



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS
FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN - COORDINACIÓN
GENERAL DE POSGRADO**

HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE

**“ANÁLISIS DEL DESARROLLO DE SOBREPESO Y OBESIDAD EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA”**

TESINA

Para Obtener El Diploma:

ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA

Que presenta:

MÉD. CIR. JESSICA RAQUEL RODRÍGUEZ GIL

Directora de tesina:

DRA. NADIA GRACIELA MENÉNDEZ AULD

Co-Directora de tesina:

DRA. ANA LILIA GARCÍA ARMENDÁRIZ

Emiliano Zapata, Morelos, México a 31 de Noviembre del 2024



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS
FACULTAD DE MEDICINA

**“ANÁLISIS DEL DESARROLLO DE SOBREPESO Y OBESIDAD EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA”**

Presenta:
Méd. Cir. Jessica Raquel Rodríguez Gil

SINODALES

Dra. Nadia Graciela Menéndez Auld
Presidente

Dra. Ana Lilia García Armendáriz
Secretario

Dra. Gabriela Castañeda Corral
Vocal

Dra. Gabriela Rosas Salgado
Suplente

Dr. José Iván Martínez Rivera
Suplente

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad

Cuernavaca, Morelos, México a 31 de Noviembre del 2024

DEDICATORIA

El transcurso de la vida siempre tendrá días buenos y malos, pero la gente que nos rodea con su luz y nos anima a seguir adelante siempre será un faro en medio de la oscuridad. Nos construimos con base en lo que vivimos, lo que aprendemos y experimentamos del mundo. Y las relaciones que formamos a lo largo de la vida nos ayuda a convertirnos en quienes somos.

Gracias a la bondad de mi familia, que son el pilar de mi vida. Gracias a ellos me he formado en la persona que soy ahora, hago lo que hago, pienso lo que pienso y soy lo que soy gracias a lo que me han aportado con tanto ahínco y esfuerzo. Gracias por velar por mí en mis momentos más vulnerables y por recordarme que tengo un hogar al cual volver.

Gracias a mis amigos y compañeros de la residencia, que han hecho este recorrido tan llevadero. Por acogerme cuando más lo he necesitado, por recordarme que siempre tendré una familia fuera de casa. Gracias por las risas, los abrazos, por la ayuda, por el cariño.

Gracias a mis amigos fuera del hospital, porque es grato saber que fuera también hay un mundo muy vasto, lleno de personas que te recuerdan, que te extrañan, que aún sin saber de ti en mucho tiempo, te aprecian con el mismo cariño de años pasados. Gracias por volver después de tanto tiempo, gracias porque dentro de lo mucho que han crecido, siguen teniendo esas sonrisas cálidas y esas palabras de aliento.

Gracias a mis maestros dentro del hospital, que me guiaron no solo en el ámbito de la pediatría, sino que, con sus consejos, sus pláticas y su confianza, me permitieron descubrir las posibilidades no solo dentro de mi vocación, sino de la vida en general.

Gracias a todos aquellos que dedicaron su tiempo, su energía y su amor para que yo pudiera ser la persona que soy hoy en día. Esas cosas jamás se olvidan, no importa que pase. Deseo de todo corazón que a todos la vida les sonría siempre.

Somos lo que somos gracias a la bondad de los demás.

ÍNDICE

DEDICATORIA	3
ÍNDICE DE FIGURAS.....	6
ÍNDICE DE TABLAS.....	7
LISTA DE ABREVIATURAS	8
RESUMEN.....	9
ABSTRACT	10
1. INTRODUCCIÓN	11
2. MARCO TEÓRICO	12
2.1. Leucemia linfoblástica aguda.....	12
2.1.1. Epidemiología.....	12
2.1.2. Fisiopatología	12
2.1.3. Etiología	13
2.1.4. Manifestaciones clínicas	15
2.1.5. Diagnóstico.....	15
2.1.6. Clasificación	16
2.1.7. Tratamiento	17
2.2. Estado nutricional	22
2.2.1. Alteraciones nutricionales	23
2.2.2. Epidemiología.....	24
2.2.3. Fisiopatología	26
2.3. Relación del uso de quimioterapia con el desarrollo de sobrepeso y obesidad ..	27
3. JUSTIFICACIÓN.....	31
4. HIPÓTESIS.....	31
5. OBJETIVOS.....	31
5.1. Objetivo general	31
5.2. Objetivos específicos.....	31
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	32
6.1. Diseño de investigación	32
6.2. Población y muestra	32
6.2.1. Criterios de inclusión	32
6.2.2. Criterios de exclusión	32
6.2.3. Criterios de eliminación	32
6.3. Recopilación de datos	32
6.4. Variables	33

6.5.	Procedimiento para la recolección y generación de bases de datos	34
6.6.	Consideraciones éticas.....	35
6.7.	Presentación de resultados y Análisis estadístico.....	35
7.	RESULTADOS.....	38
7.1.	Caracterización de los pacientes diagnosticados con LLA durante el período de 2012 a 2022 en el Hospital del Niño Morelense con quimioterapia concluida.	38
7.2.	Análisis del desarrollo de sobrepeso y obesidad durante y después de la administración de quimioterapia.....	39
7.3.	Identificación de la fase y relación del uso de fármacos administrados durante la fase de inducción a la remisión de la quimioterapia con el desarrollo de sobrepeso y obesidad.	40
8.	DISCUSIÓN.....	43
8.1.	Características demográficas de los pacientes reclutados y la descripción de su estado nutricional basal.	43
8.2.	Análisis del desarrollo de sobrepeso y obesidad durante y después de la administración de quimioterapia.....	44
8.3.	Fase de inducción a la remisión y su relación con el desarrollo de sobrepeso y obesidad.	44
9.	CONCLUSIONES	46
10.	BIBLIOGRAFÍA	47
11.	ANEXOS.....	55

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia de la LLA por grupo etario del 2015 al 2019 a nivel mundial. ...	12
Figura 2. Fisiopatología de la leucemia linfoblástica aguda.....	13
Figura 3. Esquema de la quimioterapia de inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento durante el primer año.	19
Figura 4. Porcentaje de supervivencia relativa a 5 años después del tratamiento para leucemia linfoblástica aguda en niños menores de 15 años, diagnosticados entre 1964 a 2018.....	22
Figura 5. Complicaciones y comorbilidades a corto y largo plazo asociados a la obesidad en población pediátrica.	23
Figura 6. Prevalencia mundial de obesidad en hombres y mujeres de entre 5 a 19 años.	25
Figura 7. IMC + SD en una muestra de 113 niños después de 13 años de seguimiento desde el diagnóstico de LLA.	28
Figura 8. Cambios en la prevalencia de sobrepeso y obesidad durante y después del tratamiento en niños sobrevivientes de LLA.	29
Figura 9. Diagnóstico nutricional al final de la quimioterapia	39
Figura 10. Incremento del IMC en las diferentes fases de la quimioterapia.	40

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Síndromes característicos de la LLA.	15
Tabla 2. Clasificación del riesgo de recaída de los pacientes con LLA.	17
Tabla 3. Fase de mantenimiento en pacientes con LLA de alto riesgo.	18
Tabla 4. Fármacos utilizados en la quimioterapia.	20
Tabla 5. Tabla de equivalencias entre glucocorticoides.	37
Tabla 6. Datos demográficos de la muestra.	38
Tabla 7. Índice de masa corporal (IMC) y puntajes Z de los 3 grupos en las diferentes fases de la quimioterapia (promedio del total $\pm$ SD).	39
Tabla 8. Dosis acumuladas de los fármacos utilizados en la fase de inducción a la remisión a la quimioterapia en los diferentes grupos de diagnósticos nutricionales.	41

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
CDC	Centro de control y prevención de enfermedades
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CMV	Citomegalovirus
CURP	Clave Única de Registro de Población
EE. UU.	Estados Unidos de América
FAB	Francés-Américo-Británico
GWAS	Estudios de Asociación del Genoma Completo
IARC	Agencia Internacional para el Estudio del Cáncer
IMC	Índice de Masa Corporal
IV	Intravenoso
kg	Kilogramo
L	Litro
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
m	Metro
m ²	Metro cuadrado
mg	Milígramo
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NOM	Norma Oficial Mexicana
OMS	Organización Mundial de la Salud
PO	Per oral
SD	Desviación estándar
SNC	Sistema nervioso central
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
μT	Microtesla

RESUMEN

Antecedentes. La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la enfermedad oncológica más frecuente en pediatría. Actualmente, el avance en el tratamiento de la LLA en la población pediátrica ha permitido que la tasa de supervivencia a 5 años aumente por arriba del 90% en países de altos ingresos. Sin embargo, los sobrevivientes de enfermedades hemato-oncológicas desarrollan complicaciones relacionadas con la quimioterapia. Los efectos tardíos más comunes son la obesidad y el sobrepeso asociados al uso de corticoesteroides durante la quimioterapia para el tratamiento de la LLA, sobre todo en la fase de inducción a la remisión. La principal consecuencia de la obesidad y el sobrepeso es que favorecen el incremento de la morbilidad cardiovascular que es la segunda causa de mortalidad tardía en pacientes pediátricos sobrevivientes de LLA.

Objetivo. Analizar el desarrollo de sobrepeso y obesidad en pacientes pediátricos con LLA que hayan recibido quimioterapia durante el período de 2012 a 2022.

Metodología. Es un estudio observacional retrospectivo, descriptivo, longitudinal desde el inicio hasta el término de la quimioterapia, que analizó el desarrollo de sobrepeso y obesidad en pacientes diagnosticados con LLA en el período de 2012 a 2022 con diagnóstico nutricional eutrófico al inicio de la quimioterapia.

Resultados. El 53.5% de los pacientes desarrollaron sobrepeso y obesidad al final de la quimioterapia, con un incremento más acelerado del IMC durante la fase de inducción a la remisión. El análisis de las dosis acumuladas de los fármacos usados en esta fase de tratamiento demuestra que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

Conclusión. No se encontró significancia estadística entre las dosis de los fármacos utilizados durante la fase de inducción en los diferentes grupos de estudio, por lo que no podemos asumir que estos sean la causa del incremento del IMC.

Palabras clave: Leucemia linfoblástica aguda, pediatría, sobrepeso, obesidad, quimioterapia, corticoesteroides.

ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most frequent oncologic disease in pediatrics. The actual advance in the treatment of ALL in the pediatric population has allowed that the survival rate in 5 year increases 90% in high income countries. Nevertheless, the survivors from hematooncologic diseases develop complications related with the chemotherapy treatment, as obesity and overweight, which are considered as modifiable factors that increased the cardiovascular morbidity, being the first cause of late mortality in pediatrics survivors of ALL.

Objective. Analyze the development of overweight and obesity in pediatric patients of ALL who has received chemotherapy during the period of 2012 to 2022.

Background. Previous studies have demonstrated that exist a tendency to gain weight in patients who received chemotherapy for the treatment of ALL, predominantly in the induction of remission phase, associated to the use of corticosteroids.

Methodology. It is an observational retrospective, descriptive, longitudinal study from beginning to finish of the chemotherapy, which analyze the development of overweight and obesity in patients diagnosed with ALL during the period of 2012 to 2022 with eutrophic nutritional diagnostic at the beginning of the chemotherapy.

Results. 53.5% of the patients developed overweight and obesity at the finish of the chemotherapy, with a more rapid increased of the body mass index (BMI) during the induction of remission phase. The analysis of the accumulated doses of the drugs used in this phase of treatment demonstrated that there is not statistically significant difference between the groups.

Conclusion. There is not statistically significant difference between the doses of the drugs used during the induction of remission phase from the different groups, therefore we can't assume that these are the cause of the increase of BMI.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, pediatric, overweight, obesity, chemotherapy, corticosteroids.

1. INTRODUCCIÓN

El avance actual en el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en la población pediátrica ha permitido que la tasa de supervivencia a 5 años incremente hasta el 90%, sin embargo, los sobrevivientes suelen desarrollar complicaciones o “efectos tardíos” relacionados con el tratamiento quimioterapéutico que pueden durar por el resto de sus vidas (1).

Entre estas complicaciones se destacan las alteraciones del estado nutricional. Se ha documentado que la obesidad y el sobrepeso son las complicaciones más comunes ya que se presentan hasta en un 50% de los sobrevivientes por un período de 16 años posteriores al tratamiento de la LLA (2, 3). Esto aunado a que la población pediátrica mexicana presenta predisposición al desarrollo de sobrepeso y obesidad debido factores de riesgo que incluyen polimorfismos genéticos bien identificados, sedentarismo, malas alimentación y disbiosis intestinal. Todo lo anterior favorece el incremento en la incidencia de estas complicaciones (4). El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo modificables que incrementan el riesgo de múltiples comorbilidades como hipertensión arterial e hiperglucemia. Esto en conjunto incrementan la morbilidad cardiovascular, que es la segunda causa de mortalidad tardía en pacientes pediátricos sobrevivientes de LLA (5, 6). El Hospital del Niño Morelense es un hospital de referencia para pacientes hemato-oncológicos, quienes reciben diversos esquemas quimioterapéuticos (7). Durante el período de la quimioterapia, se ha observado que la mayoría de estos pacientes desarrollan una tendencia al incremento de peso, sin embargo, no se realiza un seguimiento estrecho que permita su para manejo. Con base en lo anterior surge la necesidad de identificar de manera temprana aquellos pacientes que presenten alteraciones nutricionales durante el tratamiento quimioterapéutico, con el objetivo de realizar un abordaje oportuno y evitar el desarrollo de complicaciones que incrementan el riesgo cardiovascular, mejorando así su calidad de vida a largo plazo. Por la pregunta de investigación es ¿Cuál es el impacto del tratamiento quimioterapéutico aplicado en los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA en el Hospital del Niño Morelense en el desarrollo de sobrepeso y obesidad?

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Leucemia linfoblástica aguda

La LLA es una enfermedad caracterizada por la transformación y proliferación maligna de las células progenitoras linfoides en la médula ósea, la sangre y los sitios extramedulares (8), que tienen la capacidad de expandirse y clonarse en células progenitoras iguales bloqueadas en un punto de su diferenciación celular (9).

2.1.1. Epidemiología

La LLA es el tipo de cáncer pediátrico más frecuente ya que representa aproximadamente el 25% de todos los casos de cáncer en personas menores de 18 años (10). Además, representa entre el 75 al 80% de las leucemias en esta población (9), con una incidencia a nivel mundial de 3.3 casos por cada 100,000 niños (10). En México, la LLA representa el 49.37% de los casos de cáncer reportados hasta el 2019, de los cuales 2.8% corresponden al estado de Morelos (11). Los mayores valores de incidencia se presentan en pacientes de 0 a 19 años, con un pico de incidencia máxima (7.8/100,000 pacientes) entre los 2 y los 4 años de edad (Fig. 1). Cabe destacar que se reporta una mayor prevalencia en hombres en comparación con las mujeres, sobre todo en etapa puberal (12 a 18 años) (9).

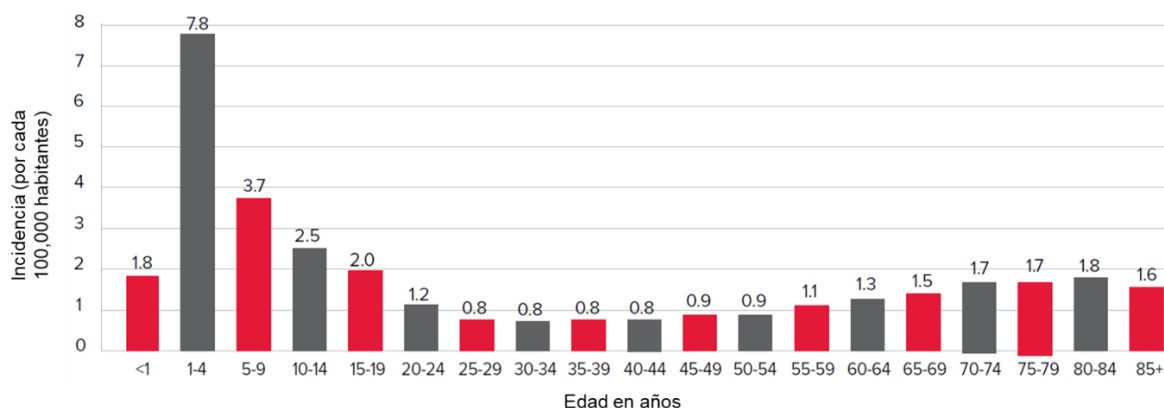


Figura 1. Incidencia de la LLA por grupo etario del 2015 al 2019 a nivel mundial. En la gráfica se observa el mayor pico de incidencia entre la edad de 1 a 4 años. Fuente de acuerdo con las estadísticas del Surveillance Research Program, National Cancer Institute, *citado el 18 de febrero del 2023*. Disponible en . Modificado de Leukemia & Lymphoma Society, 2022-2023.

2.1.2. Fisiopatología

La fisiopatología de la LLA involucra una proliferación y diferenciación anormal de una población clonal de células linfoides (8) que son morfológica e inmunofenotípicamente similares a los progenitores de linaje T o B (12). Las células progenitoras linfoides se localizan en la médula ósea. Estos precursores linfoides tienen una alta tasa de proliferación y reordenamientos genéticos que las hace más propensas a la aparición de mutaciones espontáneas y alteraciones citogenéticas que facilitan su transformación maligna (9). Una vez ocurrida la mutación en el ácido desoxirribonucleico (ADN) de la célula, esta es incapaz de madurar en una célula funcional, suprimiendo su desarrollo normal, dividiéndose y creando copias de sí misma, las cuáles ingresan a la circulación sanguínea y se propagan a otros órganos, como los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo, el sistema nervioso central (SNC) y los testículos (Fig. 2) (12).

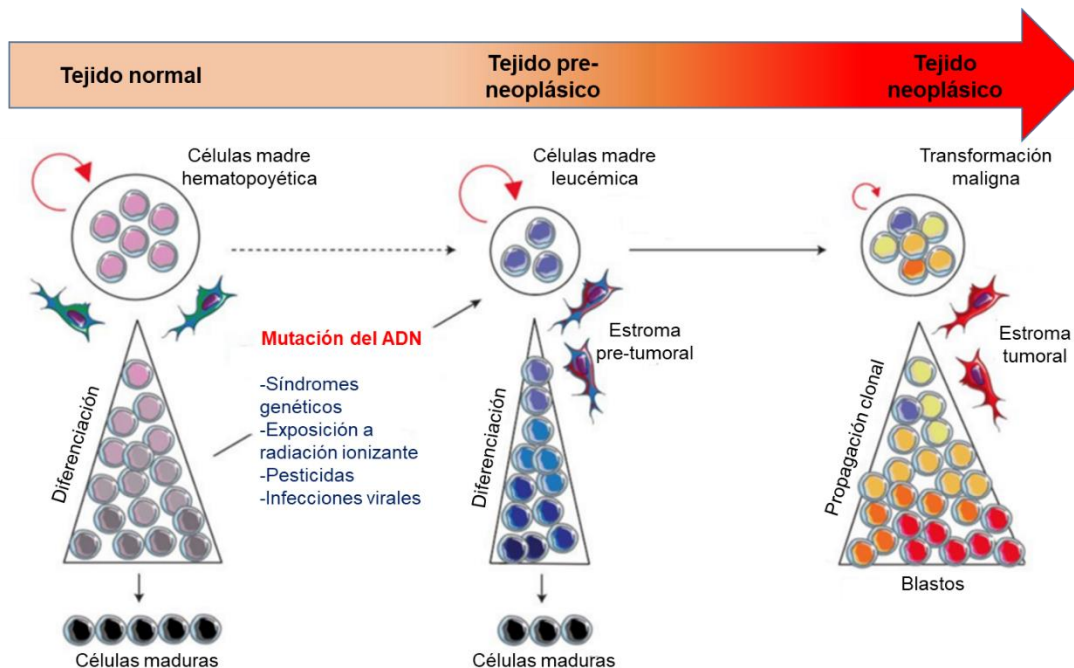


Figura 2. Fisiopatología de la leucemia linfoblástica aguda. En la fisiología de un paciente sano, las células madre hematopoyéticas se diferencian dando como resultado células maduras y funcionales. Sin embargo, cuando existen mutaciones del ADN de las células madre causadas por distintas etiologías, ocurre una transformación maligna que da como resultado la propagación de linfoblastos. Modificado de Fregona V., 2021.

2.1.3. Etiología

La etiología de la LLA se ha estudiado ampliamente con la finalidad de identificar las causas y promover medidas preventivas para reducir su incidencia y mortalidad. Sin embargo, los factores de riesgo identificados solo explican el 10% de los casos, por lo que 90% de los casos aún se consideran idiopáticos (13, 14).

Existe evidencia de que la LLA es el resultado de la interacción de factores endógenos y exógenos en pacientes con vulnerabilidad genética (15, 16). Los más estudiados se describen a continuación.

- **Radiaciones ionizantes:** La radiación tiene la propiedad de inducir alteraciones del ADN de los linfocitos desencadenando su transformación maligna (17, 18). La exposición a la radiación ionizante durante el período prenatal se ha considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de LLA con una relación dosis-respuesta (19). Se ha demostrado que el riesgo de desarrollar LLA después de la exposición a radiación *in útero* incrementa 1.5 veces a diferencia de la población general (20). El efecto de la radiación ionizante en el desarrollo de LLA en la etapa postnatal aún no se ha confirmado (21, 22).
- **Síndromes genéticos que predisponen a la LLA,** entre estos destacan el Síndrome de Down, la neurofibromatosis tipo 1, la anemia de Fanconi y el Síndrome de Bloom.
 - **Síndrome de Down:** Los pacientes con síndrome de Down tienen una susceptibilidad 10 a 20 veces más alta que la población general de

desarrollar LLA (13, 23). Durante el período neonatal hasta el 10% de los pacientes presentan mielopoyesis anormal transitoria considerada un síndrome preleucémico (24). Se han reportado mecanismos leucemogénicos en hasta un 28% de los pacientes con síndrome de Down, entre los cuales se encuentran susceptibilidad a la replicación viral, alteración de los procesos de reparación del ADN, fragilidad cromosómica, desregulación de las regiones Xp22.33/Yp11.32 del gen CRLF2 y mutaciones del gen que codifica para la cinasa Janus, relacionados con el desarrollo de LLA (25).

- La neurofibromatosis tipo 1 es un desorden genético que presenta una alta incidencia de LLA (26). Los mecanismos leucemogénicos reportados en estos pacientes son la pérdida de la heterocigosidad del gen NF1 (27), los niveles elevados y la activación de Ras-guanosin trifosfato (Ras-GTP), un proto-oncogén Ras que promueve el crecimiento descontrolado y la tumorigénesis (28).
 - La anemia de Fanconi presenta anomalías genéticas que predisponen al desarrollo de LLA, de las que se han reportado delección 7q y 20q, duplicación de 1q, 3q y 13q, y monosomía 7 (29, 30). Las alteraciones en la reparación del ADN encontradas en esta patología también han sido considerados mecanismos leucemogénicos (31).
 - El síndrome de Bloom está caracterizado por la mutación de un gen llamado *BLM* el cual se localiza en 15q26.1 que codifica la enzima reparadora del ADN RecQL3 helicasa (32), lo que genera inestabilidad genómica que explica el alto riesgo de desarrollar LLA (33).
- Campos magnéticos de baja frecuencia: Se ha clasificado este tipo de exposición como “posiblemente carcinogénicos para los humanos” de acuerdo a la Agencia Internacional para el Estudio del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) (34). Se ha demostrado que la exposición a campos con frecuencias mayores a 0.4 μ T incrementa el riesgo de padecer LLA 2 veces a diferencia de la población no expuesta (35). La distancia de exposición es inversamente proporcional al riesgo de desarrollar LLA (36).
 - Enfermedades alérgicas: Existen distintas hipótesis acerca del papel que juegan las atopias en la fisiopatología de la LLA, siendo considerado tanto un factor de riesgo como protector (13). Dentro de las primeras hipótesis se considera la “estimulación antigénica” que propone que el estado de estimulación cromosómica del sistema inmunológico que presentan este tipo de enfermedades promueve que ocurran mutaciones aceleradas del ADN (37).
 - Infecciones: Se ha propuesto que la exposición a ciertos agentes infecciosos ocasionan una respuesta inmune anormal que incrementa las clonas de precursores linfoides y por ende eleva el riesgo de desarrollar LLA (38). Algunos de los microorganismos que se han asociado con la prevalencia de LLA son el virus de Epstein-Barr (39), el citomegalovirus (CMV) (40), el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (41, 42) y los virus linfotrópicos humano de células T tipo 1 y 2 (43).
 - Susceptibilidad genética: Se refiere a los factores inherentes del paciente que modulan el desarrollo de la enfermedad a través de la interacción con otros agentes endógenos (interacción gen-gen) o exógenos (interacción gen-ambiente) (44). Dicha susceptibilidad se ha evidenciado desde la etapa prenatal, identificando

daños moleculares en los progenitores linfoides de pacientes pediátricos con LLA (45). Existen diferentes genes que se han identificado que incrementan la susceptibilidad de desarrollar cáncer. Generalmente, estos regulan vías moleculares de crecimiento y diferenciación celular, e intervienen en el proceso de proliferación, reparación y eliminación celular (46). Los polimorfismos genéticos relacionados con la síntesis de proteínas relacionadas con el metabolismo de los xenobióticos como las enzimas de la familia del citocromo P450 (CYP450), la NADPH quinona oxidoreductasa I (NPQO1), la mieloperoxidasa (MPO), la N-acetiltransferasa y la glutatión S-transferasa (GST) han sido relacionados con la susceptibilidad a desarrollar LLA (45). Así mismo se han reportado translocaciones cromosómicas características que se encuentran en los pacientes con LLA, entre las más comunes están t(12;21), t(1;19), t(9;22) y t(4;11) (47).

2.1.4. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la LLA reflejan la acumulación de los linfoblastos en la médula ósea y los sitios extramedulares (8, 48). La infiltración de los linfoblastos a la médula ósea impide la adecuada proliferación de eritrocitos, plaquetas y leucocitos, disminuyendo la población de estas células y dando como resultado como síndromes entre los que destacan: anémico, hemorrágico, febril (9). Por otra parte, la acumulación excesiva de las células produce un crecimiento anormal de los diferentes sitios en los que proliferen, dando como resultado el síndrome infiltrativo (48). En la tabla 1 se describen los síndromes que constituyen la presentación clínica de los pacientes con LLA.

Tabla 1. Síndromes característicos de la LLA.

Síndrome	Signos y síntomas	
Anémico	• Palidez • Taquicardia	• Fatiga • Anemia
Hemorrágico	• Púrpura • Petequias • Equimosis	• Epistaxis • Gingivorragia • Trombocitopenia
Febril	• Episodios febriles • Neutropenia	• Infecciones de repetición
Constitucional	• Fiebre de predominio vespertino • Pérdida de peso	• Diaforesis • Hiporexia/anorexia
Infiltrativo	• Adenomegalias • Hepatomegalia • Esplenomegalia • Osteodinia • Artralgias	• Masa mediastinal • Disnea • Infiltración testicular • Neuropatía central y periférica

2.1.5. Diagnóstico

El diagnóstico inicia cuando existe la sospecha de un paciente con LLA. Se debe realizar una adecuada anamnesis y exploración física para la identificación de los síndromes clásicos previamente mencionados (tabla 1) que integran el cuadro clínico.

Una vez corroborada la sospecha clínica, el diagnóstico se confirma a través de una serie de estudios paraclínicos que describen a continuación:

- Hemograma completo con recuento diferencial: En dicho estudio se encuentra leucocitosis con predominio de linfoblastos en más del 20% de la población celular (8). También ayuda a corroborar la presencia de anemia, la trombocitopenia y la neutropenia (9).
- Evaluación de la morfología celular: En la extensión de sangre se suelen observar linfoblastos. En el análisis morfológico del aspirado de médula ósea la presencia de 25% de linfoblastos confirmará el diagnóstico (9).
- Citometría de flujo: Este estudio permite analizar los antígenos de superficie de las células. El patrón de estos antígenos se conoce como inmunofenotipo (12).
- Cariotipo: El estudio indica si existen cambios anormales en el tamaño, forma, estructura y número de cromosomas (12).
- Estudio citoquímico y citológico de líquido cefalorraquídeo: Se analiza con la finalidad de corroborar o descartar la infiltración de linfoblastos en el SNC (8).
- Ultrasonografía testicular: Se utiliza para determinar si existe o no infiltración leucémica a nivel testicular (8).
- Radiografía de tórax: Se utiliza para determinar la presencia de masas mediastinales (8).

2.1.6. Clasificación

El criterio morfológico Francés-Americano-Británico (FAB), divide la LLA en 3 tipos (L1, L2, L3), con base en el tamaño celular, el citoplasma, los nucléolos, la vacuolación y la basofilia (49).

En 1997 la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una nueva clasificación basada en la morfología y el perfil citogenético de los linfoblastos. Esta clasificación dividió la leucemia en 3 tipos: linfoblástica B, linfoblástica T y leucemia de Burkitt (50). En 2008, se eliminó el término de leucemia de Burkitt ya que no se encontraron diferencias significativas con el linfoma de Burkitt y además la leucemia linfoblástica B se dividió en 2 subtipos: LLA-B con anomalías genéticas recurrentes y LLA-B no especificada (51).

Los pacientes con LLA son clasificados también de acuerdo con el riesgo de sufrir recaídas durante su evolución. Se define recaída como la presencia de enfermedad activa durante o después de la quimioterapia, evidenciada por la aparición de células leucémicas en algún compartimento anatómico posterior a una remisión completa (52). Aproximadamente del 10 al 15% de los pacientes pediátricos diagnosticados con LLA en países desarrollados presentan un alto riesgo de recaídas en algún punto de su tratamiento o posterior al mismo, mientras que en países en vías de desarrollo este porcentaje llega a ser mayor al 30% (53); disminuyendo su tasa de supervivencia entre 30 y 50% (52).

La clasificación del riesgo de recaída depende de las características clínicas del paciente, los hallazgos de laboratorio iniciales y su respuesta inicial al tratamiento (54).

De acuerdo con el protocolo de estudio *St. Jude Total Therapy XIII B*, los pacientes se estratifican en grupos de alto y bajo riesgo tomando en cuenta las características enlistadas en la tabla 2. De acuerdo con la estratificación de riesgo se determina el tipo de tratamiento ideal para el paciente.

Tabla 2. Clasificación del riesgo de recaída de los pacientes con LLA.

Riesgo de recaída	Características
Bajo riesgo	• Pacientes entre 1 y 9 años • Recuento de leucocitos menor a $50 \times 10^9/L$ en el momento del diagnóstico • Índice de ADN de 1.16 o más • Que no presentaron estadio CNS-3, infiltración testicular, inmunofenotipo LLA-T, inmunofenotipo LLA-B asociado a translocaciones t(9;22), t(4;11) y t(1;19) ni rearrreglos del gen <i>MLL</i> al diagnóstico • Haploidía • Menos del 5% de linfoblastos en el aspirado de médula ósea después de los 19 días posteriores al inicio de la inducción a la remisión
Alto riesgo	○ Pacientes que no cumplan con los criterios de bajo riesgo
Modificado de Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St. Jude Children's Research Hospital, Ching-Hon P., 2004.	

2.1.7. Tratamiento

La primera línea de tratamiento de la LLA es la quimioterapia. La quimioterapia consiste en la combinación de medicamentos cuya finalidad es interrumpir la formación de células cancerosas, al destruirlas o impedir que se multipliquen. La mayoría de los esquemas de quimioterapia fueron desarrollados antes de la década de los 70's. Sin embargo, a lo largo de su historia se han realizado modificaciones y ajustes en la combinación de fármacos y dosis utilizadas. Lo anterior con base en la tolerancia, la respuesta clínica, la evaluación de la enfermedad mínima residual y las recaídas, así como también en los estudios de farmacodinamia y farmacogenética que se han realizado (55).

Entre estos esquemas, la terapia propuesta por el programa *St. Jude Total Therapy* es el de mayor relevancia en el mundo y es el más utilizado para el tratamiento de la LLA en México. A lo largo de su trayectoria sus protocolos de estudio han arrojado resultados que permiten comparar las ventajas y las desventajas en sus esquemas de tratamiento con la finalidad optimizar sus resultados (56).

La elección de la quimioterapia usada para el tratamiento de la LLA se basa en la estratificación del riesgo de los pacientes al momento del diagnóstico y de acuerdo con la respuesta a la terapia inicial (55, 57).

La quimioterapia consiste en 3 fases: 1) Fase de Inducción a la remisión, 2) Fase de Consolidación (o intensificación) y 3) Fase de Mantenimiento (55):

1. La fase de inducción a la remisión tiene como objetivo erradicar el 99% de las células leucémicas, con la finalidad de restaurar la hematopoyesis normal (9), en un período aproximado de 4 a 6 semanas (54). De acuerdo al esquema de tratamiento del protocolo *St. Jude Total Therapy XIII B*, la inducción a la remisión consiste en el uso de: Prednisona (40 mg/m^2 durante 28 días), Vincristina (1.5 mg/m^2 los días 1, 8, 15 y 22), Daunorrubicina (25 mg/m^2 los días 1 y 8), L-Asparaginasa ($10,000 \text{ UI/m}^2$ los días 2, 4, 6, 8, 10 y 12; con dosis adicionales en caso de presentar $>5\%$ de blastos en médula ósea en el día 15), Etopósido y Citarabina (ambos 300 mg/m^2 los días 22, 25 y 29) (Fig. 3) (54).

2. La fase de consolidación, también conocida como intensificación consiste en administrar un tratamiento intensivo con el objetivo de erradicar las células leucémicas residuales que han resistido al tratamiento de inducción a la remisión (56). Esta fase inicia 2 semanas posteriores al término de la inducción a la remisión y tiene una duración aproximada de 2 semanas (54). De acuerdo al esquema de tratamiento del protocolo *St. Jude Total Therapy XIII B*, la consolidación consiste en la administración semanal de altas dosis de Metotrexato (2 g/m² por 2 semanas, seguido de rescates de ácido folínico) y 6-Mercaptopurina (75 mg/m² durante 2 semanas) (Fig. 3) (54).
3. La fase de mantenimiento para pacientes diagnosticados de bajo riesgo consiste en la administración de 6-Mercaptopurina diaria (75 mg/m²) y Metotrexato semanal (40 mg/m²), reforzado con altas dosis de Metotrexato (2 g/m²) cada 8 semanas durante el primer año, así como pulsos de Dexametasona (8 mg/m² por día durante 7 días) y Vincristina (1.5 mg/m²) cada 4 semanas (54). En pacientes de alto riesgo, la fase de mantenimiento consiste en la rotación semanal de fármacos, los cuales se exponen en la tabla 3. En ambos esquemas de tratamiento se incluye la terapia de reinducción, que se administra de la semana 16 a la 21 de mantenimiento. Consiste en la administración de 1 dosis de Citarabina (300 mg/m²) y Etopósido (300 mg/m²), seguido de 6-Mercaptopurina diaria y altas dosis de Metotrexato semanal durante 2 semanas (Fig. 3). Ambas terapias tienen una duración de 120 semanas u 840 días (54).

Tabla 3. Fase de mantenimiento en pacientes con LLA de alto riesgo.

Semana	Fármacos
1	Etopósido 300 mg/m ² IV + Ciclofosfamida 300 mg/m ² IV
2	Metotrexato 40 mg/m ² IV + 6-Mercaptopurina 75 mg/m ² PO por la noche
3	Metotrexato 40 mg/m ² IV + Citarabina 300 mg/m ² IV
4	Vincristina 1.5 mg/m ² IV + Dexametasona 8 mg/m ² PO por día dividido en 3 dosis
5	Etopósido 300 mg/m ² IV + Ciclofosfamida 300 mg/m ² IV
6	Metotrexato 2000 mg/m ² IV durante 24 h + 6-Mercaptopurina 75 mg/m ² PO por la noche
7	Etopósido 300 mg/m ² IV + Citarabina 300 mg/m ² IV
8	Vincristina 1.5 mg/m ² IV + Dexametasona 8 mg/m ² PO por día dividido en 3 dosis
Modificado de Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St. Jude Children's Research Hospital, Ching-Hon P., 2004.	

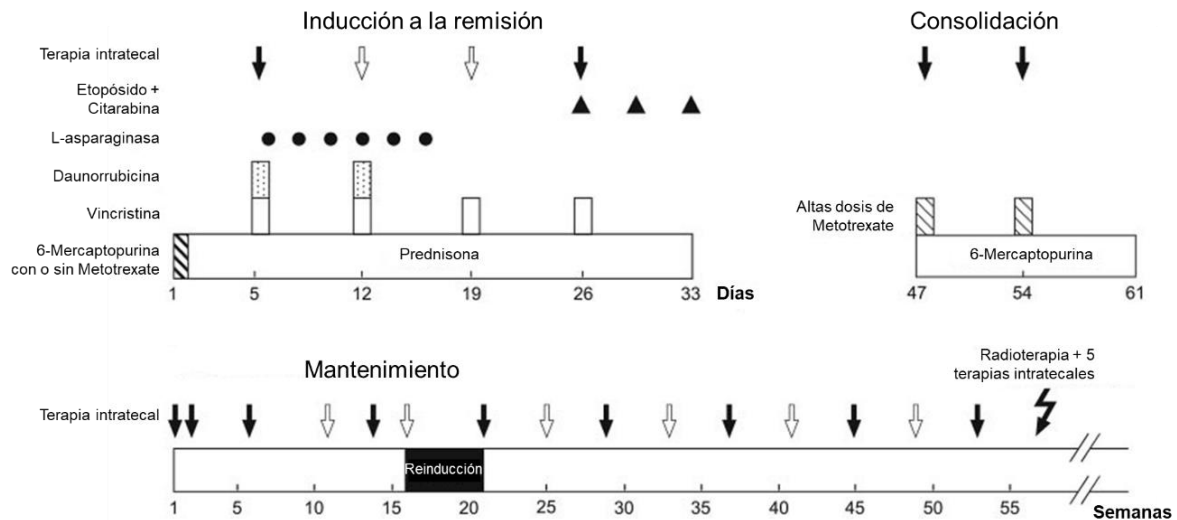


Figura 3. Esquema de la quimioterapia de inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento durante el primer año. Modificado de Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIIB at St. Jude Children's Research Hospital, Ching-Hon P., 2004.

La quimioterapia ocupa una amplia gama de fármacos con distintos mecanismos de acción para obtener un efecto de sinergismo en el manejo de la LLA; sin embargo, esto también supone una gran variedad de efectos adversos a corto y largo plazo, los cuales se desglosan en la tabla 4 (58).

Tabla 4. Fármacos utilizados en la quimioterapia.

Fármaco	Familia farmacológica	Mecanismo de acción	Efectos adversos
Etopósido	Epipodofilotoxina semisintética derivada del <i>Podophyllum peltatum</i> .	Inhibe la incorporación de la timidina al ADN.	Leucopenia, hipotensión arterial, fiebre, escalofríos, reacciones alérgicas, alopecia, flebitis.
Citarabina	Análogo de la desoxicitidina.	La desoxicitidina se trifosforila a su forma activa, la ARA-CTP que inhibe a la ADN polimerasa. Además, se incorpora al ADN como una base falsa, inhibiendo su síntesis.	Leucopenia, trombocitopenia, náusea, vómito, diarrea, mucositis, anorexia, alopecia, rash, hepatotoxicidad, fiebre, osteodinia, dolor muscular, reacciones alérgicas, celulitis, conjuntivitis, somnolencia, neuropatía periférica, ataxia, cambios de personalidad, distrés respiratorio.
L-Asparaginasa	Enzima derivada de <i>Escherichia coli</i> .	Hidroliza la asparaginasa sérica, necesaria para la síntesis de proteínas de determinadas células.	Constricción laríngea, hipotensión, diaforesis, fiebre, edema, alteraciones del estado de conciencia, neutropenia, inmunosupresión, náuseas, vómito, anorexia, transaminasemia, pancreatitis, hiperglucemia, hipoalbuminemia, hipofibrinogenemia, Coagulopatías, trombosis, embolismo pulmonar, somnolencia, debilidad, letargia, crisis convulsivas.
Daunorrubicina	Antibiótico de la familia de las antraciclinas derivado de <i>Streptomyces peucetius</i>	Se intercala entre las pares de bases del ADN, causando obstrucción estérica, disrupción del ADN e inhibe la síntesis del ARN. Inhibe la topoisomerasa II.	Arritmias cardíacas, bloqueos cardíacos, pericarditis, falla cardíaca, mielosupresión, náusea, vómito, mucositis, alopecia, diarrea, coloración rojiza en la orina, reacciones alérgicas.
Vincristina	Alcaloide obtenido de la <i>Vinca rosea</i> (Vincapervinca).	Se une reversiblemente a los microtúbulos y a las proteínas del huso bloqueando la metafase celular.	Neuropatía periférica, constipación, íleo paralítico, ptosis palpebral, parálisis de cuerdas vocales, debilidad, dolor abdominal, dolor mandibular, disminución de reflejos de estiramiento muscular, alopecia, náusea, vómito, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, mielosupresión,

			estomatitis, crisis convulsivas, estado mental alterado, anafilaxia, cefalea.
6-Mercaptopurina	Antimetabolito de purina	Se convierte a nivel intracelular en su forma activa nucleótido 6-tioguanina, la cual se incorpora al ADN y ARN e inhibe su síntesis.	Supresión de médula ósea, colestasis intrahepática, necrosis focal centrolobular, náusea, vómito, anorexia, mucositis, estomatitis, rash, hiperpigmentación de la piel.
Metotrexato	Análogo del folato.	Actúa inhibiendo a la dihidrofolato reductasa, enzima encargada de la conversión del ácido fólico en ácido tetrahidrofólico, necesario para la síntesis de purinas, interfiriendo en la síntesis de ADN, ARN y proteínas	Supresión de médula ósea, estomatitis ulcerativa, diarrea severa, nefrotoxicidad aguda, náusea, vómito, anorexia, alopecia, Hepatotoxicidad, visión borrosa, fotosensibilidad, reacciones anafilácticas, cefalea, neumonitis, despigmentación o hiperpigmentación de la piel, rash, vasculitis, encefalopatía, mucositis.
Prednisona	Corticoesteroide sintético	Se une a los receptores esteroides en el núcleo celular, interfiriendo con la mitosis celular y la síntesis de proteínas. Presenta efectos antiinflamatorios y suprime el sistema inmunológico	Retención de sodio y agua, hipertensión arterial, úlceras pépticas, perforación intestinal, hemorragia gastrointestinal, susceptibilidad a las infecciones, inestabilidad emocional, insomnio, polifagia, incremento de peso, náusea, acné, hiperglucemia, pancreatitis, reacciones de hipersensibilidad, necrosis aséptica, cataratas, hipertensión intraocular, glaucoma, síndrome de Cushing, osteoporosis, alteraciones menstruales.
Dexametasona			El uso de dexametasona se ha asociado a eventos adversos más frecuentes, como infecciones, osteoporosis, fracturas patológicas, osteonecrosis, alteraciones de la conducta y miopatía (59).
Basado en la información recopilada en Total Therapy Study XV for newly diagnosed patients with acute lymphoblastic leukemia. Ching-Hon P., 2002.			

El pronóstico de la LLA en pediatría ha incrementado significativamente gracias a la mejora de las estrategias terapéuticas. El resultado fue un incremento del porcentaje de supervivencia a valores mayores al 90% en los países desarrollados (Fig. 4) (60).

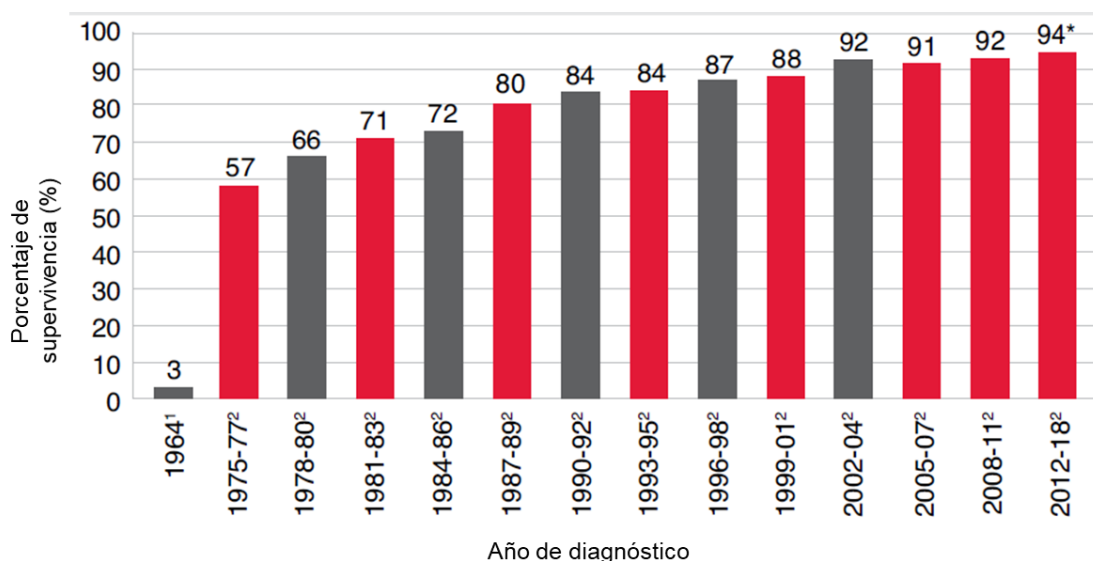


Figura 4. Porcentaje de supervivencia relativa a 5 años después del tratamiento para leucemia linfoblástica aguda en niños menores de 15 años, diagnosticados entre 1964 a 2018. Fuente de acuerdo con las estadísticas del Surveillance Research Program, National Cancer Institute, citado en Abril del 2022. Disponible en <https://seer.cancer.gov/eplorer/>. Modificado de Updated data on blood cancers, Leukemia & Lymphoma Society, 2022-2023.

Sin embargo, se ha evidenciado el desarrollo de complicaciones tardías posterior al tratamiento quimioterapéutico en pacientes con LLA, los cuales tienen un impacto considerable en la calidad de vida de los pacientes, ya que se consideran como factores modificables que incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular, siendo esta última la segunda causa de mortalidad tardía en pacientes pediátricos sobrevivientes a la LLA (2, 61). Algunas de las complicaciones más comunes y con mayor repercusión son las alteraciones nutricionales como el sobrepeso y la obesidad (7).

2.2. Estado nutricional

El crecimiento corresponde al aumento progresivo de la masa corporal, debido a un incremento del número y tamaño de las células, que produce un aumento del peso y las dimensiones del individuo (62). El patrón de crecimiento varía de acuerdo a la etapa de vida que este cursando el individuo, que a su vez se ve influenciada por factores endócrinos, hormonales, metabólicos y nutritivos (62, 63).

El estado nutricional es la condición en la que se encuentra el organismo en relación a la ingesta y la utilización de nutrientes (64). Se evalúa por medio de la medición del cuerpo humano a través de parámetros como el peso, la talla, la circunferencia del brazo, el espesor del pliegue cutáneo, impedancia bioeléctrica; así como el cálculo del IMC basado en la premisa de establecer relaciones entre los componentes específicos del cuerpo (65).

En la actualidad, la identificación oportuna de alteraciones del estado nutricional de los pacientes pediátricos es de gran relevancia ya que existe una alta tasa de morbilidad en poblaciones de países en vías de desarrollo asociada a la alta prevalencia de

malnutrición (66). En particular el sobrepeso y la obesidad, son factores de riesgo importantes que contribuyen al desarrollo de distintas comorbilidades como hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares y dislipidemias. Todas estas son enfermedades crónico degenerativas que conllevan al deterioro en la calidad de vida de los pacientes que las padecen (Fig. 5) (66).

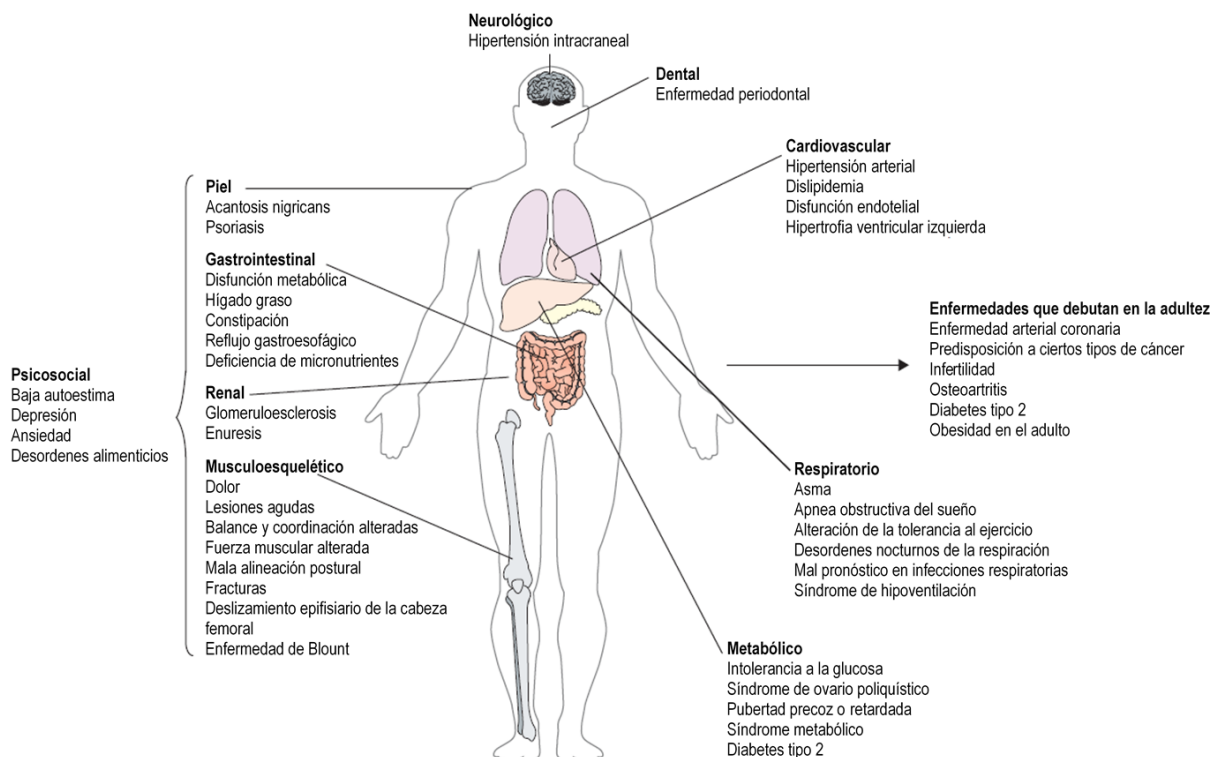


Figura 5. Complicaciones y comorbilidades a corto y largo plazo asociados a la obesidad en población pediátrica. Modificado de Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management, 2022.

2.2.1. Alteraciones nutricionales

Las alteraciones nutricionales como el sobrepeso y la obesidad son trastornos metabólicos caracterizados por un desequilibrio entre el consumo y el gasto energético que resulta en la acumulación progresiva de tejido adiposo (67). Para poder realizar un adecuado diagnóstico nutricional se debe evaluar la distribución de grasa corporal, el peso, la talla y la complexión ósea (68).

El Índice de Masa Corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la altura del individuo. Este valor resulta de la división del peso en kilogramos entre la talla al cuadrado (69), como se muestra en la siguiente fórmula:

$$\text{Índice de masa corporal} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Talla (m)}^2}$$

El IMC es el índice antropométrico más frecuentemente usado y estudiado en niños para el diagnóstico de sobrepeso y obesidad infantil ya que se relaciona con la cantidad de grasa

total medida por densitometría de absorción de rayos X (70), tiene la ventaja de ser un parámetro accesible y fácil de calcular en el consultorio, con la desventaja de ser incapaz de reflejar la distribución de grasa corporal ni de distinguir entre el músculo y la acumulación de grasa, para lo cual existen otros métodos diagnósticos más precisos para la estimación de la cantidad del tejido adiposo, como la medición de los pliegues cutáneos, la impedancia bioeléctrica, la resonancia magnética nuclear o la tomografía axial computada, sin embargo estos son poco accesibles, no se cuenta en todas las unidades con el equipo necesario para realizar la medición, son costosos y los últimos implican la radiación del paciente, por lo que no se consideran de primera opción para el diagnóstico en la población pediátrica (71).

En la población pediátrica el resultado del IMC se ajusta de acuerdo con la edad y el sexo debido a los cambios fisiológicos que se presentan durante el crecimiento (69). El IMC también se ve influido por el estado de maduración sexual (72).

Las guías internacionales de la OMS, indican que el estado nutricional de los pacientes se clasifica de acuerdo al valor del IMC y el número de desviaciones estándar (Z) que se alejan del promedio para la edad y el sexo específico del paciente (73). Basado en las gráficas de crecimiento de la CDC del año 2000 el estado nutricional se clasifica en:

- Eutrófico: IMC entre el puntaje Z -1 y +1 o el percentil 5 y <85 para la edad y sexo (73).
- Sobrepeso: IMC entre el puntaje Z entre +1 y +2 o el percentil 85 y <95 para la edad y sexo (73).
- Obesidad: IMC con puntaje Z >+2 o percentil >95 para la edad y sexo (73).

Los pacientes que se encuentran entre el puntaje Z entre -1 y +1 o el percentil 5 - 85 se consideran como niños con peso normal; aquellos que se encuentran entre puntaje Z entre +1 y +2 o el percentil 85 - 95 se clasifican como niños con sobrepeso y los que están por arriba del puntaje Z >2 o del percentil 95 se consideran niños con obesidad (74).

2.2.2. Epidemiología

El sobrepeso y la obesidad se han convertido en un problema de salud pública a nivel global. De acuerdo a los reportes de la OMS, se estima que en el 2022 la prevalencia de sobrepeso en niños menores de 5 años fue de 37 millones, mientras que en el grupo etario de 5 a 19 años más de 390 mil presentaron sobrepeso y cerca de 160 mil obesidad (75). En la figura 6 se muestra la prevalencia de obesidad en el mundo en pacientes de 5 a 19 años. Cabe destacar que México es uno de los países con mayor prevalencia de obesidad infantil a nivel mundial.

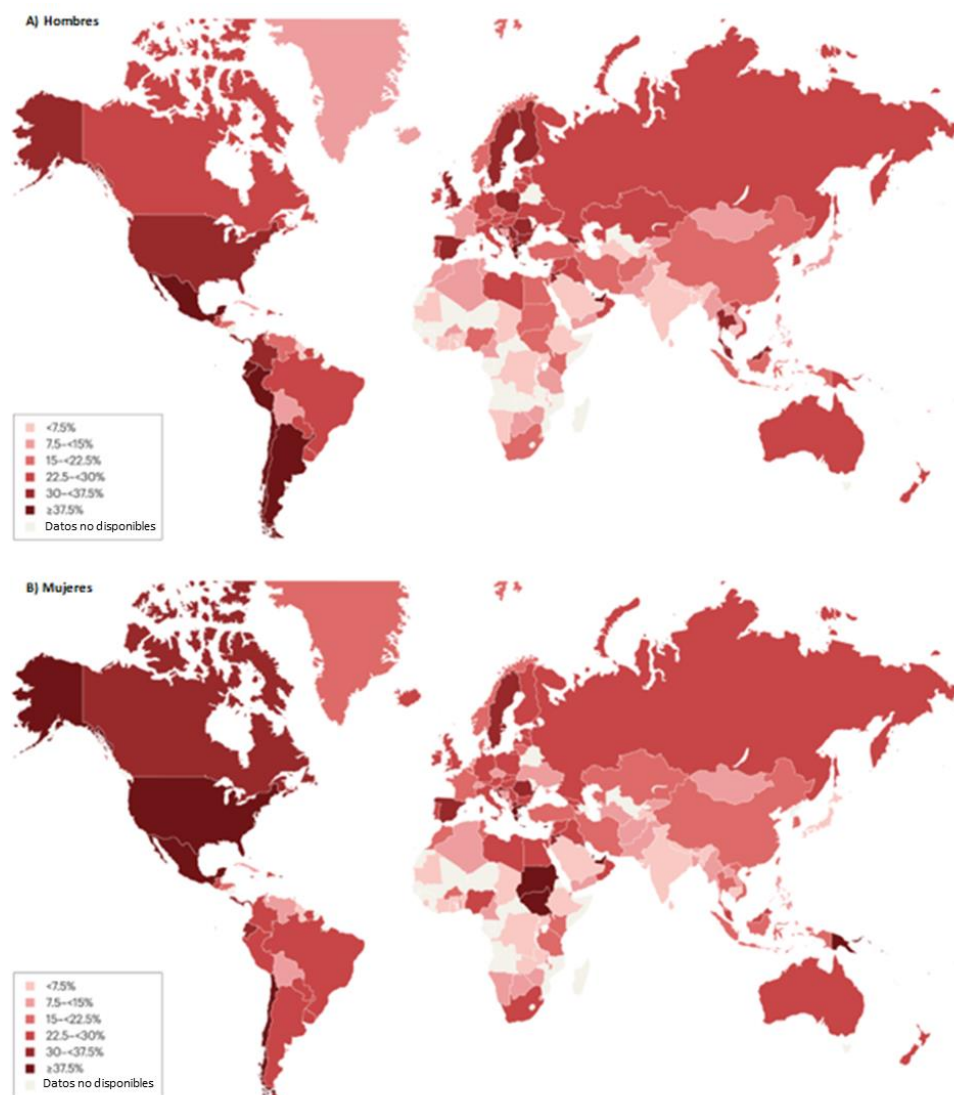


Figura 6. Prevalencia mundial de obesidad en hombres y mujeres de entre 5 a 19 años. En el mapa se observa que la prevalencia de obesidad en México es mayor al 37.5% tanto en hombres como en mujeres. Con base en lo anterior nuestro país ocupa el primer lugar en obesidad infantil en el mundo. Modificado de Child and adolescent Obesity, 2023.

En México las estadísticas han demostrado que en los últimos 30 años el sobrepeso y la obesidad son una epidemia que afecta a un tercio de la población infantil (76). De acuerdo con la Encuesta de Salud y Nutrición Continua 2020-2022, la prevalencia en la población escolar entre 5 y 11 años de sobrepeso fue de 19.2% (hombres 17% y mujeres 21.4%) y de obesidad de 18.1% (hombres 22.4% y mujeres 13.6%). En el caso de los adolescentes de 12 a 19 años, la prevalencia de sobrepeso fue de 23.9% (hombres 22.9% y mujeres 24.9%) y de obesidad fue de 17.2% (hombres 18.2% y mujeres 16.1%) (77).

El aumento del sobrepeso y la obesidad infantil en México se ha observado principalmente a la edad de 6 años, con un claro incremento de la prevalencia al final de su etapa escolar primaria, pasando de un 24.3% a su ingreso a un 32.5% al finalizar la educación primaria (78).

2.2.3. Fisiopatología

El desarrollo y la perpetuación del sobrepeso y la obesidad tiene un origen multifactorial, explicado por un ambiente bio-socioecológico que crea las condiciones adecuadas para que un paciente genéticamente predispuesto promueva el depósito y la proliferación de tejido adiposo (79). Algunos de los principales factores de riesgo identificados en la población mexicana para el desarrollo de sobrepeso y obesidad se explican a continuación.

- Genes y polimorfismos: De acuerdo a los Estudios de Asociación del Genoma Completo (GWAS, *por sus siglas en inglés*), se han descubierto 130 loci asociados al desarrollo de obesidad (80), de los cuales algunos solamente han sido detectados en la población pediátrica (81). De acuerdo con estudios realizados en la población pediátrica mexicana, se encontró que el polimorfismo de los genes *MC4R*, *FAIM2*, *TMEM18*, *GPRC5BB*, *MTIF3*, *TFAP2b*, *LRRN6C*, *ADRB1* y *FTO* se han asociado al sobrepeso y la obesidad (82-84). Estos genes se han asociado a la regulación del apetito y el gasto energético (85). Se ha identificado en la población mexicana que el polimorfismo de los genes *Q192R* y *PON1-192* asocian el desarrollo de obesidad con un incremento del riesgo de presentar complicaciones como dislipidemia y resistencia a la insulina, respectivamente (86, 87).
- Antecedentes perinatales: Factores como la obesidad materna durante el embarazo, el aumento excesivo de peso durante la gestación y la diabetes gestacional se relacionan con un peso elevado al nacimiento (88, 89). La exposición al humo de tabaco y polución durante el embarazo también se han relacionado con el incremento de peso en los recién nacidos (90, 91). El inicio de la alimentación complementaria antes de los 4 meses y la introducción de fórmulas se asocia a una alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en lactantes (92). La alimentación responsiva de acuerdo a las necesidades del recién nacido y del lactante juegan un papel importante en el desarrollo de obesidad, ya que se ha demostrado que los niños cuyas necesidades alimenticias no son atendidas en el momento oportuno tienen un mayor riesgo a presentar un incremento significativo del IMC durante su niñez (93, 94).
- Patrón de alimentación: En México ha existido una transición nutricional que ha modificado las características de la dieta actual, haciendo que exista una mayor disponibilidad a alimentos procesados, con altas cantidades de grasa, carbohidratos y sal (95), así como una dieta rica en alimentos con almidón (96). De acuerdo a un estudio realizado en la Ciudad de México en niños entre 5 y 15 años, se identificó que el 87% de los participantes tienen patrones dietéticos ricos en azúcares y grasas (97). El horario de las comidas también es un factor de riesgo que explica la prevalencia de obesidad, ya que se ha descrito que los niños obesos acostumbran no realizar desayunos en casa, lo que genera un desequilibrio del apetito y cambios metabólicos (98). Estos hábitos alimenticios adoptados en la edad pediátrica persisten hasta la edad adulta, pues se ha demostrado que la obesidad infantil es un factor de riesgo para perpetuar la obesidad en el adulto (99).
- Actividad física: El estilo de vida sedentario actual conduce a un menor gasto energético, que en consecuencia genera un mayor depósito de tejido graso. La actividad física se ha visto mermada por múltiples factores, desde el uso de tecnología que facilitan las tareas cotidianas (95), hasta cuestiones de seguridad pública que limitan el acceso a espacios públicos para la realización de actividades

recreativas (100) y que orillan a los padres a proporcionar otras fuentes de entretenimiento sedentario a los niños para compensar la falta de actividad (101, 102). La mayor exposición a pantallas incrementa el riesgo de obesidad por medio de una mayor exposición a la publicidad de alimentos con bajo valor nutricional, el consumo de alimentos de manera no concientizada durante el tiempo frente a pantallas, el aplazamiento de actividades físicas y la disminución del tiempo de sueño (103, 104).

- Microbiota intestinal: Los microorganismos alojados en el tracto gastrointestinal contribuyen a varias funciones para el mantenimiento de la homeostasis, como el fortalecimiento y la integridad del epitelio intestinal, mejora la digestión, permiten el almacenamiento de energía y combaten la colonización de agentes patógenos (105), desempeñando así un papel activo en la patogénesis de la obesidad (106). Se ha comprobado que el cambio en la microbiota normal se asocia al desarrollo de la obesidad, como es el caso de la presencia de *Ruminococcaeae*, *Bacteroidetes*, *Faecalibacterium spp*, *Lachnospiraceae*, *Roseburia spp* y *B. eggerhii* que han sido encontrados en pacientes obesos (107, 108). Esta disbiosis genera una alta absorción de ácidos grasos de cadena corta que propician el almacenamiento de grasa (109). La exposición temprana y prolongada de antibióticos en la infancia altera la microbiota normal del intestino y se ha asociado a un incremento del sobrepeso y la obesidad infantil (110).
- Condiciones médicas: La obesidad puede ser secundaria a desordenes endocrinos (hipotiroidismo, hipercortisolismo, deficiencia de hormona del crecimiento), daños del sistema nervioso central (daño hipotalámico-hipofisiario secundario a trauma o cirugía) o malignidad (leucemia linfoblástica aguda). El uso prolongado de fármacos como los antiepilépticos (valproato de sodio), la insulina, los antipsicóticos (risperidona, olanzapina) y los glucocorticoides, como los utilizados en las primeras fases de la quimioterapia, también se han asociado a un incremento de peso (79, 111).

2.3. Relación del uso de quimioterapia con el desarrollo de sobrepeso y obesidad

Uno de los primeros estudios realizados para evaluar el desarrollo de obesidad después de la quimioterapia en pacientes pediátricos con LLA fue un estudio retrospectivo publicado en 1995 en Países Bajos. Se evaluó un total de 113 pacientes entre 6 meses hasta 15 años de edad con 6 diferentes protocolos de quimioterapia: Protocolo HR76, Total IIIB, Total V, Total VI piloto, Total VI y Total VII, que varían en la combinación de medicamentos y las dosis utilizadas. En estos pacientes se realizó un seguimiento del estado nutricional desde el momento del diagnóstico, al final del tratamiento, después del 1er año de vigilancia y a los 10 años de vigilancia. Los resultados comprobaron que entre un 15 – 43% de los pacientes desarrollaron obesidad al término de la quimioterapia. La obesidad se mantuvo al menos 4 años después del tratamiento. Los protocolos de quimioterapia con mayor incidencia de obesidad fueron HR76, Total V y Total VI que se caracterizan por incluir altas dosis acumulativas de corticoesteroides, principalmente dexametasona. En conclusión, se asoció el uso de dexametasona con un incremento significativo de peso al final de la quimioterapia (Fig. 7) (112).

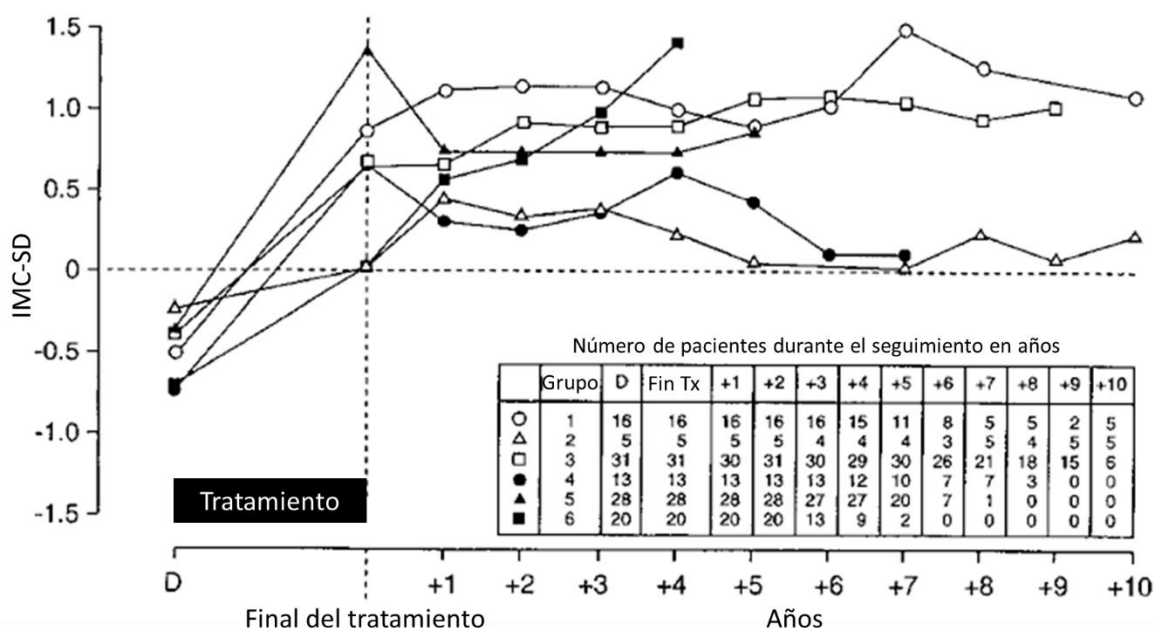


Figura 7. IMC + SD en una muestra de 113 niños después de 13 años de seguimiento desde el diagnóstico de LLA. Los símbolos abiertos representan protocolos de tratamientos con radiación intracraneal; los símbolos cerrados representan protocolos de tratamiento sin radiación intracraneal. Grupos de tratamiento 1) HR76, 2) IIIB, 3) V, 4) Vip, 5) VI, 6) VII. Modificado de Obesity after Successful Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood, 1995.

Un estudio retrospectivo realizado en un centro médico de Nashville, EE. UU., evaluó un total de 183 pacientes pediátricos diagnosticados con LLA entre el año 2000 a 2008 para conocer la evolución de su estado nutricional durante el tratamiento quimioterapéutico con la finalidad de identificar potenciales factores de riesgo para el desarrollo de sobrepeso y obesidad. Se demostró que el IMC incrementó durante los primeros 22 meses de la terapia de mantenimiento, relacionado principalmente a las altas dosis de corticoesteroides utilizados en esta fase de tratamiento. Se reportó que para el final del tratamiento entre un 46.8 – 50.8% de los pacientes desarrolló sobrepeso u obesidad. Sin embargo, no fue posible discernir la contribución relativa del uso de corticoesteroides con otras variables, tales como la estratificación de riesgo, la edad al diagnóstico y la radioterapia craneal. Dicho estudio sugirió la implementación de intervenciones preventivas durante la quimioterapia, principalmente durante la fase de mantenimiento, con la finalidad de prevenir el desarrollo de obesidad y sobrepeso (113).

Un estudio retrospectivo realizado en el Hospital Infantil del *Tuft Medical Center*, se evaluó un total de 83 pacientes con LLA para analizar el incremento de peso desde el inicio del tratamiento, al final de la fase de inducción a la remisión y de la consolidación, cada 6 meses durante el mantenimiento y anual en los 5 años posteriores al término del tratamiento. Los resultados demostraron que al final de la inducción a la remisión el porcentaje de sobrepeso y obesidad incremento un 41%, mientras que en la consolidación tuvo un descenso de 15.7%, y posteriormente durante los primeros 6 meses del mantenimiento incremento nuevamente a 39.7%. Después de 5 años de tratamiento el 40.5% de los pacientes permanecieron con sobrepeso y obesidad. Realizaron una prueba t para muestras pareadas en los diferentes puntos de tiempo y demostraron que el puntaje Z del IMC incremento de manera significativa al final de la inducción a la remisión ($p < 0.0001$) y al final

de los primeros 6 meses del mantenimiento ($p < 0.0001$). En el caso de este estudio, no se hizo distinción del diagnóstico nutricional basal de los pacientes que incluyeron en el estudio, teniendo así que los pacientes cuyo diagnóstico nutricional basal era de sobrepeso u obesidad, presentaron 11.9 veces más riesgo de perpetuar su peso al final del tratamiento que aquellos con diagnóstico basal eutrófico o de desnutrición (Fig. 8) (114).

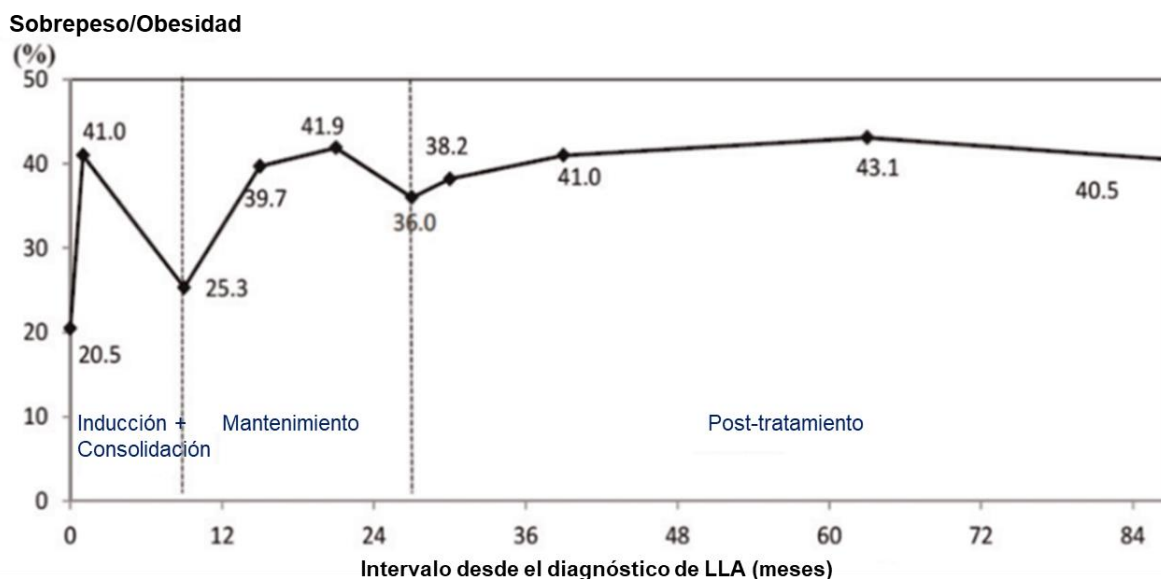


Figura 8. Cambios en la prevalencia de sobrepeso y obesidad durante y después del tratamiento en niños sobrevivientes de LLA. Los valores de prevalencia están representados en porcentajes (%). $n = 83$. Se observa el pico más acelerado al final de la fase de inducción y un segundo pico después de los primeros 6 meses de la inducción a la remisión. Modificado de Predictors of being overweight or obese in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL), 2014.

En un estudio retrospectivo publicado en 2022 realizado en un hospital pediátrico de Turquía, se evaluó la incidencia de sobrepeso y obesidad en pacientes entre 6 y 18 años con diagnóstico de LLA, leucemia mieloide aguda y linfoma. Del total de pacientes incluidos en el estudio, el 77.5% de ellos padecían de LLA, de los cuales un 11.2% desarrolló sobrepeso y un 13.5% desarrollo obesidad al término del tratamiento quimioterapéutico, llegando a incrementar el porcentaje de IMC hasta un 13.5% y 20.2%, respectivamente, después de 4 años del término de la quimioterapia. Si bien en el estudio no se especifica el tipo de protocolo de quimioterapia utilizado en estos pacientes, se menciona que existe una estrecha relación entre el uso de corticoesteroides y el desarrollo de obesidad a largo plazo (115).

En un meta-análisis realizado en 2021 en donde se recopiló información de 12 estudios realizados en países como México, Estados Unidos, Brasil, Cuba, Turquía y Japón, se analizó el desarrollo de sobrepeso y obesidad antes, durante y después del tratamiento quimioterapéutico en pacientes pediátricos con LLA. De acuerdo con los estudios analizados, entre los años 2010 y 2013, el 34% de los pacientes entre 5 y 10 años desarrollaron obesidad después de terminada la quimioterapia. También se evidenció que el aumento rápido de peso se observa especialmente dentro de los primeros 30 días del inicio de la quimioterapia, relacionado al uso de altas dosis de corticoesteroides en la fase de inducción a la remisión. Se concluyó que el estado nutricional no está directamente relacionado con el diagnóstico de LLA, pero sí con el tratamiento recibido, recomendando

así normalizar las evaluaciones nutricionales en pacientes con LLA, tomando en cuenta la fase de quimioterapia en la que se encuentren (116).

Ante el problema que supone el incremento de peso en los pacientes durante y posterior a la quimioterapia, se ha buscado implementar intervenciones que ayuden a reducir la prevalencia de esta entidad. En un estudio realizado entre 2014 y 2016 en 5 hospitales de Inglaterra y EE. UU., se reclutaron 13 familias en un programa educacional y conductual durante 12 semanas, en donde se emplearon estrategias socio-cognitivas del estilo de vida enfocadas a la higiene dietética y el incremento de la actividad física. Si bien el programa ayudo a mejorar las conductas alimenticias y la actividad física en los pacientes, no tuvo repercusión en la prevención del sobrepeso y la obesidad (117). Una de las limitantes del estudio se basa en entender que el desarrollo de sobrepeso y obesidad en estos pacientes no responde solamente a una causa conductual, sino que también se ve afectado por la quimioterapia, cuyos fármacos tienen efectos adversos que incrementan la ingesta calórica y alteran el gasto energético, induciendo a la ganancia de peso; así como efectos a nivel cardiovascular y neuromuscular que perjudican la actividad física (118).

3. JUSTIFICACIÓN

La LLA es el tipo de cáncer más común en la población pediátrica, cuya primera línea de tratamiento es la quimioterapia. Sin embargo, este tratamiento favorece el desarrollo de complicaciones que afectan la calidad de vida del paciente. En múltiples revisiones bibliográficas se ha identificado que entre un 15 a 50% de la población pediátrica que ha recibido quimioterapia desarrolla sobrepeso y obesidad, condiciones que incrementan el riesgo de enfermedades cardiovasculares. A pesar de la creciente evidencia y de la relevancia del tema, en México se han realizado pocos estudios que analicen la relación que existe entre la quimioterapia en el tratamiento de la LLA y el estado nutricional en la población pediátrica. Esta investigación es importante porque ayudará a identificar y comprender mejor los efectos secundarios del tratamiento de la LLA. Además, al identificar las fases de tratamiento con mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en pacientes pediátricos con LLA, se podrán diseñar estrategias de prevención y tratamiento específicas que podrían mejorar la calidad de vida a largo plazo de estos pacientes. En resumen, el estudio propuesto es esencial para comprender la magnitud y las características de la obesidad y el sobrepeso en pacientes pediátricos con LLA, y para desarrollar estrategias de prevención y tratamiento efectivas. Esta información puede ser utilizada para mejorar la atención médica y la calidad de vida de los pacientes pediátricos que han sido tratados por LLA y para reducir su riesgo de problemas de salud a largo plazo.

4. HIPÓTESIS

El esquema de quimioterapia utilizado en el Hospital del Niño Morelense para el tratamiento de pacientes con LLA, favorece el desarrollo de obesidad y sobrepeso principalmente en la fase de inducción a la remisión.

5. OBJETIVOS

5.1. *Objetivo general*

Determinar si el esquema de quimioterapia empleado en pacientes pediátricos diagnosticados durante el período de 2012 a 2022 favorece el desarrollo de sobrepeso y obesidad.

5.2. *Objetivos específicos*

- 1) Identificar a los pacientes diagnosticados con LLA que hayan iniciado y concluido la quimioterapia en el período de 2012 a 2022 en el Hospital del Niño Morelense.
- 2) Determinar el estado nutricional basal de los pacientes incluidos en el estudio.
- 3) Identificar la incidencia de pacientes que desarrollan sobrepeso y obesidad durante y después de la administración de la quimioterapia.
- 4) Identificar la fase y esquema de quimioterapia con mayor frecuencia de desarrollo de sobrepeso y obesidad.
- 5) Comparar la dosis de los fármacos utilizados en la quimioterapia de los pacientes que se mantienen eutróficos con aquellos que desarrollaron sobrepeso y obesidad.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. *Diseño de investigación*

Se trata de un estudio observacional de tipo retrospectivo, descriptivo, longitudinal desde el inicio hasta el término de la quimioterapia que analizó el desarrollo de sobrepeso y obesidad en pacientes diagnosticados con LLA en el período comprendido del 2012 al 2022 con diagnóstico nutricional eutrófico al inicio de la quimioterapia, para lo cual se recolectaron los datos somatométricos del historial clínico electrónico.

6.2. *Población y muestra*

Se reclutaron por muestreo no probabilístico y a conveniencia, pacientes de entre 2 años 0 meses a 17 años 11 meses, diagnosticados por primera vez durante el período del 1º de enero de 2012 al 1º de enero de 2019 por el servicio de HematoOncología del Hospital del Niño Morelense, que cumplieran con los siguientes criterios:

6.2.1. *Criterios de inclusión*

- Pacientes con diagnóstico de LLA (CIE-10 C91.0) que hayan recibido y concluido quimioterapia de acuerdo con el protocolo *St. Jude Total Therapy XIII B* durante el período de tiempo de enero de 2012 a febrero de 2022 en el Hospital del Niño Morelense con edad entre 2 años 0 meses a 17 años 11 meses con diagnóstico nutricional basal eutrófico (IMC puntaje Z -1 a +1).

6.2.2. *Criterios de exclusión*

- Que no hayan iniciado la quimioterapia en el hospital.
- Con diagnóstico nutricional patológico al inicio de la quimioterapia.
- Pacientes con enfermedad genética de base (Trisomía 21).
- Tratamiento previo con corticoesteroides derivado de otras patologías no oncológicas.
- Pacientes que no hayan terminado el tratamiento.
- Pacientes con abandono de tratamiento.

6.2.3. *Criterios de eliminación*

- Pacientes con recaída durante la quimioterapia.
- Pacientes referidos a otra institución durante la quimioterapia.
- Pacientes finados durante cualquiera de las fases de la quimioterapia.

El proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del Hospital del Niño Morelense y registrado bajo la clave HNMJRRG260923.

6.3. *Recopilación de datos*

Los datos se recolectaron en una hoja tipo Excel como: Sexo, edad, riesgo de recaída, IMC percentil y puntaje Z de IMC, así como las dosis ponderales y el número de dosis de los fármacos administrados en las fases de tratamiento (Anexos 1 y 2).

6.4. Variables

A continuación, se describen las variables de mayor interés en el presente estudio:

- Tipo de riesgo de recaída: Clasificación utilizada en pacientes con LLA para determinar el riesgo de presentar recaída basado en la edad de presentación, la cuenta leucocitaria, la presencia o ausencia de infiltración a sistema nervioso central (SNC) o testículo, inmunofenotipo, diagnóstico citogenético y molecular, índice de DNA y respuesta temprana al tratamiento (58). La clasificación de acuerdo con el protocolo *St. Jude Total Therapy XIII* es:
 - Bajo riesgo de recaída: Pacientes entre 1 a 9 años de edad, recuento de leucocitos al diagnóstico menor a $50 \times 10^9/L$, índice de DNA de 1.16 o más, que no presentaron estadio CNS-3, infiltración testicular, inmunofenotipo LLA-T, inmunofenotipo LLA-B asociado a translocaciones t(9;22), t(4;11) y t(1;19) ni rearrreglos del gen *MLL*, haploidía, y si después de los 19 días posteriores al inicio de la inducción a la remisión no presentó más del 5% de linfoblastos en el aspirado de médula ósea (54).
 - Alto riesgo de recaída: Pacientes menores de 1 año o mayores de 9 años, con recuento de leucocitos al diagnóstico mayor a $50 \times 10^9/L$, índice de DNA menor de 1.16, con estadio CNS-3, infiltración testicular, inmunofenotipo LLA-T, inmunofenotipo LLA-B asociado a translocaciones t(9;22), t(4;11) y t(1;19) o rearrreglos del gen *MLL*, y si después de los 19 días posteriores al inicio de la inducción a la remisión presentaron más del 5% de linfoblastos en el aspirado de médula ósea (54).

En el presente estudio, el riesgo de recaída se obtuvo con base en la clasificación otorgada después del día 26 de la inducción a la remisión por parte del oncólogo tratante.

- Fase de tratamiento: Clasificación de los diferentes tiempos de administración de la quimioterapia en razón a la semana de administración y fármacos empleados, estas suelen ser 3 fases principales: Inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento (18):
 - Inducción a la remisión: Primera fase del tratamiento cuyo objetivo es erradicar el 99% de las células leucémicas iniciales y restaurar la hematopoyesis normal (9). Tiene una duración promedio de 33 días de tratamiento (54).
 - Consolidación (intensificación): Segunda fase del tratamiento posterior a la inducción a la remisión, que consiste en la administración de un tratamiento intensivo posterior a la remisión cuyo objetivo es erradicar las células leucémicas residuales que han sido resistentes al tratamiento de inducción, con la finalidad de disminuir el riesgo de recaída (19). Tiene una duración de 14 días de tratamiento (54).
 - Mantenimiento: Tercera fase del tratamiento posterior a la fase de consolidación, que consiste en quimioterapia a base de 6-Mercaptopurina y Metotrexato, cuyo objetivo es evitar la reaparición de la enfermedad después del tratamiento inicial (19). Tiene una duración de 120 semanas u 840 días de tratamiento (54).

En el presente estudio, la fase de tratamiento se obtuvo de acuerdo con lo documentado en las notas, a partir de la primera nota que indique el inicio de la fase de tratamiento, así como las anotaciones en el apartado de enfermería en donde se corrobore la administración del fármaco, hasta la nota que indique el final de la fase en cuestión.

- Estado nutricional: Consiste en la medición del cuerpo humano a través de parámetros como el peso, la talla, el espesor del pliegue cutáneo, la impedancia bioeléctrica; así como el cálculo del IMC basado en la premisa de establecer relaciones entre los componentes específicos del cuerpo y evaluar el estado nutricional del individuo (65), se suele clasificar como:
 - Eutrófico: Basado en las gráficas de crecimiento de la CDC del año 2000, se define a aquellos niños entre 2 y 18 años con un IMC entre el puntaje Z -1 y +1 o el percentil 5 y <85 para la edad y sexo (20).
 - Sobrepeso: Basado en las gráficas de crecimiento de la CDC del año 2000, se define a aquellos niños entre 2 y 18 años con un IMC entre el puntaje Z entre +1 y +2 o el percentil 85 y <95 para la edad y sexo (20).
 - Obesidad: Basado en las gráficas de crecimiento de la CDC del año 2000, se define a aquellos niños entre 2 y 18 años con un IMC con puntaje Z >+2 o percentil >95 para la edad y sexo (20).

En el presente estudio, el estado nutricional se evaluó con base en el cálculo del IMC obtenido a partir de la talla y el peso registrados en la primera nota de oncología al diagnóstico, así como los registrados al final de cada una de las fases y al final de la quimioterapia. Se utilizó el puntaje Z para determinar el diagnóstico nutricional en cada una de las fases.

Se anexa la tabla de operacionalización de variables (Anexo 3).

6.5. Procedimiento para la recolección y generación de bases de datos

Se realizó una revisión de expedientes clínicos electrónicos del sistema de gestión médico-administrativo HistoClin (versión 3.0.4.4106, Pachuca de Soto, Hidalgo), de pacientes del Hospital del Niño Morelense que cumplieron con los criterios de inclusión del proyecto.

Se hizo la recolección de los datos demográficos y somatométricos documentados en las notas de evolución, así como la recolección de los datos que describían las dosis de los fármacos utilizados, documentados en las indicaciones médicas y los registros de enfermería al inicio del diagnóstico, al final de cada fase de quimioterapia y al término de la quimioterapia.

El diagnóstico nutricional se analizó mediante la aplicación *PediTools Clinical tools for pediatric providers*, Medical Internet Research 2020 (<https://peditools.org/growthpedi/>), la cual realiza cálculos electrónicos basados en las gráficas de crecimiento de 2 a 20 años publicadas por *Centers for Disease Control (CDC)*, por sus siglas en inglés) utilizadas como indicadores objetivos de diagnóstico del estado nutricional. Se utilizó el puntaje Z para realizar el diagnóstico nutricional de acuerdo con las guías internacionales de la OMS.

6.6. Consideraciones éticas

El presente estudio se realizó siguiendo los lineamientos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964, que establece los siguientes principios éticos: Respeto por el individuo, derecho a recibir un consentimiento informado y a la autodeterminación y toma de decisiones, desde el inicio, durante y al final de la investigación. Así también dicho estudio se llevó a cabo con apego a la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo 17, se consideró este protocolo de estudio sin riesgo de atentar contra la integridad física y / o moral de los pacientes, ya que se trata de un estudio descriptivo retrospectivo en el que no se realizaron modificaciones intencionales a las variables, por lo tanto, se omitió la obtención de consentimiento informado.

El proyecto es un estudio retrospectivo y sin riesgo en el cual se tuvo acceso a la información disponible en los historiales clínicos. Aclaramos que no se resguardó la información referente al nombre del paciente, CURP o algún dato de identificación personal oficial de los pacientes, con el fin de resguardar la confidencialidad del mismo pero fue necesario hacer uso del nombre de los pacientes por única ocasión y esta fue al momento de corroborar datos, aclaramos también que no se realizó registro en ninguna de las base de datos de trabajo y material de difusión de los resultados del proyecto del nombre del paciente con el fin de resguardar su identidad y datos sensibles, para ello se emplearon claves alfanuméricas que en ningún momento dan indicios de la identidad del paciente, de tal manera que la información obtenida fue manejada de forma anónima y confidencial.

El presente proyecto no generó beneficios directos para los pacientes incorporados al mismo, pero sirvió para conocer la incidencia del desarrollo de sobrepeso y obesidad en estos pacientes y de esa manera, sirve como base para proponer nuevas estrategias de prevención de estas comorbilidades a lo largo del tratamiento quimioterapéutico. El proyecto no generó ningún riesgo para el paciente más allá de los riesgos que implican el manejo de información confidencial del mismo, destacamos que los miembros de este proyecto de investigación firmaron cartas compromiso de confidencialidad, como medida de protección de los datos generados y de los datos sensibles de los pacientes. Todo el personal que colaboro en dicho proyecto se manejó dentro de lo estipulado por la Ley Federal de Protección de Datos Personales en posesión de particulares. Destacamos que el proyecto no intervino en el flujo normal del proceso de diagnóstico y seguimiento clínico de la enfermedad, en ningún momento se intervino al paciente con fines relacionados para este proyecto, toda la información que el proyecto requirió fue recolectada de los reportes y notas clínicas presentes en el historial clínico.

Dicho proyecto fue sometido a evaluación por el Comité de Ética de Investigación (CEI) del Hospital del Niño Morelense, el cual fue aprobado con la clave HNMJRRG260923 (Anexo 4).

6.7. Presentación de resultados y Análisis estadístico

El enfoque del análisis fue cuantitativo. Los resultados se plasmaron a través de tablas y gráficos diseñados con la herramienta GraphPad Prism (versión 8.0.1 244, California, EE. UU.).

Los datos demográficos de la muestra se analizaron a través de estadística descriptiva. Se calcularon la media y su desviación estándar como medidas de tendencia central.

Se determinó el estado nutricional basal y al final de cada fase de la quimioterapia. Con base en el puntaje Z, los pacientes se estratificaron en eutróficos, con sobrepeso o con obesidad.

Se analizó la normalidad de las curvas de distribución del puntaje Z basal y al final de cada fase de quimioterapia de los 3 grupos, así como las dosis acumuladas de los fármacos utilizados durante la quimioterapia con la prueba de Shapiro-Wilks.

Los datos que presentaron una distribución normal, se analizaron con una prueba *t de student* para muestras determinar si existe diferencia estadística del puntaje Z en los diferentes tiempos de medición y determinar cuál fue la fase de tratamiento en donde hubo un incremento de peso más significativo.

Se realizó también la comparación del incremento del puntaje Z entre los grupos que desarrollaron sobrepeso y obesidad con el grupo de pacientes que se mantuvieron eutróficos a través de una prueba de ANOVA de dos vías seguido de un post-hoc de Bonferroni para la comparación entre grupos.

Para los datos que no presentan una distribución normal, se aplicó la prueba de U de Mann-Whitney para 2 muestras para determinar si existe diferencia estadística entre las dosis acumuladas de los fármacos empleados durante la quimioterapia.

Al identificar la fase de tratamiento con el incremento de peso estadísticamente más significativo, la evaluación del impacto de la quimioterapia en el desarrollo de sobrepeso y obesidad se evaluó de manera objetiva a través del análisis de la dosis acumulada de los diferentes fármacos utilizados en esa fase de tratamiento. Este tipo de evaluaciones se han utilizado en estudios enfocados en evaluar la relación que existe entre la dosis acumulada de un fármaco durante un período de tiempo determinado y el riesgo de desarrollar efectos adversos, como es el caso de los glucocorticoides (119, 120) y otros fármacos quimioterapéuticos como las antraciclinas (121, 122), la Bleomicina (122), el Etopósido (123), la Ciclofosfamida (123) y la Vincristina (123).

Primero se calculó la dosis ponderal de los fármacos administrados en la fase de tratamiento con el desarrollo de sobrepeso y obesidad más significativo, de acuerdo con las indicaciones médicas y las anotaciones de enfermería registradas en el expediente clínico, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$Dosis\ ponderal = \frac{Cantidad\ de\ fármaco\ administrado\ (mg\ o\ UI)}{Peso\ del\ paciente\ (kg)}$$

Posteriormente se calculó la dosis acumulada, utilizando la dosis ponderal calculada para cada paciente y el número de días de tratamiento registrados en el expediente clínico, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$Dosis\ acumulada = Dosis\ ponderal \left(\frac{mg}{kg} \text{ o } \frac{UI}{kg} \right) \times Días\ de\ tratamiento$$

En el caso de los glucocorticoides, la dosis acumulada se calculó con base en la Prednisona, por lo que las dosis de Dexametasona se convirtieron a Prednisona de acuerdo a la tabla de conversión de glucocorticoides (Tabla 5) (124).

Tabla 5. Tabla de equivalencias entre glucocorticoides. Modificada de Uso de glucocorticoides sistémicos en Pediatría: Generalidades, 2016.

Glucocorticoide	Acción (h)	Tiempo de vida media (min)	Potencia glucocorticoide	Potencia mineralocorticoide	Dosis equivalente (mg)
Hidrocortisona (cortisol)	8-12	80-120	1	1	20
Cortisona	8-12	80-120	0.8	0.8	25
Prednisolona	12-36	120-200	4	0.25	5
Prednisona	12-36	130-300	4	0.25	5
Metilprednisolona	12-36	130-180	5	<0.01	4
Deflazacort	12-36	130-180	5	<0.01	4
Triamcinolona	12-36	120-180	5	0	4
Betametasona	36-72	130-330	30-40	<0.01	0.75
Dexametasona	36-72	150-270	25	<0.01	0.75

La diferencia de las dosis acumuladas de los fármacos entre los 3 grupos se analizó a través de un análisis ANOVA de dos vías, seguido de una post-hoc de Bonferroni.

7. RESULTADOS

7.1. *Caracterización de los pacientes diagnosticados con LLA durante el período de 2012 a 2022 en el Hospital del Niño Morelense con quimioterapia concluida.*

Los pacientes se seleccionaron con base en los registros del expediente clínico de acuerdo con los criterios de inclusión previamente mencionados. Se identificaron un total de 157 pacientes con LLA en el periodo 2012 a 2022.

De estos, 6 pacientes fueron diagnosticados erróneamente como LLA a su ingreso al hospital, 3 pacientes iniciaron su quimioterapia en otra institución, 10 pacientes eran menores de 2 años al inicio de su tratamiento y 5 tenían diagnóstico de trisomía 21. Los 71 pacientes restantes que corresponden a un 45.2% del total, se descartaron por abandono de la terapia por decisión del paciente y/o de los familiares (5.7%), por cumplir la mayoría de edad y ser referidos a otras unidades para continuar con su tratamiento (5.7%), por presentar recaídas o complicaciones severas (15.2%), e incluso por fallecimiento durante el período de tratamiento (18.4%). Estos pacientes fueron descartados del estudio.

De los 62 pacientes restantes, 6 no contaban con diagnóstico nutricional al ingreso, 11 fueron diagnosticados con desnutrición, 11 con sobrepeso y 6 con obesidad. Los 28 pacientes restantes fueron identificados con estado nutricional eutrófico al momento del diagnóstico por lo que fueron incluidos en el estudio.

De los 28 pacientes, al inicio de la quimioterapia 64.28% tuvieron una edad entre 2 y 5 años, 28.57% tuvieron entre 6 y 11 años, y 7.14% tuvieron entre 12 y 18 años. Al final de la quimioterapia, 3.57% del total tuvo entre 2-5 años, 82.14% tuvieron entre 6 y 11 años, y 14.28% tuvieron entre 12 y 18 años. El 53.57% fueron mujeres y 46.42% fueron hombres.

Del total de pacientes reclutados, la mayoría fueron pacientes clasificados de alto riesgo de recaída representando el 71.42%, de los cuales la mayoría fueron hombres. Los pacientes de bajo riesgo de recaída representaron el 28.57%, siendo la mayoría mujeres (Tabla 6).

Tabla 6. Datos demográficos de la muestra. (n = 28).

	Variables	Número de pacientes	Porcentaje respecto a la muestra
Edad al inicio de la quimioterapia (años)	2-5	19	67.85%
	6-11	7	25%
	12-18	2	7.14%
Edad al término de la quimioterapia (años)	2-5	1	3.57%
	6-11	23	82.14%
	12-18	4	14.28%
Sexo	Hombre	13	46.42%
	Mujer	15	53.57%
Riesgo de recaída	Bajo riesgo	8	28.57%
	Alto riesgo	20	71.42%

Del total de pacientes reclutados, el 46.42% se mantuvieron eutróficos hasta el final de la quimioterapia, mientras el 28.57% desarrollo sobrepeso y el 25% restante desarrollo

obesidad (Fig. 9). Con base en estos datos, los pacientes se estratificaron en 3 grupos de acuerdo con su diagnóstico diferencial al final de la quimioterapia.

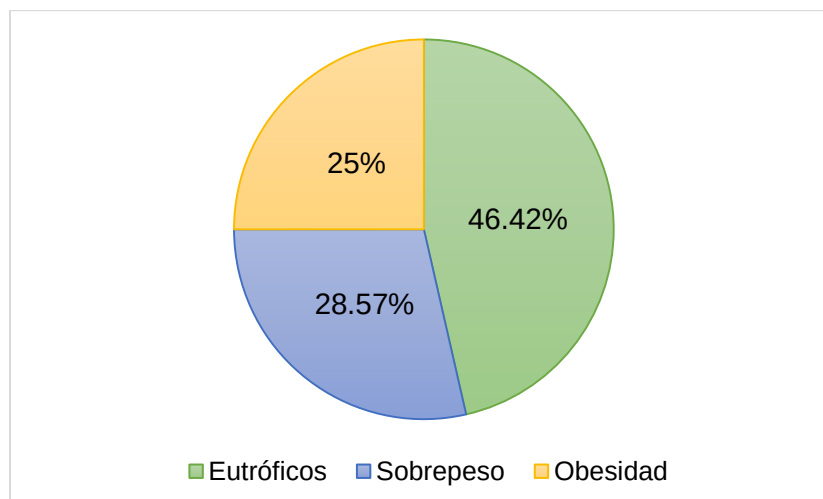


Figura 9. Diagnóstico nutricional al final de la quimioterapia (n = 28).

7.2. *Análisis del desarrollo de sobrepeso y obesidad durante y después de la administración de quimioterapia.*

Los pacientes que se mantuvieron eutróficos durante el tratamiento tuvieron un incremento del puntaje Z de 0.73 unidades al final de la quimioterapia. Los pacientes que desarrollaron sobrepeso tuvieron un incremento del puntaje Z en 1.3 unidades y los pacientes que desarrollaron obesidad incrementaron el puntaje Z incremento 1.77 unidades al final de la quimioterapia (Tabla 7).

Tabla 7. Índice de masa corporal (IMC) y puntajes Z de los 3 grupos en las diferentes fases de la quimioterapia (promedio del total $\pm$ SD). A) Eutróficos, B) Sobrepeso y C) Obesidad. El análisis estadístico se llevó a cabo a través de una prueba de t de Student para muestras pareadas comparando el puntaje Z de cada una de las fases con el valor basal. Se considera estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Grupo	Fase de tratamiento	IMC (kg / m ²)	Puntaje Z del IMC	Diferencia del puntaje Z entre las fases	Diferencia estadística con el valor basal (p)
A	Al diagnóstico	15.42 $\pm$ 0.64	-0.44 $\pm$ 0.60		
	Al final de la inducción	15.65 $\pm$ 1.13	-0.23 $\pm$ 0.85	0.21	>0.2
	Al final de la consolidación	15.45 $\pm$ 1.00	-0.34 $\pm$ 0.67	-0.11	>0.2
	Al final del mantenimiento	17.23 $\pm$ 2.00	0.29 $\pm$ 0.55	0.63	<0.02
B	Al diagnóstico	16.02 $\pm$ 1.30	0.11 $\pm$ 0.58		
	Al final de la inducción	16.82 $\pm$ 1.73	0.51 $\pm$ 0.63	0.4	<0.01
	Al final de la consolidación	16.86 $\pm$ 1.88	0.53 $\pm$ 0.60	0.02	>0.2
	Al final del mantenimiento	21.88 $\pm$ 2.86	1.41 $\pm$ 0.19	0.88	<0.01
C	Al diagnóstico	16.5 $\pm$ 1.94	0.27 $\pm$ 0.60		
	Al final de la inducción	17.45 $\pm$ 1.31	0.82 $\pm$ 0.74	0.55	<0.1
	Al final de la consolidación	17.5 $\pm$ 1.16	0.94 $\pm$ 0.49	0.06	>0.2
	Al final del mantenimiento	24.34 $\pm$ 3.55	2.04 $\pm$ 0.25	1.1	<0.01

En el curso temporal del incremento del IMC a lo largo de la quimioterapia, se observa que, en los 3 grupos de estudio, la fase de inducción tuvo un incremento más acelerado en comparación con las demás fases de tratamiento. Se observa que los grupos que desarrollaron sobrepeso y obesidad al final de la quimioterapia iniciaron con un puntaje Z del IMC basal ligeramente más elevado que el de los pacientes que se mantuvieron eutróficos hasta el final del tratamiento. (Fig. 10).

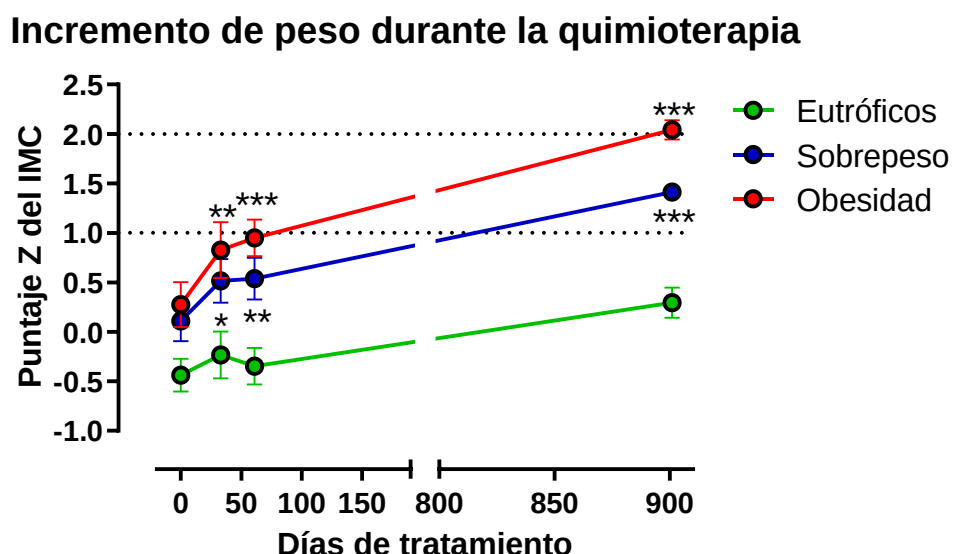


Figura 10. Incremento del IMC en las diferentes fases de la quimioterapia. Cada punto representa el promedio $\pm$ SD (Eutróficos $n = 13$, sobrepeso $n = 8$, obesidad $n = 7$). * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$ significativo comparado con el grupo de pacientes eutróficos por ANOVA de una vía, seguido de un post-hoc de Bonferroni.

7.3. Comparación de los fármacos administrados durante la fase de inducción a la remisión de la quimioterapia entre los grupos de diagnósticos nutricionales.

La fase de inducción tuvo el incremento del percentil de IMC más acelerado de las fases de quimioterapia, por lo que podemos sugerir que esta fase es la que mayor riesgo tiene de desarrollar sobrepeso y obesidad. En esta fase de tratamiento de acuerdo con el protocolo *Total Therapy Study XIIIB* del *St. Jude Children's Research Hospital* los fármacos utilizados son: Prednisona (o Dexametasona), Vincristina, Daunorrubicina, L-Asparaginasa, Etopósido y Citarabina, además de la terapia intratecal con la administración de Metotrexato, Hidrocortisona y Citarabina (Fig. 11).

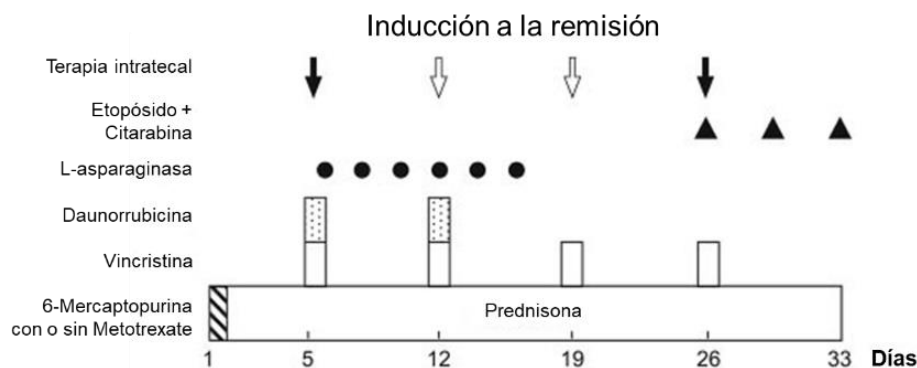


Figura 11. Esquema de tratamiento de inducción. Modificado de Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIIB at St. Jude Children's Research Hospital, Ching-Hon P., 2004.

Con el propósito de comparar las dosis de los fármacos utilizados durante la fase de inducción a la remisión entre el grupo de pacientes que se mantuvieron eutróficos con aquellos que desarrollaron sobrepeso y obesidad, se calculó la dosis acumulada de los fármacos administrados en esta fase de acuerdo con los registros en los expedientes electrónicos (Tabla 8) (125).

Tabla 8. Dosis acumuladas de los fármacos utilizados en la fase de inducción a la remisión a la quimioterapia en los diferentes grupos de diagnósticos nutricionales. La tabla muestra la mediana y los cuartiles 1 y 3 de las dosis acumuladas del total de pacientes. Se compararon los grupos de sobrepeso y obesidad con el grupo de pacientes eutrófico por prueba U de Mann-Whitney para 2 muestras, se considera estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

	Eutróficos (n = 13)	Sobrepeso (n = 8)	Obesidad (n = 7)
Prednisona (mg/m²)	1456 (1276 – 1665)	1299.2 (1139.6 – 1653.2) $p = 0.083$	1164.8 (1164.8 – 1715) $p = 0.088$
Vincristina (mg/m²)	7.1 (5.52 – 8.8)	5.5 (5.02 – 5.77) $p = 0.059$	5.9 (5.52 – 8.25) $p = 0.097$
Daunorrubicina (mg/m²)	60 (48 – 66)	50 (47.5 – 58.5) $p = 0.075$	50 (50 – 58.5) $p = 0.083$
L-asparaginasa (U/m²)	70000 (60000 – 78688)	58377 (55312.2 – 63906.7) $p = 0.066$	60000 (55000 – 84486.5) $p = 0.102$
Citarabina (mg/m²)	909 (882 – 933)	783 (641 – 1048) $p = 0.093$	879 (861 – 907.5) $p = 0.088$
6-Mercaptopurina (mg/m²)	538.3 (469 – 574)	553 (451.5 – 794.8) $p = 0.115$	483 (472.5 – 661.5) $p = 0.095$
Etopósido (mg/m²)	909 (882 – 933)	793 (641 – 1048) $p = 0.093$	879 (861 – 907.5) $p = 0.088$

La principal diferencia entre el grupo de pacientes que se mantuvieron eutróficos y los que desarrollaron obesidad, fue que estos últimos no incluyeron Dexametasona en su esquema de tratamiento, utilizando únicamente Prednisona para el manejo con glucocorticoide.

En el caso de los glucocorticoides, la dosis acumulada de Prednisona fue mayor en el grupo de pacientes que se mantuvieron eutróficos al final de la quimioterapia a diferencia de aquellos que desarrollaron sobrepeso u obesidad, sin embargo, el análisis estadístico demuestra que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p = 0.083$ y $p = 0.088$, respectivamente).

Por otro lado, en el caso de la Vincristina, la Daunorrubicina y la L-asparaginasa, sus dosis acumuladas son mayores en los pacientes que se mantuvieron eutróficos hasta el final del tratamiento a diferencia de aquellos que presentaron un incremento del IMC, sin embargo, el análisis estadístico indica que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (Vincristina $p = 0.059$ y $p = 0.097$; Daunorrubicina $p = 0.075$ y $p = 0.083$; L-asparaginasa $p = 0.066$ y $p = 0.102$, respectivamente).

Las dosis acumuladas de la Citarabina, el Etopósido y la 6-Mercaptopurina fueron mayores en el grupo de pacientes que desarrollaron sobrepeso en comparación a los pacientes que se mantuvieron eutróficos y de los que desarrollaron obesidad. Nuevamente el análisis estadístico indica que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (Citarabina $p = 0.093$ y $p = 0.088$; Etopósido $p = 0.093$ y $p = 0.088$; 6-Mercaptopurina $p = 0.115$ y $p = 0.095$, respectivamente).

El análisis estadístico de las dosis acumuladas de los fármacos demuestra que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre las distintas dosis utilizadas durante la fase de inducción a la remisión en los distintos grupos estudiados.

8. DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluó el efecto del esquema de tratamiento quimioterapéutico del protocolo *Total Therapy Study XIIB* del *St. Jude Children's Research Hospital* en el desarrollo de sobrepeso y obesidad en pacientes con LLA tratados en el Hospital del Niño Morelense del período 2012 a 2022.

El protocolo *Total Therapy Study XIIB* se divide en 3 fases de tratamiento: 1) Inducción a la remisión con una duración de 4 a 6 semanas que utiliza una combinación de fármacos que incluyen Prednisona, Vincristina, Daunorrubicina, L-Asparaginasa, Etopósido y Citarabina; 2) Consolidación con una duración de 2 semanas en la que se administran Metotrexate y 6-Mercaptopurina; y 3) Mantenimiento con una duración de 120 semanas en la que se utilizan nuevamente Metotrexate y 6-Mercaptopurina, con dosis mensuales de Dexametasona y Vincristina.

8.1. Características demográficas de los pacientes reclutados y la descripción de su estado nutricional basal.

Durante el reclutamiento y la selección de pacientes para el presente estudio, pudimos observar que hasta un 45.2% de los pacientes que inician su quimioterapia en el hospital la interrumpen por diferentes motivos, entre los cuales se encuentran el abandono de la terapia por decisión del paciente y/o de los familiares, por ser referidos a otras unidades para continuar con su tratamiento por cumplir la mayoría de edad, por presentar recaídas o complicaciones severas o por fallecimiento. Esto coincide con lo reportado en la literatura basada en la población mexicana en donde se reporta una tasa promedio de abandono de 24-64%, sobre todo en las fases tempranas del tratamiento, principalmente en la fase de consolidación (126). Esta situación disminuyó casi a la mitad la cantidad de pacientes reclutados para el estudio. Es posible que si la cantidad de pacientes reclutados hubiese sido mayor, la cantidad de pacientes en los grupos estudiados hubiese sido más uniforme.

De los pacientes que completaron su esquema de quimioterapia en el hospital el 50% presentaron un diagnóstico nutricional basal patológico, siendo los más prevalentes la desnutrición (19.6%) y el sobrepeso (19.6%), seguidos de la obesidad (10.7%). Estos resultados son congruentes con lo reportado en la literatura, en donde se puede constatar que el sobrepeso y la obesidad se han convertido en problemas de salud pública de alto impacto y cuya prevalencia ha incrementado en los últimos años sobre todo en la población pediátrica en México (75, 78). El 50% de pacientes restantes presentaron un diagnóstico basal eutrófico y se incluyeron en el estudio.

De los pacientes incluidos en el estudio, el grupo etario al inicio de la quimioterapia con mayor cantidad de pacientes fue el de 2 a 5 años (64.2%), que coincide con el pico máximo de incidencia de la LLA (9). Al final del tratamiento, la población de 6 a 11 años incremento significativamente (82.14%). Es importante tomar en cuenta que los niños y los adolescentes se encuentran en un período de crecimiento acelerado a lo largo de estas etapas, lo que repercute en su estado nutricional (62). Por otra parte, a diferencia de lo reportado en la literatura, en nuestro estudio la mayoría de la población perteneció al sexo femenino (9). De acuerdo a la literatura, el estado nutricional depende de diversos factores, entre los cuales se encuentran factores genéticos, endócrinos y hormonales que varían dependiendo el sexo, por lo que estos factores intrínsecos del paciente juegan un papel importante en el desarrollo de alteraciones nutricionales (69, 72).

De acuerdo con la clasificación del riesgo de recaída, la mayoría de los pacientes reclutados se clasificaron como alto riesgo de recaída (71.3%), la mayoría de ellos del sexo masculino (54.9%), lo cual supera bastante lo reportado en la literatura, en donde se expone que hasta un 30% de los pacientes pediátricos diagnosticados con LLA en países en vías de desarrollo como el nuestro presentan un alto riesgo de recaída (53). El riesgo de recaída supone también un mayor riesgo de complicaciones que tienden a prolongar el período de tratamiento. Los pacientes con alto riesgo de recaída tienen un esquema de tratamiento modificado en la fase de mantenimiento, agregando dosis de Citarabina, Ciclofosfamida y Etopósido a diferencia de los pacientes de bajo riesgo de recaída (54).

Con los datos obtenidos podemos comprobar que nuestra muestra es representativa de la población pediátrica diagnosticada con LLA con un diagnóstico nutricional basal eutrófico sobre la cual estudiar los efectos de la quimioterapia en el desarrollo de sobrepeso y obesidad.

8.2. *Análisis del desarrollo de sobrepeso y obesidad durante y después de la administración de quimioterapia.*

Con la evaluación del incremento del IMC durante las diferentes fases de la quimioterapia, pudimos constatar un incremento progresivo del puntaje Z del IMC en cada una de las fases, teniendo un incremento estadísticamente significativo al final de la fase de mantenimiento, con una elevación del puntaje Z del IMC de hasta 2.04, lo cual es congruente con lo reportado en estudios realizados anteriormente en donde se evaluó el efecto de diferentes protocolos de quimioterapia, en donde se comprobó que existe un incremento significativo del IMC al final del tratamiento (112, 113, 115, 116).

Si bien la fase de mantenimiento fue la que mayor incremento del puntaje Z del IMC tuvo, la fase de inducción tuvo un incremento más acelerado de entre 0.21 a 0.55 en 33 días, en comparación con el incremento de 0.63 a 1.1 de la fase de mantenimiento en un período de 120 semanas (840 días). Esto concuerda con los resultados obtenidos en el meta-análisis realizado por Cisneros-Caceido, en donde se demostró que los primeros 30 días de la quimioterapia presentaron un aumento rápido de peso, sugiriendo que esto se debía al uso de altas dosis de corticoesteroides (116). Por ende, se decidió evaluar el esquema de tratamiento y las dosis acumuladas de los distintos fármacos utilizados en la fase de inducción para analizar la diferencia entre los grupos de pacientes que se mantuvieron eutróficos de aquellos que desarrollaron sobrepeso y obesidad.

8.3. *Fase de inducción a la remisión y su relación con el desarrollo de sobrepeso y obesidad.*

Los resultados previamente comentados sugieren que la fase de la quimioterapia con mayor tendencia de desarrollar sobrepeso y obesidad debido a su incremento acelerado del puntaje Z de IMC es la fase de inducción a la remisión, por ende, se decidió evaluar la relación que existía entre las dosis acumuladas de los fármacos utilizados en estos primeros 33 días de tratamiento con el incremento del IMC.

La evaluación estadística para la comparación de dosis acumuladas utilizadas en la fase de inducción a la remisión en los pacientes que se mantuvieron eutróficos hasta el final del tratamiento contra aquellos que desarrollaron sobrepeso y obesidad demostró que no existe diferencia significativa entre los grupos. Estudios previos han sugerido que el incremento del IMC en esta fase de tratamiento se debe al uso de corticoesteroides (112, 113, 115,

116). Si bien se ha demostrado que los protocolos de quimioterapia con uso de altas dosis de corticoesteroides se relacionan a un mayor riesgo de desarrollar sobrepeso y obesidad (112), ninguno ha analizado estadísticamente una relación entre las dosis acumuladas de los fármacos utilizados en esta fase específica del tratamiento y el incremento del IMC. Tampoco se ha podido discernir de su contribución con otras variables como la clasificación del riesgo de recaída, la edad de diagnóstico, el uso de radioterapia intracraneal o factores de riesgo socioculturales, sobre todo, al inicio del tratamiento (113, 118).

De los demás fármacos utilizados en esta fase de tratamiento, tampoco existe una diferencia significativa que se relacione al incremento del IMC. Ninguno de estos fármacos se había estudiado en el desarrollo de sobrepeso y obesidad.

Con lo expuesto anteriormente, podemos concluir que el protocolo de quimioterapia de inducción a la remisión utilizado en el Hospital del Niño Morelense para el tratamiento de la LLA en el período de 2012 a 2022 no presentó relación directa con el desarrollo de sobrepeso y obesidad, rechazando la hipótesis propuesta. Sin embargo esto genera nuevas perspectivas en el estudio de esta población, ya que si bien la quimioterapia no se relaciona directamente con el incremento del IMC, sí existe desarrollo de sobrepeso y obesidad en este período de tratamiento, por lo que es necesario indagar en otros factores biopsicosociales como la dieta, la actividad física, los cambios metabólicos y hormonales que surgen en los pacientes durante estas etapas del crecimiento, las complicaciones que surgen durante el tratamiento como las recaídas o las infecciones y el nivel socioeconómico y cultural de los pacientes y sus cuidadores, con la finalidad de intervenir oportunamente y prevenir el desarrollo de estas complicaciones para mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes a corto y largo plazo.

9. CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados obtenidos, 53.57% de los pacientes con LLA diagnosticados eutróficos al inicio del tratamiento desarrollan sobrepeso y obesidad al final de la quimioterapia. El incremento de peso fue más acelerado durante la fase de inducción a la remisión.

Éste es el primer estudio en donde se evalúa estadísticamente la relación entre las dosis acumuladas de los fármacos implementados por el protocolo *Total Therapy Study XIII B del St. Jude Children's Research Hospital*. Sin embargo, no se encontró significancia estadística entre las dosis de los fármacos utilizados durante esta fase en los diferentes grupos de estudio, por lo que no podemos asumir que estos sean la causa del incremento del IMC, como han sugerido otros estudios, en donde a diferencia del presente estudio, no se analizó la relación entre el uso de los fármacos y el incremento de IMC.

El sobrepeso y la obesidad son problemas de suma importancia en la población pediátrica mexicana y cuya fisiopatología es compleja e involucra varios factores de riesgo, tanto genéticos, higiénico-dietéticos, ambientales, sociales, culturales y clínicos, por lo que inferir que únicamente el uso de medicamentos sea el detonante de este incremento de peso pudiera ser inexacto.

Es importante resaltar que el sobrepeso y la obesidad en los pacientes del Hospital del Niño Morelense, al igual que en el resto del mundo, son las complicaciones más frecuentes en estos pacientes durante el período de quimioterapia, por lo que es relevante implementar un seguimiento estrecho, personalizado y continuo a lo largo de su tratamiento, para identificar pacientes con riesgo de desarrollar alteraciones nutricionales que repercutan en su calidad de vida a corto y largo plazo y prevenir su aparición. Como perspectiva del proyecto, se sugiere implementar estrategias integrales con otros servicios, como nutrición, gastroenterología pediátrica y endocrinología pediátrica, para la promoción de programas de educación nutricional tanto a los pacientes como a los cuidadores, así como implementar un monitoreo regular del peso, la talla, el IMC y otros métodos diagnósticos para evaluar de manera más precisa el estado nutricional, como la circunferencia de cintura y la cadera y la medición de los pliegues cutáneos.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Rueda SC, Rueda Arenas E. Eventos adversos y complicaciones del tratamiento antineoplásico administrados durante la infancia. *Medicas UIS*. 2014;27(3):77-88.
2. Oeffinger KC, Buchanan GR, Eshelman DA, Denke MA, Andrews TC, Germak JA, et al. Cardiovascular risk factors in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2001;23(7):424-30.
3. Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A, Chiabotto P, Corrias A, Fagioli F, et al. Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinics. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(3):465-72.
4. Pérez-Herrera A, Cruz-López M. Childhood obesity: current situation in Mexico. *Nutricion Hospitalaria*. 2019;36(2):463-9.
5. Muñoz Muñoz FL, Arango Álzate C. Childhood obesity: a new approach to its study. *Revista Salud Uninorte*. 2017;33(3):492-503.
6. Armstrong GT, Chen Y, Yasui Y, Leisenring W, Gibson TM, Mertens AC, et al. Reduction in late mortality among 5-year survivors of childhood cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(9):833-42.
7. Mostoufi-Moab S, Seidel K, Leisenring WM, Armstrong GT, Oeffinger KC, Stovall M, et al. Endocrine abnormalities in aging survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of clinical oncology*. 2016;34(27):3240.
8. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood cancer journal*. 2017;7(6):e577-e.
9. Atienza AL. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría integral*, Madrid. 2016;20(6):380-9.
10. Jiménez-Morales S, Hidalgo-Miranda A, Ramírez-Bello J. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2017;74(1):13-26.
11. Alcocer Varela J. Registro de cáncer en niños y adolescentes, Resultados 2019: Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología 2019.
12. Ifeanyi Obeagu E. A systematic review on acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Innovative and Applied Research*. 2022;10(01):01-5.
13. Núñez-Enríquez JC, Flores-Lujano J, Bekker-Méndez VC, Duarte-Rodríguez DA, Mejía-Arangur JM. Etiology and Prevention of Acute Leukemias in Children. *Etiology of Acute Leukemias in Children*. 2016:49-74.
14. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. 2013;381(9881):1943-55.
15. Mejía-Arangur JM. Molecular epidemiology of acute leukemia in children: causal model, interaction of three factors-susceptibility, environmental exposure and vulnerability period. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2016;73(1):55-63.
16. Saghir SAM. A new insight updates in diagnosis and management of acute lymphoblastic leukemia, cytogenetics, immunophenotyping, and proteomic profile. *Electronic Journal of General Medicine*. 2023;20(5).
17. Council NR, Earth Do, Studies L, Research BoRE, Radiation CtAHRfEtLLol. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII phase 2. 2006.
18. Harbron RW. Cancer risks from low dose exposure to ionising radiation—Is the linear no-threshold model still relevant? *Radiography*. 2012;18(1):28-33.
19. Stewart A, Kneale GW. Radiation dose effects in relation to obstetric x-rays and childhood cancers. *The Lancet*. 1970;295(7658):1185-8.
20. Brent RL, editor *Carcinogenic risks of prenatal ionizing radiation*. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2014: Elsevier.

21. Chokkalingam AP, Bartley K, Wiemels JL, Metayer C, Barcellos LF, Hansen HM, et al. Haplotypes of DNA repair and cell cycle control genes, X-ray exposure, and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Causes & Control*. 2011;22:1721-30.
22. Infante-Rivard C. Diagnostic x rays, DNA repair genes and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Health physics*. 2003;85(1):60-4.
23. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, Forestier E, Heerema NA, van Den Heuvel-Eibrink MM, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;123(1):70-7.
24. Hasle H. Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. *The lancet oncology*. 2001;2(7):429-36.
25. Fonatsch C. The role of chromosome 21 in hematology and oncology. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2010;49(6):497-508.
26. Yohay K. Neurofibromatosis type 1 and associated malignancies. *Current neurology and neuroscience reports*. 2009;9(3):247-53.
27. Shannon KM, O'Connell P, Martin GA, Paderanga D, Olson K, Dinndorf P, et al. Loss of the normal NF1 allele from the bone marrow of children with type 1 neurofibromatosis and malignant myeloid disorders. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(9):597-601.
28. Bollag G, Clapp DW, Shih S, Adler F, Zhang YY, Thompson P, et al. Loss of NF1 results in activation of the Ras signaling pathway and leads to aberrant growth in haematopoietic cells. *Nature genetics*. 1996;12(2):144-8.
29. Schneider M, Chandler K, Tischkowitz M, Meyer S. Fanconi anaemia: genetics, molecular biology, and cancer—implications for clinical management in children and adults. *Clinical genetics*. 2015;88(1):13-24.
30. Moldovan G-L, D'Andrea AD. How the fanconi anemia pathway guards the genome. *Annual review of genetics*. 2009;43:223-49.
31. Popp HD, Bohlander SK. Genetic instability in inherited and sporadic leukemias. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2010;49(12):1071-81.
32. Straughen J, Ciocchi S, Ye T-Z, Lennon DN, Proytcheva M, Alhadeff B, et al. Physical mapping of the Bloom syndrome region by the identification of YAC and P1 clones from human chromosome 15 band q26. 1. *Genomics*. 1996;35(1):118-28.
33. Cunliffe C, Bassetti JA, Ellis NA. Bloom's syndrome: clinical spectrum, molecular pathogenesis, and cancer predisposition. *Molecular syndromology*. 2017;8(1):4-23.
34. Gobba F, Bargellini A, Scaringi M, Bravo G, Borella P. Extremely low frequency-magnetic fields (ELF-EMF) occupational exposure and natural killer activity in peripheral blood lymphocytes. *Science of the total environment*. 2009;407(3):1218-23.
35. Ahlbom A, Day N, Feychting M, Roman E, Skinner J, Dockerty J, et al. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *British journal of cancer*. 2000;83(5):692-8.
36. Wünsch-Filho V, Pelissari DM, Barbieri FE, Sant'Anna L, de Oliveira CT, de Mata JF, et al. Exposure to magnetic fields and childhood acute lymphocytic leukemia in Sao Paulo, Brazil. *Cancer Epidemiology*. 2011;35(6):534-9.
37. Söderberg KC, Hagmar L, Schwartzbaum J, Feychting M. Allergic conditions and risk of hematological malignancies in adults: a cohort study. *BMC Public Health*. 2004;4:1-6.
38. Kinlen L. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Journal of the Royal Society of Health*. 1996;116(6):393-9.
39. Sehgal S, Mujtaba S, Gupta D, Aggarwal R, Marwaha R. High incidence of Epstein Barr virus infection in childhood acute lymphocytic leukemia: A preliminary study. *Indian journal of pathology and microbiology*. 2010;53(1):63-7.

40. Loutfy SA, Abo-Shadi MA, Fawzy M, El-Wakil M, Metwally SA, Moneer MM, et al. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections and their clinical relevance in Egyptian leukemic pediatric patients. *Virology journal*. 2017;14:1-11.
41. Geriniere L, Bastion Y, Dumontet C, Salles G, Espinouse D, Coiffier B. Heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in HIV-seropositive patients. *Annals of oncology*. 1994;5(5):437-40.
42. Gill KZ, Hussein S, Jia Y, Murty VV, Bhagat G, Alobeid B. T lymphoblastic leukemia/lymphoma and human immunodeficiency virus infection. *Journal of Hematopathology*. 2011;4:233-5.
43. Morales-Sánchez A, Fuentes-Pananá EM. Infectious etiology of childhood acute lymphoblastic leukemia, hypotheses and evidence. *Clinical Epidemiology of Acute Lymphoblastic Leukemia—From the Molecules to the Clinic*. 2013:19-39.
44. Chokkalingam AP, Buffler PA. Genetic susceptibility to childhood leukaemia. *Radiation protection dosimetry*. 2008;132(2):119-29.
45. Collins-Underwood JR, Mullighan CG. Genetic alterations targeting lymphoid development in acute lymphoblastic leukemia. *Current Topics in Developmental Biology*. 94: Elsevier; 2011. p. 171-96.
46. Kotnis A, Sarin R, Mulherkar R. Genotype, phenotype and cancer: role of low penetrance genes and environment in tumour susceptibility. *Journal of biosciences*. 2005;30(1):93-102.
47. Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, Miller CB, Coustan-Smith E, Dalton JD, et al. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*. 2007;446(7137):758-64.
48. Dorantes-Acosta E, Zapata-Tarrés M, Miranda-Lora A, Medina-Sansón A, Reyes-López A, Peña del Castillo H, et al. Comparación de las características clínicas al diagnóstico de niños con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular, con respecto al desenlace. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2012;69(3):190-6.
49. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias French-American-British (FAB) co-operative group. *British journal of haematology*. 1976;33(4):451-8.
50. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Annals of Oncology*. 1999;10(12):1419-32.
51. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2009;114(5):937-51.
52. Sidhu J, Gogoi MP, Krishnan S, Saha V. Relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Indian Journal of Pediatrics*. 2024;91(2):158-67.
53. Jaime-Pérez JC. The problem of the relapses in children with acute lymphoblastic leukemia. *Revista de Hematología*. 2017;18(1):1-3.
54. Pui C-H, Sandlund JT, Pei D, Campana D, Rivera GK, Ribeiro RC, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIIB at St Jude Children's Research Hospital. *Blood*. 2004;104(9):2690-6.
55. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020;105(11):2524.
56. Pui C-H, Pei D, Sandlund J, Ribeiro R, Rubnitz J, Raimondi S, et al. Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2010;24(2):371-82.

57. Chang JHC, Poppe MM, Hua CH, Marcus KJ, Esiashvili N. Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2021;68:e28371.
58. Ching-Hon Pui JTS. Total therapy study XV for newly diagnosed patients with acute lymphoblastic leukemia. St Jude Children's Research Hospital November, 2000;Rev 3.2.
59. Möricke A, Zimmermann M, Valsecchi MG, Stanulla M, Biondi A, Mann G, et al. Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2016;127(17):2101-12.
60. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*. 2018;391(10125):1023-75.
61. Ness KK, Armenian SH, Kadan-Lottick N, Gurney JG. Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: general overview and implications for long-term cardiac health. *Expert review of hematology*. 2011;4(2):185-97.
62. Pombo M, Castro-Feijóo L, Cabanas Rodríguez P. El niño de talla baja. *Protoc diagn ter pediátr*. 2011;1:236-54.
63. Vásquez-Garibay EM, Romero-Velarde E. Esquemas de alimentación saludable en niños durante sus diferentes etapas de la vida: Parte II. Preescolares, escolares y adolescentes. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2008;65(6):605-15.
64. Saintila J, Villacís JE. Estado nutricional antropométrico, nivel socioeconómico y rendimiento académico en niños escolares de 6 a 12 años. *Nutr clín diet hosp*. 2020;40(1):74-81.
65. Weisstaub SG. Evaluación antropométrica del estado nutricional en pediatría. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*. 2003;42(2):144-7.
66. Guerra Cabrera C, Cabrera Romero A, Santana Carballosa I, González Hermida A, Almaguer Sabina P, Urra Coba T. Manejo práctico del sobrepeso y la obesidad en la infancia: ¿Una nueva batalla? *Medisur*. 2009;7(1):61-9.
67. Puska P, Nishida C, Porter D, Organization WH. Obesity and overweight. *World Health Organization*. 2003:1-2.
68. Benjumea MV, Jorge Bacallao G, Dussán C. Concordancia del índice peso para la talla con el índice de masa corporal. *Revista Cubana de Salud Pública*. 2002;28(2):76-99.
69. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli A, Goulding A, Goran MI, Dietz WH. Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *The American journal of clinical nutrition*. 2002;75(6):978-85.
70. Katzmarzyk P, Shen W, Baxter-Jones A, Bell JD, Butte N, Demerath E, et al. Adiposity in children and adolescents: correlates and clinical consequences of fat stored in specific body depots. *Pediatric obesity*. 2012;7(5):e42-e61.
71. González Ayala AE. Correlación entre la circunferencia de la cintura y la grasa visceral, efecto de la complexión ósea y el género, en población escolar: Universidad Autónoma de Nuevo León; 2015.
72. Bonthuis M, Jager KJ, Abu-Hanna A, Verrina E, Schaefer F, van Stralen KJ. Application of body mass index according to height-age in short and tall children. *PLoS One*. 2013;8(8):e72068.
73. Organization WH. WHO child growth standards: training course on child growth assessment. 2008.
74. Nuñez I. Evaluación nutricional en niños: parámetros antropométricos. 2010.
75. (WHO) WHO. Obesity and overweight. WHO. March 2024.

76. Campos I, Cuevas L, González C, Hernández B, Shamah T, González T, et al. La obesidad en México. Estado de la política pública y recomendaciones para su prevención y control. 2018.
77. Shamah-Levy T, Gaona-Pineda EB, Cuevas-Nasu L, Morales-Ruan C, Valenzuela-Bravo DG, Humaran IM-G, et al. Prevalencias de sobrepeso y obesidad en población escolar y adolescente de México. Ensanut Continua 2020-2022. salud pública de méxico. 2023;65:s218-s24.
78. Barquera S, Campirano F, Bonvecchio A, Hernández-Barrera L, Rivera JA, Popkin BM. Caloric beverage consumption patterns in Mexican children. Nutrition journal. 2010;9:1-10.
79. Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G, Baur LA. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. The lancet Diabetes & endocrinology. 2022;10(5):351-65.
80. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. Clinical science. 2016;130(12):943-86.
81. Felix JF, Bradfield JP, Monnereau C, Van Der Valk RJ, Stergiakouli E, Chesi A, et al. Genome-wide association analysis identifies three new susceptibility loci for childhood body mass index. Human molecular genetics. 2016;25(2):389-403.
82. Abadi A, Peralta-Romero J, Suarez F, Gomez-Zamudio J, Burguete-Garcia AI, Cruz M, et al. Assessing the effects of 35 European-derived BMI-associated SNPs in Mexican children. Obesity. 2016;24(9):1989-95.
83. García-Solís P, Reyes-Bastidas M, Flores K, García OP, Rosado JL, Méndez-Villa L, et al. Fat mass obesity-associated (FTO)(rs9939609) and melanocortin 4 receptor (MC4R)(rs17782313) SNP are positively associated with obesity and blood pressure in Mexican school-aged children. British journal of nutrition. 2016;116(10):1834-40.
84. Aradillas-García C, Cruz M, Pérez-Luque E, Garay-Sevilla ME, Malacara JM, Aduna R, et al. Obesity is associated with the Arg389Gly ADRB1 but not with the Trp64Arg ADRB3 polymorphism in children from San Luis Potosí and León, México. Journal of biomedical research. 2017;31(1):40.
85. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. Nature genetics. 2009;41(1):25-34.
86. Veiga L, Silva-Nunes J, Melao A, Oliveira A, Duarte L, Brito M. Q192R polymorphism of the paraoxonase-1 gene as a risk factor for obesity in Portuguese women. European journal of endocrinology. 2011;164(2):213-8.
87. Alegría-Torres JA, García-Domínguez ML, Cruz M, Aradillas-García C. Q192R polymorphism of paraoxonase 1 gene associated with insulin resistance in Mexican children. Archives of Medical Research. 2015;46(1):78-83.
88. Baidal JAW, Locks LM, Cheng ER, Blake-Lamb TL, Perkins ME, Taveras EM. Risk factors for childhood obesity in the first 1,000 days: a systematic review. American journal of preventive medicine. 2016;50(6):761-79.
89. Mahrshahi S, Baur LA. What exposures in early life are risk factors for childhood obesity? Journal of paediatrics and child health. 2018;54(12):1294-8.
90. Rayfield S, Plugge E. Systematic review and meta-analysis of the association between maternal smoking in pregnancy and childhood overweight and obesity. J Epidemiol Community Health. 2017;71(2):162-73.
91. Vrijheid M, Fossati S, Maitre L, Márquez S, Roumeliotaki T, Agier L, et al. Early-life environmental exposures and childhood obesity: an exposome-wide approach. Environmental health perspectives. 2020;128(6):067009.
92. English LK, Obbagy JE, Wong YP, Butte NF, Dewey KG, Fox MK, et al. Timing of introduction of complementary foods and beverages and growth, size, and body

- composition: a systematic review. *The American journal of clinical nutrition*. 2019;109:935S-55S.
93. Spill MK, Callahan EH, Shapiro MJ, Spahn JM, Wong YP, Benjamin-Neelon SE, et al. Caregiver feeding practices and child weight outcomes: a systematic review. *The American journal of clinical nutrition*. 2019;109:990S-1002S.
 94. Lutter CK, Grummer-Strawn L, Rogers L. Complementary feeding of infants and young children 6 to 23 months of age. *Nutrition Reviews*. 2021;79(8):825-46.
 95. Rivera-Dommarco J, Colchero M, Fuentes M, González de Cosío T, Aguilar Salinas C, Hernández Licona G, et al. Postura. Recomendaciones para una política de estado para la prevención y control de la obesidad en México en el periodo 2018–2024. *La obesidad en México Estado de la política pública y recomendaciones para su prevención y control* Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública. 2018:15-30.
 96. Sáyago-Ayerdi SG, Tovar J, Zamora-Gasga VM, Bello-Pérez LA. Starch digestibility and predicted glycaemic index (p GI) in starchy foods consumed in Mexico. *Starch-Stärke*. 2014;66(1-2):91-101.
 97. Galvan-Portillo M, Sánchez E, Cárdenas-Cárdenas LM, Karam R, Claudio L, Cruz M, et al. Dietary patterns in Mexican children and adolescents: Characterization and relation with socioeconomic and home environment factors. *Appetite*. 2018;121:275-84.
 98. Vilchis-Gil J, Galván-Portillo M, Klünder-Klünder M, Cruz M, Flores-Huerta S. Food habits, physical activities and sedentary lifestyles of eutrophic and obese school children: a case–control study. *BMC public health*. 2015;15:1-8.
 99. Mikkilä V, Räsänen L, Raitakari OT, Pietinen P, Viikari J. Longitudinal changes in diet from childhood into adulthood with respect to risk of cardiovascular diseases: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *European journal of clinical nutrition*. 2004;58(7):1038-45.
 100. Hernández-Pérez M, León-Robles M, López-Romo H, Rodríguez-Martínez M, Peza-Campos S, Meléndez G. Percepciones de escolares de 6–12 años y sus padres en relación con los factores que provocan obesidad. *Factores asociados con sobrepeso y obesidad en el ambiente escolar México: Fundación Mexicana para la Salud, Ed Médica Panamericana*. 2008:91-128.
 101. Morales-Ruán MdC, Hernández-Prado B, Gómez-Acosta LM, Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L. Obesity, overweight, screen time and physical activity in Mexican adolescents. *Salud pública de México*. 2009;51:S613-S20.
 102. Hills AP, Andersen LB, Byrne NM. Physical activity and obesity in children. *British journal of sports medicine*. 2011;45(11):866-70.
 103. Robinson TN, Banda JA, Hale L, Lu AS, Fleming-Milici F, Calvert SL, et al. Screen media exposure and obesity in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(Supplement_2):S97-S101.
 104. Fang K, Mu M, Liu K, He Y. Screen time and childhood overweight/obesity: A systematic review and meta-analysis. *Child: care, health and development*. 2019;45(5):744-53.
 105. Natividad JM, Verdu EF. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications. *Pharmacological research*. 2013;69(1):42-51.
 106. Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, Gordon JL. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell host & microbe*. 2008;3(4):213-23.
 107. Riva A, Borgo F, Lassandro C, Verduci E, Morace G, Borghi E, et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environmental microbiology*. 2017;19(1):95-105.
 108. López-Contreras B, Morán-Ramos S, Villarruel-Vázquez R, Macías-Kauffer L, Villamil-Ramírez H, León-Mimila P, et al. Composition of gut microbiota in obese and

normal-weight Mexican school-age children and its association with metabolic traits. *Pediatric obesity*. 2018;13(6):381-8.

109. Murugesan S, Ulloa-Martínez M, Martínez-Rojano H, Galván-Rodríguez F, Miranda-Brito C, Romano M, et al. Study of the diversity and short-chain fatty acids production by the bacterial community in overweight and obese Mexican children. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2015;34:1337-46.

110. Rasmussen SH, Shrestha S, Bjerregaard LG, Ängquist LH, Baker JL, Jess T, et al. Antibiotic exposure in early life and childhood overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20(6):1508-14.

111. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, Sonbol MB, Altayar O, Undavalli C, et al. Drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(2):363-70.

112. Dongen-Melman V, Hokken-Koelega A, Hählen K, De Groot A, Tromp C, Egeler R. Obesity after successful treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatric research*. 1995;38(1):86-90.

113. Esbenschade AJ, Simmons JH, Koyama T, Koehler E, Whitlock JA, Friedman DL. Body mass index and blood pressure changes over the course of treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2011;56(3):372-8.

114. Zhang FF, Rodday AM, Kelly MJ, Must A, MacPherson C, Roberts SB, et al. Predictors of being overweight or obese in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatric blood & cancer*. 2014;61(7):1263-9.

115. Kartal İ, Alaçam A, Dağdemir A, Kara C, Dinçer OS, Albayrak C, et al. Frequency of obesity and metabolic syndrome in childhood leukemia and lymphoma survivors. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2022;14(1):1-10.

116. Cisneros-Caicedo AJ, Urdánigo-Cedeño JJ, Solórzano-Arteaga YL. Leucemia Linfoblástica Aguda y su relación en el estado nutricional en niños de 5 a 10 años. *Domino de las Ciencias*. 2021;7(3):1201-17.

117. Zhang FF, Kelly M, Du M, Welch JJ, Santacruz N, Rhoades J, et al. Early lifestyle intervention for obesity prevention in pediatric survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Nutrients*. 2019;11(11):2631.

118. Zhang FF, Parsons SK. Obesity in childhood cancer survivors: call for early weight management. *Advances in Nutrition*. 2015;6(5):611-9.

119. Gale S, Wilson JC, Chia J, Trinh H, Tuckwell K, Collinson N, et al. Risk associated with cumulative oral glucocorticoid use in patients with giant cell arteritis in real-world databases from the USA and UK. *Rheumatology and therapy*. 2018;5:327-40.

120. Ramírez-Villafañá M, Muñoz-Rocha AD, Torres-Zaragoza Y, Mendoza-Vázquez G, Díaz-Rizo V, Hernández-Cuervo P, et al. Asociación entre la dosis acumulada de corticosteroides y el porcentaje de masa y grasa corporal en los pacientes con artritis reumatoide. *El Residente*. 2013;8(2):63-9.

121. Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart*. 2008;94(4):525-33.

122. Bhatia S. Cancer survivorship—pediatric issues. *ASH Education Program Book*. 2005;2005(1):507-15.

123. de Armas S, Huertas-Ayala C, Chan RY, Chi YY, Huh WW, Termuhlen A, et al. Survival of pediatric Hodgkin lymphoma patients treated with doxorubicin, bleomycin, vincristine, etoposide, prednisone, and cyclophosphamide (ABVE-PC) versus doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) at a single institution. *Pediatric blood & cancer*. 2022;69(5):e29601.

124. Rodríguez-González M, Espinosa-Rosales F. Uso de glucocorticoides sistémicos en Pediatría: generalidades. *Acta pediátrica de México*. 2016;37(6):349-54.

125. Montero-Pastor N, Sánchez-Costa JT, Guerra-Rodríguez M, Sánchez-Alonso F, Moriano C, Loricera J, et al. Development of a web tool to calculate the cumulative dose of glucocorticoids. *Reumatología Clínica*. 2023;19(1):1-5.
126. Klünder-Klünder M, Miranda-Lora AL, Dorantes-Acosta E, Zapata-Tarrés M, Carranco-Hernández T, Escamilla-Núñez A, et al. Frecuencia de abandono del tratamiento en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2012;69(3):226-32.
127. Organization WH. Developing sexual health programmes: A framework for action. World Health Organization, 2010.
128. Estadística IVd. Edad cumplida.

11. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos demográficos y diagnóstico nutricional.

[illegible]

Anexo 2. Hoja de recolección de dosis ponderales en la fase de inducción a la remisión. DP = Dosis ponderal, DA = Dosis acumulada.

[illegible]

Anexo 3. Operacionalización de variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición de la variable	Dimensión de la variable	Indicadores o definición operacional	Instrumento de medición
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres (127).	Cualitativa	Nominal	Hombre	Paciente que presenta características fenotípicas correspondientes al sexo masculino (127).	Se obtendrá el dato del historial clínico del paciente.
				Mujer	Paciente que presenta características fenotípicas correspondientes al sexo femenino (127).	
Grupo etario al inicio de la quimioterapia	Tiempo transcurrido medido en años y meses a partir del nacimiento hasta la ocurrencia de un evento (128).	Cuantitativa Continua	Nominal	Preescolares (2 años - 5 años)	Diferencia en años entre la fecha de nacimiento y la fecha de la nota de inicio de la quimioterapia (128).	Se obtendrá el dato de la nota médica de oncología en la cual se confirma el diagnóstico de LLA.
				Escolares (6 años - 11 años)		
				Adolescentes (12 años - 18 años)		
Grupo de riesgo de recaída	Clasificación del riesgo de recaída de acuerdo con los factores de riesgo que presente el paciente (54).	Cualitativa	Ordinal	Bajo riesgo	Pacientes entre 1 a 9 años de edad, recuento de leucocitos al diagnóstico menor a $50 \times 10^9/L$, índice de DNA de 1.16 o más, que no presentaron estadio CNS-3, infiltración testicular, inmunofenotipo LLA-T, inmunofenotipo LLA-B asociado a translocaciones t(9;22), t(4;11) y t(1;19) ni rearrreglos del gen <i>MLL</i> , haploidía, y si después de los 19 días posteriores al inicio de la inducción a la remisión no presentó más del 5% de linfoblastos en el aspirado de médula ósea (54).	Se obtendrá el dato de la nota médica de oncología al final de la inducción a la remisión en la cual se documenta la clasificación de riesgo.

				Alto riesgo	Pacientes menores de 1 año o mayores de 9 años, con recuento de leucocitos al diagnóstico mayor a $50 \times 10^9/L$, índice de DNA menor de 1.16, con estadio CNS-3, infiltración testicular, inmunofenotipo LLA-T, inmunofenotipo LLA-B asociado a translocaciones t(9;22), t(4;11) y t(1;19) o rearrreglos del gen <i>MLL</i> , y si después de los 19 días posteriores al inicio de la inducción a la remisión presentaron más del 5% de linfoblastos en el aspirado de médula ósea (54).	
Fase de tratamiento	Fase del tratamiento de quimioterapia de acuerdo con el protocolo St Jude Total XIIIB (54).	Cualitativa Politémica	Nominal	Inducción a la remisión	Primera fase del tratamiento con una duración de 6 semanas (54).	Se obtendrá el dato de la nota de oncología que documenta el inicio de la fase de quimioterapia y la nota de finalización de la fase de la quimioterapia correspondiente.
				Consolidación (intensificación)	Segunda fase del tratamiento con una duración de 8 semanas (54).	
				Mantenimiento	Tercera fase del tratamiento con una duración de 120 semanas (54).	
Índice de masa corporal	Indicador de la relación entre el peso y la altura del individuo (69).	Cuantitativa	Ordinal / Intervalo de clase	-1 a +2	Desviaciones estándar de acuerdo con el puntaje Z para el IMC con base en las curvas de crecimiento de la CDC (69).	Se obtendrá el dato del peso y talla registrados en las notas de oncología que documentan la consulta de primera vez, el final de cada fase de la quimioterapia y la nota al término de la quimioterapia.
Estado nutricional	Medición de las dimensiones y composición global del cuerpo (74).	Cualitativa Politémica	Ordinal	Eutrófico	IMC entre el puntaje Z -1 a +1 para la edad y sexo (74).	Se obtendrá el dato a partir del IMC calculado en las notas de oncología percentilado en el programa PediTools.
				Sobrepeso	IMC entre el puntaje Z +1 a +2 para la edad y sexo (74).	
				Obesidad	IMC con puntaje Z >+2 para la edad y sexo (74).	

Anexo 4. Dictamen de aprobación del comité de ética



Dependencia: **HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE**
Depto.: Dirección de División Médica
Sección: Dirección de Unidad de Enseñanza e Investigación
Oficio Núm.: HNM/DDM/DUEI/070/2024

Emiliano Zapata, Morelos a 13 de febrero del 2024

ASUNTO: DICTAMEN DE APROBACIÓN
CLAVE: HNMJRRG260923

DRA. JESSICA RAQUEL RODRÍGUEZ GIL
HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE
P R E S E N T E

En respuesta al sometimiento de su protocolo titulado:

“Análisis del desarrollo de sobrepeso y obesidad en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda.”

Evaluable el día 24 de enero del 2024, me permito informar a usted que los integrantes del Comité de Ética en Investigación (CEI) acordaron otorgarle el dictamen de:

Aprobado

El CEI le recuerda que deberá enviar un reporte de actividades y avances del proyecto cada 6 meses y que cualquier modificación al protocolo deberá informarse a este comité. Sin más por el momento reciba un cordial saludo y le reiteramos que para dudas o aclaraciones puede comunicarse al correo hnm.cei@gmail.com

ATENTAMENTE

DRA. BEATRIZ ADRIANA LLAMAS GUILLEN
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE





Cuernavaca, Morelos a 17 de Septiembre del 2024.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“ANÁLISIS DEL DESARROLLO DE SOBREPESO Y OBESIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Medica me proporciono la alumna Jessica Raquel Rodríguez Gil. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

DCS. José Iván Martínez Rivera





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

JOSE IVAN MARTINEZ RIVERA | Fecha:2024-11-04 07:54:33 | FIRMANTE

DU+irxcWyChrYbnRumBZ/fY5syeM26hlY9k0hJLLzAyRSpTgy+JZf0J7HI4VAG93q6WNdQ7CDpGHRUgOJ6Nfkv6BXRoDVoE/lo2a5slPthGWZWOU86yZguLmp4RuKp5tNa1yiqR
P1Tb5FoKMgQryDrGE9y0IbD+W/70Mn1jexpd/bPDMS/i5oYOaHaAUxYhHF/1pSzTtr1o17bX4foxr9000swTbMOhDQl+aMezRkARCsgd8mQhf7do8RZpNR6UQKxzphi9+ZUiMpxJ
h/LGaD3+v73VUXbO2BAE/LZjfFRZZZ+lyOIs2JLVSFCKDhDy22OEVWot+rNvTY9Y+9fCEQQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



h09Ua4Rj5

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/iy2v6ijB34FAZ1cyXwgGxotQZLdjceAK>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



Cuernavaca, Morelos a 05 de Noviembre del 2024.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“ANÁLISIS DEL DESARROLLO DE SOBREPESO Y OBESIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Medica me proporciono la alumna Jessica Raquel Rodríguez Gil. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dra. Gabriela Rosas Salgado





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

GABRIELA ROSAS SALGADO | Fecha: 2024-11-05 15:27:05 | FIRMANTE

R1bHxmDFbHnQQRDG3cbGDaOPjCI9BFZMt6pM28TSLuMRjcb7yMI7ZaQv17g3RLpibz2TB2AjQ5MNzglihArvj/qGgshCB5nKHx1d+G8lclsOfHCilb0kj71/MBONUxbtxUitZqDcKftV4C6ASycHwAu81gbkHGoMnuYxyvCrA+qBov5OnqAhpqILPE5mSbPa2RBUKgyZ82ZZuHcDtWDjKBG2bn528QgKHN91FR1zybTopPHI0NZgU8fbfXcNVPk7xVVr234BqkZrddKUqjMnH19m43/193b8rcYdm8X9JSEwR9fYQevqUud6vgBISit/UNT7A5aQy1U4L7J/QJIA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[LRVebQ5NE](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/gQNiP1YC5RTL23ccOTvumCfWwhv0I5tO>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



Cuernavaca, Morelos a 20 de Septiembre del 2024.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“ANÁLISIS DEL DESARROLLO DE SOBREPESO Y OBESIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Medica me proporciono la alumna Jessica Raquel Rodríguez Gil. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dra. Gabriela Castañeda Corral





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

GABRIELA CASTAÑEDA CORRAL | Fecha:2024-09-20 15:50:11 | FIRMANTE

K0ystJGHFeDarZdU8ylpeDRNqSK6OdFLiU+bzMNHXIL/Xy/wWfPH2Mf8xp2Gv+0OCcfTAd9hehCd4PAjR3YyX90z5Jd/NtRUvTDr4ChwoFCUb//f/PsMgUZMnV6KymhOZkPhtFYGRyVlloLpYR96Qs+dEQLJZGxv0tSvlwz4/sDvlC2YZ6xiEvZ5ewbCDE2sv4pSUqHX9lGIC9nH39g3GUnfYVRM7LUw++FeYP/qMpLaaFYejeTJKG6KY2S3p0esH4t06H9RdjXF217sEqXlysE1/r1SyDOUSPgE+3jDORqGYf0eu96snmop0U5c7ohqrMPP9QfllRGw30pYCKMeQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



uVUtZ2iOj

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/sVFo4gTJgYrCYGK9GOaSPS8TkB7a5udW>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



Cuernavaca, Morelos a 23 de Septiembre del 2024.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“ANÁLISIS DEL DESARROLLO DE SOBREPESO Y OBESIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Medica me proporciono la alumna Jessica Raquel Rodríguez Gil. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dra. Nadia Graciela Menéndez Auld





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

NADIA GRACIELA MENÉNDEZ AULD | Fecha: 2025-01-04 15:46:34 | FIRMANTE

hY2ZzdDUXzZWw7MTKpcjLssPYEgY3v2D6DKyShhNNxCnkH1A37njN6WnaCkAxfi0qrpLBkF4HG0UeUiUfiM8M0tkWPV5z1kPrC69PUzeijt4GDUQw9LaPXR6P54OK3Cf+/6F4xfNvJQsobWJegOTPbii5XZJY0A+oyAeZPTdfar72jkBGHsmi336mrHETWmKaL+B12n92xOK+XiBGzG9ee7Tl8a18laPBzDnDHXjHbzvz8v4Z9V/8oGQzT9joa1liTyDv8P6G47zxNvqcKzIkl7yRWgg7bKBy72gVyMiPhiAkID+cFOltdmVvt567Mmtl9XXsfAl8tSFG5NUlbVLw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



T0VJnFSiP

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/BnY0dRJF96asqQdfFibAuF6rlq5WXMWP>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029



Cuernavaca, Morelos a 03 de Octubre del 2024.

Dr. Lorenzo Díaz Carrillo
Director de la Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. Díaz, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“ANÁLISIS DEL DESARROLLO DE SOBREPESO Y OBESIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Medica me proporciono la alumna Jessica Raquel Rodríguez Gil. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dra. Ana Lilia García Armendáriz





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

ANA LILIA GARCÍA ARMENDARIZ | Fecha:2024-12-16 12:28:32 | FIRMANTE

O3jO/Sn3yPNC8XoKULpV77i4YNajArUJyJthtYwKdayDqTT6/A7wzJPxG2YSz6ljtVOCeCCsk9bD+kPTWv1qQFwQMzuy8m/ccnrzllWQcl3W1n6k/8FCwZyVZBfcYa7BH639SnkHcYxhVsV1nCR3KPkaAIYg+/IHdC5xAG1Qdy3JpaqwE46UryxdaJ6SATvVeiUOf4tbuUOmEQqWTMGpetMsqM2K+Gznl9XzePLNDjBA3Sg6FYFZAod4Ei8lr8Xs4kKc7pO2272w/MsfQDdur3kn0HQaKU4GyVt5tLC1z3vv2OZfzXfLJT1FphCI0UAbuRYH3PbcEUw+TCse+XSJwg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



FHN1rxs2l

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/btQGGYSso8GGxJvtcQpQXrAM0KX7OPA9>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029