el INP en el servicio de hematología y que acudan a la cita que se programara ex profeso para los objetivos de este estudio, dado que en los últimos 10 años se tienen registrados 181 pacientes y la mayoría viven en el interior de la república, se considerarán por factibilidad solo la inclusión de estos pacientes.

CONSIDERACIONES ETICAS:

La investigación en menores de edad ha conseguido grandes avances en el conocimiento y el tratamiento de las enfermedades propias de la infancia. Muchas neoplasias malignas infantiles son tratadas actualmente con buenos resultados gracias a la investigación clínica realizada previamente en los mismos niños. El artículo 17 de la Ley General de Salud define como **investigación con riesgo mínimo** cuando se utilizan métodos diagnósticos rutinarios entre los que se encuentra la extracción de sangre por punción venosa, como es el procedimiento que se realizará en este estudio para la determinación de parámetros bioquímicos; además de medición no invasiva de variables antropométrica y señala que es posible la realización de investigación no terapéutica en menores de edad siempre y cuando el riesgo sea mínimo o bien ofrezca grandes beneficios a la niñez en general y siempre bajo la vigilancia estrecha del estudio, a fin de que en el momento que el riesgo pudiera afectar el beneficio biológico, psicológico o social del menor, la investigación se suspenda. Nuestra legislación señala que el propio menor de edad puede otorgar su asentimiento cuando su capacidad mental y psicológica así lo permitan. Todo niño deberá recibir explicación adecuada a su capacidad de comprensión acerca de lo que se hará, el tiempo que durará y las molestias que el estudio le causará. La participación en el estudio deberá ser voluntaria solicitando el consentimiento del padre o tutor por escrito. La negativa del paciente a participar no debe afectar la relación médico paciente. (25)

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Marzo 2008	Mayo Junio 2008	Julio Agosto 2008	Septiembre Octubre 2008	Noviembre 2008	Diciembre 2008 Enero 2009	Enero- Marzo 2009	Abril 2009
Elaboración de pregunta de investigación	x							
Búsqueda de información		X						
Evaluación de factibilidad del proyecto		X						
Análisis de la información obtenida		X						
Elaboración de marco teórico			x					
Justificación, objetivos, metodología				x				
Evaluación del protocolo por los comités investigación y ética					x			
Captación de pacientes *						x		
Recolección de datos							x	
Captura de datos								X
Análisis de datos								X
Redacción de resultados								X
Redacción de discusión y conclusiones								X
Presentación de documento final								X

RESULTADOS

Se realizó un estudio transversal, prospectivo, incluyendo a los pacientes en vigilancia de remisión de Leucemia Aguda Linfoblástica tratados durante la infancia, que están en control en la Consulta Externa del servicio de Hematología, evaluados desde el 1º de enero de 2009 hasta 27 de febrero de 2009; se obtuvo autorización por escrito de los padres y los pacientes mayores de 10ª y se revisaron los criterios de inclusión en el expediente clínico. La población total estudiada fue de 75 pacientes, con las siguientes características:

El 53.3% de la población pertenece al género masculino, con edad media al diagnóstico de Leucemia de 6ª, con edad media actual de 12.7ª y con tiempo medio de vigilancia de 32 meses.

Cuadro 1. Distribución de la población.

SEXO	N	PORCENTAJE
MASCULINO	40	53.3
FEMENINO	35	46.7

Cuadro 2. Edad de diagnóstico de leucemia, edad actual y tiempo de vigilancia:

	MEDIA	DE	MINIMO	MAXIMO
EDAD	6.0ª	4.0ª	1ª	14ª
EDAD ACTUAL	12.7ª	4.3ª	4ª	24ª
VIGILANCIA	32 meses	29.3 meses	4 meses	120 meses

Al realizar el diagnóstico, la estratificación de riesgo correspondió el 50.7% al riesgo habitual, con el uso de prednisona como esteroide durante el tratamiento, reservando la dexametasona para los pacientes de riesgo alto.

Cuadro 3. Clasificación de riesgo, esteroide utilizado:

CLASIFICACION DE RIESGO/ESTEROIDE	N	PORCENTAJE
HABITUAL/PREDNISONA	38	50.7
ALTO/ DEXAMETASONA	37	49.3

La radioterapia a Sistema Nervioso Central se aplicó a pacientes con riesgo alto aún sin presencia de infiltración; en el INP a partir del año 2000 solo se administra RT a los pacientes que cursan con enfermedad en SNC, encontrando en nuestro grupo de estudio 6 pacientes (8%) que recibieron RT profiláctica previo a esta fecha. Todos recibieron dosis estándar de 1800cGy dividida en 10 sesiones y dirigida a cráneo.

Cuadro 4. Uso de Radioterapia/dosis:

	RADIOTERAPIA	PORCENTAJE	DOSIS
Si	6	8	1800cGy
No	69	92	-----

Una vez confirmados los criterios de inclusión mediante la revisión del expediente clínico, se citó a los pacientes para medición antropométrica y realización de exámenes de laboratorio. En cuanto al estado de nutrición, encontramos que al diagnóstico de la enfermedad, el 84% de la población catalogo con algún grado de desnutrición y estado de nutrición normal, mientras que él 16% presentaba sobrepeso y obesidad. Al ingreso al estudio, el 69.3% se encuentra en el rango desnutrición/normalidad, pero el 30.7% presenta obesidad y sobrepeso.

Cuadro 5. Estado nutricional al diagnóstico de leucemia y actual :

ESTADO DE NUTRICION AL DIAGNOSTICO	N	PORCENTAJE
Desnutrición	52	69.3
Normal	11	14.7
Sobrepeso	6	8
Obesidad	6	8
ESTADO DE NUTRICION ACTUAL		
Desnutrición	42	56
Normal	10	13.3
Sobrepeso	12	16
Obesidad	11	14.7

En cuanto a las características bioquímicas, encontramos que el 10.7% de los pacientes tiene alteración del metabolismo de la glucosa, 20% cursa con hipertrigliceridemia, 34.7% presenta niveles de HDL-colesterol bajos y 8% tiene hipercolesterolemia. En las mediciones de tensión arterial el 14.7% presenta cifras anormales entre las percentilas 95 y 99 para edad y género.

Cuadro 6. Frecuencia de hallazgos bioquímicos y Síndrome Metabólico.

Variable	N	%
Glucosa		
Normal	67	89.3
Alteración del metabolismo de glucosa	8	10.7
Triglicéridos		
Normal	60	80
Hipertrigliceridemia	15	20
HDL-col		
Normal	49	65.3
HDL-bajo	26	34.7
Colesterol		
Normal	69	92
Hipercolesterolemia	6	8
Síndrome Metabólico		
Sin Síndrome	50	66.7
≤2 alteraciones	25	33.3
≥3 alteraciones	10	7.5%
Tensión Arterial		
Normotenso	64	85.3
Cifras de riesgo	11	14.7

Cuadro 7. Valores medios de edad al diagnóstico, edad actual, IMC, Z del IMC, Tensión Arterial, Glucosa, Triglicéridos, HDL-col y colesterol por género.

VARIABLE	MASCULINO	FEMENINO	p
IMC actual	21 (+/- 4.7)	21.4 (+/- 6.16)	0.103
Z IMC actual	0.6 (+/- 1.18)	0.32 (+/- 1.11)	0.705
TA sistólica	104.5 (+/- 8.99)	103 (+/- 12.54)	0.028
TA diastólica	63.9 (+/- 7.37)	62.43 (+/- 8.26)	0.363
Glucosa	100 (+/- 49)	88.8 (+/- 12.65)	0.191
Triglicéridos	104 (+/- 58.9)	111.2 (+/- 83.5)	0.933
HDL-col	38 (+/- 9.43)	40.8 (+/- 9.9)	0.981
Colesterol	159.3 (+/- 32.4)	162 (+/- 36.8)	0.940

Es importante mencionar que algunos pacientes presentaron complicaciones durante el tratamiento de quimioterapia, siendo las principales la pancreatitis por L-asparaginasa y la Diabetes Esteroidea. También encontramos una paciente que presentó Paro Cardiorespiratorio al diagnóstico de la enfermedad presentando actualmente Retraso de Desarrollo Psicomotriz como secuela y al momento del estudio una paciente cursaba con su 1er embarazo intrauterino de 34 semanas de gestación por fecha de última menstruación.

Cuadro 8 . Complicaciones durante el tratamiento

COMPLICACIONES	N	PORCENTAJE
Pancreatitis por Asparaginasa	6	4.5
Diabetes Esteroidea	4	3
Retraso de DPM	1	0.75

ANALISIS BIVARIADO.

Se realizó comparación de las variables categóricas de acuerdo a su frecuencia, buscando relación entre las variables dependientes e independientes aplicando la prueba estadística χ^2 .

Se comparó el estado de nutrición actual (desnutrición, normalidad, sobrepeso y obesidad) entre hombres y mujeres, sin encontrar diferencias significativas por género. Se busco relación entre el estado de nutrición y el esquema de quimioterapia recibido (habitual/alto) sin encontrar significancia entre las mismas. No se encontró significancia estadística en el tiempo medio de vigilancia y el estado de nutrición actual.

Al analizar el estado de nutrición de los pacientes que no recibieron RT en relación a quienes la recibieron, encontramos que el 66.7% de quienes recibieron RT presentan sobrepeso y obesidad a diferencia del 27.5% de los pacientes que no la recibieron, esto con significancia estadística ($\chi^2= 3.9$; $p= 0.046$)

Cuadro 9. Relación del estado de nutrición con el uso de radioterapia.

RADIOTERAPIA	DESNUTRICION/NORMALIDAD	SOBREPESO/OBESIDAD
No	50 (72.5%)	19 (27.5%)
Si	2 (33.3%)	4 (66.7%)

Se busco relación entre el nivel de glucosa (normal, alteración del metabolismo de la glucosa) respecto al género y al estado de nutrición actual, sin encontrarse diferencias significativas.

Los pacientes con alteración del estado de nutrición (sobrepeso/obesidad) presentan mayor incidencia de anomalías en la cifra de triglicéridos, siendo que el 66.7% de los pacientes con obesidad/sobrepeso presentan hipertrigliceridemia, esto con una p estadísticamente significativa ($\chi^2=11.42$; $p=0.001$)

Cuadro 10 . Relación del estado de nutrición y la cifra de triglicéridos

TRIGLICERIDOS	DESNUTRICION/NORMALIDAD	SOBREPESO/OBESIDAD
Normal	47(78.3%)	13 (21.7%)
Elevados	5 (33.3%)	10 (66.7%)

En cuanto a la relación entre nivel de HDL y género encontramos que el 57.1% de las mujeres presenta una concentración de HDL normal a diferencia del 42.9% de los varones, observando que el 26.9% de las mujeres tiene un HDL anormal a diferencia del 73.1% de los hombres en la misma categoría ($\chi^2=6.23$; $p=0.01$).

Cuadro 11. Relación HDL y género.

HDL	Masculino	Femenino
Normal	21 (42.9%)	28 (57.1%)
Anormal	19 (73.1%)	7(26.9%)

Además, se correlaciono el nivel de HDL con el estado de nutrición actual, encontrando que el 46.2% de los pacientes con obesidad/sobrepeso presentan HDL bajo, esto con significancia estadística ($\chi^2=4.4$; $p=0.034$)

Cuadro 12 . Relación del estado de nutrición y niveles de HDL-col

HDL-col	DESNUTRICION/NORMAL	SOBREPESO/OBESIDAD
Normal	38 (77.6%)	11 (22.4%)
Bajo	14 (53.8%)	12 (46.2%)

Se busco relación entre el estado de nutrición actual y el desarrollo de anomalías en la tensión arterial, observando que el 63.7% de los pacientes con obesidad y sobrepeso presentan cifras de tensión arterial elevadas (p_{95} y p_{99} para edad y género) a diferencia del 36.4% restante que también las presentan, siendo esto significativamente estadístico. ($\chi^2=6.59$; $p=0.01$).

Cuadro 14 . Relación de las cifras de TA con el estado de nutrición

CIFRAS DE TENSION ARTERIAL	DESNUTRICION/NORMAL	SOBREPESO/OBESIDAD
Normales	48 (75%)	16 (25%)
Alteradas ($>p_{95}$ y $>p_{99}$)	4 (36.4%)	7 (63.6%)

En la relación de Tensión Arterial con respecto al género no se encontraron diferencias significativas.

La definición de la Federación Internacional de Diabetes para Síndrome Metabólico consigna que se deben tener más de 3 parámetros alterados (obesidad, TA, glucosa, TG, HDL col) para confirmar el diagnóstico. La siguiente tabla nos muestra la distribución de la frecuencia de los factores de riesgo alterados. En 10 pacientes (7.5%) de la población estudiada se observan ≥ 3

factores alterado; siendo que en el análisis bivariado encontramos la contribución de cada factor de riesgo al diagnóstico final, pero también se analizó el comportamiento de la población con ≤ 2 factores afectados (25 pacientes, 33.3% del total de pacientes) mostrando su distribución en la siguiente tabla.

Cuadro 15. Frecuencia de factores de riesgo alterados en la población.

PARAMETROS	FRECUENCIA	%
0	30	40
1	20	26.7
2	15	20
3	4	5.3
4	4	5.3
5	2	2.7

La asociación de edad al diagnóstico, edad actual, género, clasificación de riesgo, tiempo de vigilancia, uso de radioterapia y presencia de complicaciones en el tratamiento respecto a la afectación de 2 y más parámetros no mostró significancia, no así el estado de nutrición actual, ya que 20/23 pacientes (87%) que presentaron sobrepeso/obesidad desarrollaron esta alteración en comparación con quienes no tuvieron afección del estado de nutrición ($\chi^2=42.9$, $p=0.001$), la elevación de la Tensión Arterial aumenta la posibilidad de clasificación en el grupo de 2 y más parámetros alterados ($\chi^2=7.33$, $p=0.007$). De los parámetros bioquímicos, la hipertrigliceridemia ($\chi^2=24$, $p=0.005$) y los bajos niveles de HDL ($\chi^2=14.2$, $p=0.001$) presentaron significancia para afección de 2 y más parámetros.

En cuanto a la afección de 3 y más parámetros, la edad actual, edad al diagnóstico, el riesgo, el tiempo de vigilancia, uso de RT y las complicaciones no mostraron significancia; el estado de nutrición actual ($\chi^2=26$, $p=0.001$), elevación de la Tensión Arterial ($\chi^2=16.6$, $p=0.001$), las alteraciones del metabolismo de la glucosa ($\chi^2=11$, $p=0.001$), la hipertrigliceridemia ($\chi^2=10$, $p=0.001$) y los bajos

niveles de HDL ($\chi^2=6$, $p=0.012$) fueron los factores significativos para el diagnóstico de Síndrome Metabólico.

ANALISIS MULTIVARIADO

Se realizó análisis de regresión logística teniendo como categoría de referencia a la población que no tiene Síndrome Metabólico, encontrándose mediante el uso de este modelo que los pacientes que presentan hipertrigliceridemia tiene 46.6 veces más posibilidad de presentar Síndrome Metabólico ($p=0.006$), quienes presentan sobrepeso/obesidad tienen 146.7 veces más posibilidad de desarrollo final de SM ($p=0.000$) y los bajos niveles de HDL-col incrementan 26.9 veces la posibilidad de SM ($p=0.001$)

Cuadro 16. Análisis de Regresión Logística.

Parámetro	Razón de Momios	P	IC 95%
Hipertrigliceridemia	46.6	0.006	3.08 - 704.67
Sobrepeso/Obesidad	146.7	0.000	10.64 – 2023.06
HDL-col bajo	26.9	0.001	2.15 – 336.41

DISCUSION

La sobrevida libre de enfermedad posterior al tratamiento para Leucemia Aguda Linfoblástica durante la infancia se ha incrementado de forma significativa en los últimos años, por lo que se están presentando secuelas derivadas del mismo no observadas en forma previa que afectan de forma permanente la calidad de la vida adulta del sobreviviente; parte de ello son las alteraciones endócrinas del Síndrome Metabólico, motivo de realización del presente estudio en nuestra institución.

Dentro de la población estudiada 53.3% pertenece al género masculino, consistente con lo reportado en la literatura de nuestro país (2) así como la que se reporta a nivel internacional (4). En la edad de presentación, la mayor incidencia es entre 2 y 5 años (1) con edad media de nuestra población de 6 años. La media de edad actual de los pacientes fue de 12.7 años y el promedio de meses en vigilancia fue de 32 meses (2.6 años); en los estudios internacionales se informan periodos de seguimiento desde 3 años hasta 12.6 años. (7-9)

La estratificación de riesgo es crítica para la selección de un esquema terapéutico adecuado, que evite la toxicidad excesiva, pero que mantenga las altas tasas de curación, basándose en las características clínicas del paciente y de las células leucémicas. En los pacientes incluidos, el 50.7% fueron catalogados como riesgo habitual presentando mínima diferencia en cuanto al riesgo alto; consistente con lo anterior es el uso de esteroide, siendo que en los pacientes con riesgo habitual se usa la prednisona y en riesgo alto se utiliza la dexametasona.

No se encontró relación entre la edad al diagnóstico, la edad actual, el tiempo de vigilancia y el esquema de tratamiento/esteroide utilizado con la prevalencia actual de Síndrome Metabólico.

Durante la revisión de peso y talla al diagnóstico de leucemia, se encontró que el 50% de la población cursaba con algún grado de desnutrición, esto puede ser

explicado por la afección aguda de la enfermedad (ataque al estado general, hiporexia, astenia), pero también ya nos encontramos con 6% de sobrepeso y 6% de obesidad. El National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES) reporta en los niños y adolescentes sanos 31% de sobrepeso y 16% de obesidad, lo cual es mayor que lo encontrado en nuestra población al diagnóstico de su enfermedad (14). La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 reporta 19.7% de sobrepeso y 9.1% de obesidad en la población de 5 a 19 años en nuestro país. (28)

La obesidad juega un papel central en el desarrollo de Síndrome Metabólico ya que está asociada a mayor porcentaje de grasa corporal (17), si a ello se añade el daño endotelial y microvascular producido por la quimioterapia sistémica y los efectos adversos de la radioterapia craneal sobre el metabolismo de las lipoproteínas, se incrementan los factores de riesgo cardiovascular a esta población. (18)

Al realizar la medición antropométrica en el momento del estudio, encontramos que los pacientes con sobrepeso incrementaron hasta 16% y los pacientes con obesidad incrementaron hasta el 14.7% desde el 8% al diagnóstico en cada grupo, lo cual comparado con el estudio realizado por Kourti (26) es menor el porcentaje de sobrepeso en nuestros pacientes, ya que reporta porcentaje de sobrepeso de 48% y obesidad de 5.76%, sin embargo, en este estudio los pacientes no recibieron RT craneal. En otro estudio realizado por Trimis (8) se clasificó a la población en quienes habían recibido RT y quienes no la recibieron y la relación con el desarrollo de obesidad, encontrando significancia estadística ($p=0.024$) debido a que en el grupo que no recibió RT presentó 40% de obesidad y en el grupo que recibió RT el 55% presentó obesidad. En nuestros pacientes que recibieron RT en contraste con los pacientes que no la recibieron, se encontró incremento de sobrepeso/obesidad estadísticamente significativo ($p=0.046$) a pesar del reducido número de pacientes que la recibieron.

La radiación dirigida a Sistema Nervioso Central es uno de los factores que más se ha discutido su participación en la producción de secuelas a largo plazo, principalmente en cuanto a alteraciones endócrinas, neurocognitivas y aparición de segundas neoplasias. En el pasado reciente, la mayoría de los protocolos incluían radiación profiláctica a SNC, sin embargo se demostró que la administración de terapia intratecal triple y la quimioterapia sistémica intensiva confería la misma protección local sin los efectos indeseados a largo plazo (4). Se ha postulado que la radiación craneal puede conferir cierto grado de resistencia a la leptina (27) y disminución de la producción de GH que regula el metabolismo de las lipoproteínas en la edad adulta (29,30) y que se asocia fuertemente a obesidad e incremento de la circunferencia abdominal, sin embargo, estas 2 últimas variables no fueron analizadas en este trabajo.

En la población de estudio, encontramos que el 14.7% presentan cifras de riesgo de TA, que se consideran por arriba de la p90 para edad y sexo. La hipertensión arterial sistémica juega un papel fundamental en el daño al endotelio, el cual al ser lesionado de forma permanente expone la superficie trombogénica subendotelial, contribuye a la síntesis anormal de colágena, así como a hiperplasia e hipertrofia del músculo liso, que lleva a disminución de la elasticidad arterial; esto aunado a las alteraciones de las lipoproteínas incrementa de forma exponencial la producción de placas de ateroma (30)

Las variables bioquímicas estudiadas se consideran por sí mismas un factor de riesgo aterogénico. En nuestros pacientes nos encontramos con que el 10.7% de la población presenta alteraciones del metabolismo de la glucosa en ayuno, con elevación de triglicéridos en el 20% y disminución de los niveles de HDL col hasta en un 34%, siendo que tanto el porcentaje de alteraciones de glucosa y triglicéridos se encuentran muy similares a los reportados en la literatura a excepción de los niveles de HDL col, que se reportan alrededor de 12%, triplicándose en nuestros pacientes, esto relacionado con el estado de nutrición actual y con el desarrollo de Síndrome Metabólico es estadísticamente significativo

, siendo más importante en el género masculino. Los bajos niveles de HDL col incrementan el riesgo de aterotrombosis, exponiendo a esta población a enfermedad coronaria isquémica de forma más temprana.

Según diferentes autores, se reporta incidencia de Síndrome Metabólico en la población general de 10 a 15%, mientras que en niños y adolescentes sanos se reporta del 3.6% y 4.8% respectivamente. (14). Los estudios realizados en pacientes que completaron tratamiento para LAL reportan 5.76% en la población no radiada, mientras que la población que recibió RT encontró 22% y la que no recibió RT 8% de prevalencia. En nuestra población de estudio nos encontramos con una incidencia de 7.5%, esto considerando la definición que requiere 3 y más criterios afectados, sin embargo, al analizar el riesgo conferido al presentar tan solo 2 parámetros afectados, encontramos incremento en el riesgo para Síndrome Metabólico sin ser necesario el cumplir con 3 o más parámetros afectados.

Tras la realización de los análisis bivariado y multivariado encontramos que las variables con mayor peso en el desarrollo de Síndrome Metabólico son: Sobrepeso/Obesidad, Hipertrigliceridemia y bajos niveles de HDL-colesterol.

En conclusión, en esta población no se puede atribuir el incremento de la prevalencia de Síndrome Metabólico únicamente por el tratamiento para leucemia, ya que no se valoraron hábitos dietéticos y de sedentarismo en la vida actual de los sobrevivientes, así como los antecedentes familiares, que son los principales factores de riesgo para desarrollo de sobrepeso y obesidad.

Es muy importante implementar programas de educación, prevención y tratamiento en estos pacientes desde que se encuentran en tratamiento, ya que cuentan con factores de riesgo adicionales a los de la población general para enfermedad cardiovascular, que es la principal causa de muerte en la edad adulta, además, no esperar a que los pacientes presenten más de 3 criterios diagnósticos para instaurar manejo o derivación. En el caso de nuestra institución, el principal

obstáculo para que lo anterior se lleve a cabo es el hecho de que más del 50% de nuestros pacientes en vigilancia- tratamiento provienen del interior del país y por diversidad de motivos (distancia, económicos, laborales, familiares) no pueden acudir con la periodicidad deseada, además que por ser una institución pediátrica, solo se pueden dar seguimiento hasta la edad de 18ª y si posterior a esta edad son encontrados con patología agregada se tienen que derivar a instituciones que manejan población adulta.

La alta prevalencia de esta entidad en nuestra población de sobrevivientes de Leucemia Aguda Linfoblástica nos muestra que la vigilancia hematológica ha sido efectiva, pero la vigilancia y la consejería en hábitos de vida saludable no se ha realizado de forma adecuada, lo cual es imperante para lograr intervenciones tempranas, referencia oportuna, consejería para el autocuidado y un abordaje integral de estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.-Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leucemia. In Pizzo P:A., Poplack DG Principles and Practice of Pediatric Oncology pp 431-481. Philadelphia JB Lippincott , Williams and Wilkins Co.2005 .
- 2.- Fajardo Gutiérrez A., Mendoza Sánchez H., Valdez Martínez E. y cols. Frecuencia de Neoplasias Malignas en Niños Atendidos en Hospitales del Distrito Federal. Estudio multicéntrico. Bol Med Hosp. Infant Mex 1996; 53: 57-66.
- 3.- Fajardo Gutierrez A., Medina Aranguré H., Juárez Ocaña S. El Cáncer, un Problema de Salud que Incrementa en el Niño. Un Reto para Conocer su Epidemiología en los niños mexicanos. Bol Med Hosp. Infant Mex 2001; 58: 721-742.
- 4.- Pui CH.,Evans W. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2006; 354: 166-178.
- 5.- Hudson M., Mertens A., Yasui Y., Hobbie W., Chen H., Gurney J., Yeazel M., Recklitis C., Health Status of Adult Long-term Survivors of Childhood Cancer. JAMA, 2003; 290: 1583-1591.
- 6.-Kimball Dalton V, Rue M. et al. Height and Weight in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia: Relationship CNS to Treatment. Jour Clin Oncol 2003; vol 21, 15: 2953-2960.
- 7- Van Dongen-Melman J.E.W.M. et al. Obesity After Successful Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. Pediatr Res 1995. 38: 86-90,
- 8.- Trimis G., Moschovi M., et al. Early Indicators of Dysmetabolic Syndrome in Young Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood as a Target for Preventing Disease. J Pediatr Hematol Oncol. 2007; 29: 309-314.

- 9- Link K, Møll C, Garwicz S. et al Growth Hormone Deficiency Predicts Cardiovascular Risk in Young Adults Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89; 5003-5012.
10. Grundy SM, Brewer B., Cleeman JI et al. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation*. 2004; 109:433-438.
- 11 Zimmet P., Alberti KGMM. The Metabolic Syndrome of Children and Adolescents. *Lancet* 2007; 369: 2059-2061
- 12.- Talvenseari KK, Lanning M, Tapanainen P. Long-Term Survivors of Childhood Cancer have an Increased Risk of Manifesting the Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3051-3055.
13. Weiss R, Dziura J, Burgert T et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Eng J Med* 2004. 350:23; 2362-74.
- 14.- Aggoun Y., Obesity, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. *Pediatr Research* 2007. Vol 61; 6; 653-659.
- 15- Sen Y., Kandemir N., Alikasofoglu A., Gonc N., Ozon A. Prevalence and Risk Factors of Metabolic Syndrome in Obese Children and Adolescents: The Role of the Severity of Obesity. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 1183-1189
16. Lakka HM., Laaksonen DE, Timo AL. et al. The Metabolic Syndrome and Total and Cardiovascular Disease Mortality in Middle-aged Men. *JAMA* 2002; 288: 2709-2716.
- 17.- Oeffinger KC, Hudson M. Long Term Complications Following Childhood and Adolescent Cancer: Foundations for Providing Risk Based Health Care for

Survivors. *Cáncer J Clin* 2004; 54: 208-236.

18.-Oberfield SE, Sklar CA. Endocrine Sequelae in Survivor of Childhood Cáncer. *Adolesc Med* 2002; 13; 161-170.

19- Flores Huerta S., Villalpando S., Fajardo Gutiérrez A., Evaluación Antropométrica del Estado de Nutrición de los Niños. Procedimientos, Estandarización y Significado. *Bol Med Hosp Infant Méx* .1990; 47:10, 725-735.

20.-National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-576.

21.- Beckman Coulter Inc., Synchron Sistemas Clínicos LX. Manual de Información Clínica 2001, Tomo 1: 11-30.

22.-Bennett JM., Catovsky D., Daniel MT et al. French-American-British (FAB) Cooperative Group : The morphological classification of Acute Lymphoblastic Leukemia. Concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol* 1981; 47: 553.

23. Kuczumski RJ, Ogden CL, Gummer-Strawn LM et al: CDC growth charts: United States-Advance data from the vital and health statistics; no 314, National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD 2000.

24-. Calzada León R., Dorantes Alvarez LM., Barrientos Perez M. Recomendaciones de la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica para el Tratamiento de Obesidad en Niños y Adolescentes. *Acta Pediatr Mex* 2006; 27(5): 279-88

25.- Cortés Gallo G. El consentimiento informado en la investigación clínica. En *Ética en la Investigación Clínica*. Hdz Arriaga JL., Cedillo JA. Eds. Ed El Manual Moderno. México D.F. 1999 pp 29-34.

26. Kourti M., Tragiannidis A., Makedou A. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia After Completion of Chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 499-501.

27.- Jarfelt M., Lannering B., Bosaeus I., Johansson G., Bjarnason R. Body Composition in Young Adults Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Europ Journ Endocrinol* 2005; 153: 81-89.

28.-Shamah Levy T., Villalpando-Hernández S., Rivera-Dommarco JA. Resultados de la ENSANUT 2006. Cuernavaca, Mor. México. Instituto Nacional de Salud Pública, 2007.

29.-Murray RD., Darzy KH., Gleeson HK., Shalet SM. GH-Deficient Survivors of Childhood Cancer: GH Replacement during Adult Life. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 129-135.

30.-Mukherjee A., Tolhurst Cleaver S., Ryder WDJ., Shalet SM. The Characteristics of Quality of Life Impairment in Adult GH-Deficient Survivors of Cancer and Their Response to GH Replacement Therapy. *J. Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1542-1549



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Prevalencia de Síndrome Metabólico en Sobrevivientes de Leucemia Aguda Linfoblástica en el Instituto Nacional de Pediatría.

Por medio de la presente acepto que mi hijo (a) _____ participe en el proyecto de investigación titulado "*Prevalencia de Síndrome Metabólico en Sobrevivientes de Linfoblástica Aguda en el Instituto Nacional de Pediatría*" registrado ante los comités de investigación y ética del INP con el número 01/2009 cuyo objetivo consiste en estimar la incidencia de Síndrome Metabólico e identificar los factores de riesgo en pacientes con antecedente de Leucemia Linfoblástica Aguda en la infancia que se encuentran suspendidos de tratamiento y en vigilancia.

Se me ha explicado que la participación de mi hijo consiste en la toma de peso, talla y presión arterial, así como una toma de muestra sanguínea para la determinación de glucosa y perfil de lípidos.

Se me ha explicado que de no participar en el estudio mi hijo continuara con su vigilancia de la manera habitual sin que esta se vea afectada y que en el momento en que desee puedo retirar a mi hijo del estudio sin que por ello se afecte su atención médica por parte de la institución.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles inconvenientes durante la realización del estudio, molestias que pudieran tratarse desde dolor al realizar la venopunción para la toma de sangre, hasta la formación de hematoma y en caso extremo, infección de dicho sitio, así como los beneficios derivados del estudio como son conocer los posibles efectos secundarios del tratamiento recibido para la leucemia, así como el seguimiento de la enfermedad de mi hijo (a).

En caso de existir dudas o aclaraciones me podré comunicar con el investigador principal de este proyecto Dr. Rogelio Paredes Aguilera, al número 0155-1084-0900, extensión 1623.

México, D.F. _____ de _____ de _____

Nombre y Firma del Padre o Tutor

Fecha

**Investigador Principal: Dr. Rogelio Paredes
Aguilera**

Fecha

**Testigo 1
Nombre y Firma**

Fecha

**Testigo 2
Nombre y Firma**

Fecha



PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Prevalencia de Síndrome Metabólico en Sobrevivientes de Leucemia Aguda Linfoblástica en el Instituto Nacional de Pediatría.

CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de la presente, yo _____ paciente en vigilancia de remisión por tratamiento para Leucemia Aguda Linfoblástica durante la infancia, acepto participar en el estudio llamado "Prevalencia de Síndrome Metabólico en Sobrevivientes de Leucemia Aguda Linfoblástica en el Instituto Nacional de Pediatría", el cual tiene como objetivo conocer posibles alteraciones secundarias al tratamiento que recibí para el tratamiento de leucemia durante la infancia, en el que se me tomara medición de peso, talla y presión arterial, además de una muestra de sangre para conocer mi cifra de glucosa y de lípidos, además de preguntas sobre mi actividad física y situación de vida actual.

Se me ha informado ampliamente sobre los posibles inconvenientes durante la realización del estudio, molestias que pudieran tratarse desde dolor al realizar la venopunción para la toma de sangre, hasta la formación de hematoma y en caso extremo, infección de dicho sitio, además de los beneficios derivados del estudio como son conocer los posibles efectos secundarios del tratamiento recibido para la leucemia, así como el seguimiento de mi enfermedad .

Se me ha informado también que de no aceptar participar en el estudio, esto no tendrá repercusión en la vigilancia que se tiene de mi enfermedad y que me puedo retirar del mismo en el momento que considere necesario.

Se me ha informado que en caso de presentar alguna duda me puedo comunicar con el investigador principal, Dr. Rogelio Paredes Aguilera, jefe del servicio de Hematología, al teléfono 0155-1084-0900, extensión 1623.

.México, D.F. _____ de _____ de _____

Nombre y firma del paciente.

Fecha

**Investigador Principal: Dr. Rogelio Paredes
Aguilera**

Fecha

Testigo 1

Fecha

Testigo 2

Fecha

Anexo 3.



Instituto Nacional de Pediatría
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA



SALUD

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS:

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Prevalencia de Síndrome Metabólico en Sobrevivientes de
Leucemia Aguda Linfoblástica en el Instituto Nacional de Pediatría.

FASE 1: Confirmación de criterios de inclusión.

1.- Nombre del paciente:	
2.- Expediente clínico:	
3.- Edad al diagnóstico:	
4.- Fecha de nacimiento:	
5.- Género:	a) Masculino ____ b) Femenino ____
6.- Peso al diagnóstico:	
7.- Talla al diagnóstico:	
8.- IMC al diagnóstico:	
9.- Fecha de diagnóstico:	
10.- Clasificación de riesgo:	a) Riesgo habitual ____ b) Riesgo alto ____
11.- Tipo de esteroide utilizado:	a) Prednisona ____ b) Dexametasona ____
12.- Radioterapia craneal:	a) Si ____ b) No ____ Dosis ____



HOJA DE RECOLECCION DE DATOS:

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Prevalencia de Síndrome Metabólico en Sobrevivientes de
Leucemia Aguda Linfoblástica en el Instituto Nacional de Pediatría.

FASE 2: Datos antropométricos y bioquímicos.

1.- Nombre del paciente:	
2.- Expediente:	
3.- Fecha de ingreso al estudio:	
4.- Edad:	
5.- Tiempo de cese electivo de QT al ingreso al estudio:	
6.- Peso:	
7.- Talla:	
8.- IMC (Z):	
9.- TA:	1ª medición: _____ 2ª medición: _____
10.- Glucosa:	
11 HDL-col	
12.- TG	
13.- Col	