

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey
Campus Monterrey
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud



**TECNOLOGICO
DE MONTERREY®**

“Cáncer en niños y adolescentes: Educación sobre cáncer en Pediatría y desarrollo de biomarcadores de toxicidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y obesidad”

Tesis presentada por

Leslie Valeria Uribe Ortiz

sometida a la

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
como un requisito parcial para obtener el grado académico de

Doctora
en
Ciencias Clínicas

Monterrey, Nuevo León, a 28 de mayo de 2022.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Yo, Leslie Valeria Uribe Ortiz, declaro que esta disertación titulada, “Cáncer en niños y adolescentes: Educación sobre cáncer en Pediatría y desarrollo de biomarcadores de toxicidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y obesidad”, y el trabajo que se presenta en ella, es de mi autoría, y confirmo que:

- Realicé este trabajo en su totalidad durante mi candidatura al grado de doctora en esta universidad.
- He dado crédito a cualquier parte de esta disertación que haya sido previamente sometida para obtener un grado académico o cualquier otro tipo de titulación en esta o cualquier otra universidad.
- He dado crédito a cualquier trabajo previamente publicado que se haya consultado en esta disertación.
- He citado el trabajo consultado de otros autores, y la fuente de donde los obtuve.
- He dado crédito a todas las fuentes de ayuda utilizadas.
- He dado crédito a las contribuciones de mis coautores, cuando los resultados corresponden a un trabajo colaborativo.
- Esta disertación es enteramente mía, con excepción de las citas indicadas.

Leslie Valeria Uribe Ortiz

Monterrey, Nuevo León, a 28 de junio de 2022

*A Dios, mi esposo, mis padres, mis hermanas, mis mentores, mis pacientes y a sus padres,
que siempre han estado a mi lado y depositado su confianza en mí.*

Cáncer en niños y adolescentes: Educación sobre cáncer en Pediatría y desarrollo de biomarcadores de toxicidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y obesidad.

Agradecimientos

Este proyecto comenzó como un deseo por conocer a mayor profundidad el comportamiento inflamatorio en una población triplemente vulnerable en nuestra sociedad: 1) niños, 2) con leucemia y 3) obesidad. Sin embargo, con los cambios que hemos tenido en los últimos 2 años debido a la contingencia por Covid-19 nos vimos obligados, tal como le sucede al cuerpo humano, a adaptarnos y seguir avanzando, modificando con esto el plan inicial y estudiando estrategias sobre educación de cáncer en Pediatría. Esperamos con esto aportar a la sociedad mexicana y, sobre todo, a nuestros pacientes y sus padres, un poco más de conocimiento acerca de esta antigua enfermedad que, como bien menciona el Dr. Siddharta Mukherjee en su libro “El Emperador de todos los Males: Una Biografía del Cáncer”: “... la búsqueda [no tarda] en convertirse en un viaje más grande de exploración que [nos lleva] a las profundidades no sólo de la ciencia y la medicina, sino de la cultura, la historia, la literatura y la política, al pasado del cáncer y a su futuro”.

Agradezco primeramente a Dios, que en cada momento de mi vida me ha bendecido, acompañado y guiado mis pasos, y me ha permitido estar en los lugares exactos en los momentos precisos para intentar siempre hacer una diferencia en este mundo.

Agradezco a mis padres, José Alonso Uribe y Ludivina Ortiz, y a mis hermanas, Ludivina y Lilian, de quienes he recibido su amor y apoyo incondicionales en todo momento y de quienes es todo un honor ser hija y hermana. Gracias mami y papi por siempre creer en mí, por enseñarme a ser hija de Dios, por educarme en la rectitud de carácter y en la integridad de la fe, por enseñarme que como mujer puedo lograr siempre mis sueños, y por ser el vivo ejemplo de que el trabajo diario tarde o temprano rinde frutos. No me canso de agradecerle a Dios tenerlos en mi vida, y sé que no me alcanzará el tiempo para pagarles tanto amor, entrega y sacrificio.

A mi familia política, mis suegros (Sr. Héctor Ortiz y Sra. María Dolores Cárdenas), mis cuñados (Alma, Enrique, María Dolores y Fernando), y mis sobrinos (Fernando, María, Ángela y Sara) que, a pesar de la distancia, siempre están cerca de mí brindándome su amor y apoyo incondicionales.

A mis grandes maestras y mentoras, la Dra. Julieta Rodríguez, la Dra. Fabiola Castorena, la Dra. Marta Zapata, la Dra. Liliana Velasco, y la Dra. Rocío Cárdenas, quienes han depositado su confianza en mí y han sido en todo momento fuente de inspiración, conocimiento y sabiduría. Gracias por guiarme e impulsarme en estos últimos años, por brindarme su invaluable amistad, por fomentar mi gusto por la investigación y por enseñarme que es posible ser mujer, clínica, científica y madre.

A mi familia en Oncología Pediátrica, el Dr. Francisco Rivera Ortegón, la Dra. Claudia Madrigal, el Dr. Edgar Aguillén, el Dr. José León, la Dra. Rocío Buenrostro, la Dra. Clarissa Aguilar, la Dra. Gabriela Cardoso, la Dra. Haydeé Salazar, la Dra. Andrea Huerta, la Dra. Alejandra Pérez, el Dr. Jorge Bermúdez, el Dr. Mario Acuña, y la Lic. Alda García, quienes me han enseñado que, además de compartir una vocación y amor por tratar a los niños con cáncer y acompañar a las familias, se puede encontrar a grandes amigos en este camino. A cada uno, muchas gracias.

A mis profesores, colegas y amigos en este camino, el Dr. Gabriel Vargas, el Dr. José Antonio Lozano, la Dra. Gabriela Guzmán, la Dra. Gabriela González, la Dra. Karla Chávez, la Dra. Sandra Cárdenas, la Dra. Sara Ortega, el Dr. Óscar Tamez, el Dr. Daniel Mendoza, el Dr. Francisco Lozano

Lee, el Dr. Manuel Pérez, el Dr. Óscar Valencia, y el Dr. Felícitos Leal, quienes han sido pieza fundamental en mi formación como doctora, pediatra, oncóloga pediatra e investigadora, y a quienes les estaré eternamente agradecida.

A todos los residentes, pasantes de Servicio Social y estudiantes que estuvieron presentes durante la realización de mi doctorado, especialmente a la Dra. Bárbara Garza, la Dra. Katheryne Madrazo, la Dra. Ana Cecilia Vázquez, la Dra. Anid Cortés, la Dra. Julieta Alanís, la Dra. Lupita García, la Dra. Maricamen Díaz, la Dra. Laura Sifuentes, la Dra. Carolina Calvillo, la Dra. Andrea Gutiérrez, la Dra. Grecia Turrubiates, la Dra. Cecilia Enríquez, el Dr. Ricardo Linares, el Dr. Sergio Franco, y el Dr. Juan Farías, quienes, además de participar en los proyectos, han sido un apoyo incondicional.

A mis amigos y hermanos, Alejandro Márquez, Yolanda Jaramillo, Emily García, José Miguel Ávila, Juan Bladé, Luis Salgado, Héctor Aguirre, Tere Arizpe, Alfredo Leal, y Marlen Zapata quienes son mi familia escogida, me han brindado incondicionalmente su apoyo en los buenos y malos momentos (la mayoría desde hace 21 años), y me han enseñado a siempre disfrutar cada momento y que las casualidades no existen.

A mis grandes amigos, Erika Alba, Mariano Macías, Giselle Azuara, Monserrat Flores, Julia Martínez, Roberto Hernández, Abelardo Galindo, Carlos Roel, Alejandro Solís Kuri, y Daniela León quienes han sido parte esencial en todo el proceso para llegar a cumplir este gran sueño.

A todos y cada uno de mis pacientes y sus padres, en especial a Goretti, Humberto y Samuel[†] que, por encima de todo, me han enseñado e inspirado a lo largo de estos 7 años, y a quienes agradezco infinitamente haber depositado su confianza en mí y permitirme acompañarlos en este camino cuidando lo más preciado de la vida: un(a) hijo(a). Tengo con ustedes una deuda eterna.

A mi institución y alma mater desde que cursé la preparatoria, el Tecnológico de Monterrey, porque me ha permitido formarme académicamente y como ciudadana, forjando ese compromiso ante las necesidades de la sociedad y los grupos vulnerables, siempre con responsabilidad y rectitud.

Y por último, pero más importante, a mi esposo Héctor Ortiz, con quien he recorrido estos últimos 8 años desde que nos conocimos y los últimos meses como esposos, aprendiendo a amarnos incondicionalmente. Gracias por cuidarme, por acompañarme en cada paso, por alegrarme cada momento, y por asegurarte que cada día lo viva plenamente. Soy y seré siempre tu más grande admiradora. Mi amor, has convertido mis sueños en los tuyos y nunca dudaste que iba a lograrlo. Pronto seremos papás, el mejor título que tendremos en la universidad de la vida y, algún día no muy lejano, le contaremos a nuestros hijos lo que ha sido esta aventura. Nos esperan muchos años llenos de amor, felicidad, salud, éxitos, abundancia, y prosperidad, siempre acompañados de la mano de Dios. Mientras tanto, seguiré dando todo lo mejor de mí para que nuestra familia sea siempre nuestro más preciado refugio. Te amo siempre. Leslie

Cáncer en niños y adolescentes: Educación sobre cáncer en Pediatría y desarrollo de biomarcadores de toxicidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y obesidad

por

Leslie Valeria Uribe Ortiz

Resumen

El cáncer en Pediatría ha sufrido cambios significativos en las últimas 2 décadas, teniendo una mayor incidencia y prevalencia, con una menor supervivencia y mayor mortalidad, y siendo actualmente un problema de salud pública a nivel nacional e internacional. De todos los tipos de cáncer en la población infantil, la leucemia linfoblástica aguda es el más común. A nivel internacional, el tratamiento y pronóstico de esta enfermedad ha tenido un gran avance en las últimas décadas. Sin embargo, a pesar de que en países de altos ingresos se tiene una supervivencia muy elevada, ciertamente en los países de bajos y medianos ingresos, como México, no se ha tenido una mejoría en la tasa de supervivencia en los últimos años, siendo la causa de esto multifactorial, y en donde se incluyen aspectos como el diagnóstico oportuno y el estado nutricional del paciente. Por lo anterior, en el presente estudio evaluamos el conocimiento de padres y cuidadores sobre cáncer en niños y adolescente; analizamos la percepción de Hematólogos y Oncólogos Pediatras en México sobre la evaluación nutricional, la evolución clínica y las estrategias para disminuir la obesidad en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda y obesidad; y continuamos con los proyectos en curso sobre el análisis de si existen diferencias en la cuantificación de marcadores de respuesta inflamatoria en niños y adolescentes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda con y sin obesidad, y su relación con la presencia de eventos de toxicidad durante el tratamiento oncológico; así como el análisis del impacto de la obesidad en la

evolución clínica y pronóstico de niños y adolescentes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. Con los resultados obtenidos hasta el momento se encontró que mientras que los padres y cuidadores tienen cierto conocimiento sobre el cáncer en niños, existen conceptos que deben reforzarse para incrementar el entendimiento de este grupo de enfermedades. En el futuro, el uso de herramientas que ayuden en la educación de un mayor número de padres y cuidadores fortalecerá el conocimiento y la contribución sobre este tema, así como la generación de políticas públicas que apoyen el diagnóstico temprano del cáncer infantil. Además, mientras que los subespecialistas reconocen la importancia de la obesidad en la evolución clínica de los niños con leucemia linfoblástica aguda, continúa existiendo una falta de abordaje del estado nutricional durante el tratamiento del cáncer infantil en algunos centros de México. Por lo anterior, se sugiere la implementación de estrategias para enfrentar este reto por los padres y subespecialistas, considerando que se requiere un esfuerzo multidisciplinario, entrenamiento nutricional, e innovación en la educación, así como la implementación de guías nutricionales, para mejorar y/o mantener el estado nutricional en los niños con cáncer.

Índice

Resumen	7
Índice	9
Índice de tablas	12
Índice de figuras.....	14
1. Lista de abreviaturas.....	15
2. Documentos.....	22
2.1 Preguntas de investigación	23
2.2 Estructura de la tesis.....	23
3. Introducción.....	25
3.1 Cáncer en Pediatría y su diagnóstico oportuno.....	26
3.2 Leucemia linfoblástica aguda en Pediatría.	27
3.3 Obesidad en Pediatría.....	29
3.4 Obesidad en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda.	35
4. Justificación.....	39
5. Objetivos	43
6. Hipótesis.....	45
7. Material y métodos.....	48
8. Sección 1. Conocimiento de padres y cuidadores sobre cáncer en niños y adolescentes.	52
Justificación.....	53
Objetivo.....	53
Hipótesis	53
Conocimiento de Padres y Cuidadores sobre el Cáncer en Niños y Adolescentes: Estudio Observacional sobre la Necesidad de Herramientas de Educación y Promoción de la Salud en Países de Bajos y Medianos Ingresos.....	54
Resumen	54
Antecedentes.....	56
Metodología.....	57
Resultados.....	59
Discusión	61
Conclusiones.....	67
Tablas	67
Figuras.....	73

Proceso de escritura y publicación del artículo	74
9. Sección 2. Percepción de Hematólogos y Oncólogos Pediatras sobre la evaluación nutricional, evolución clínica y estrategias para disminuir la obesidad en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda.	75
Justificación.....	76
Objetivo.....	76
Hipótesis	76
Percepciones de Hematólogos y Oncólogos Pediatras sobre la Obesidad en Niños y Adolescentes con Leucemia Linfoblástica Aguda	77
Resumen	77
Antecedentes	78
Métodos.....	79
Resultados.....	81
Discusión	84
Conclusiones	88
Tablas	89
Figuras.....	95
Proceso de escritura y publicación del artículo	96
10. Sección 3. Proyecto en curso: Cuantificación de marcadores inflamatorios y su relación con eventos de toxicidad durante el tratamiento en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda con y sin obesidad.....	97
Marco teórico.....	98
Planteamiento del problema	115
Justificación.....	116
Pregunta de investigación.....	118
Hipótesis	118
Objetivo general.....	119
Objetivos específicos	119
Diseño del estudio	120
Metodología.....	121
Proceso de escritura y publicación del artículo	192
11. Sección 4. Proyecto en curso: Impacto de la obesidad en la evolución clínica y pronóstico de niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda.	193
Marco teórico.....	194
Justificación.....	200
Planteamiento del problema	201

Objetivo general.....	202
Objetivos específicos	202
Hipótesis	203
Material y métodos.....	203
Proceso de escritura y publicación del artículo	220
12. Conclusiones	221
13. Perspectivas a futuro	224
14. Bibliografía	226
15. Anexos.....	249
16. Currículum vitae	255

Índice de tablas

Tabla 1. Factores de riesgo de recaída de LLA	29
Tabla 2. Características demográficas de padres/cuidadores, sistema de salud y educación de los niños a su cuidado	67
Tabla 3. Respuestas de los encuestados respecto a conocer a un(a) niño(a) con diagnóstico de cáncer, la relación con él(ella), y el conocimiento sobre datos de cáncer infantil	69
Tabla 4. Respuestas de padres/cuidadores sobre los síntomas de cáncer en niños, estrategias de diagnóstico temprano, y exposición a información sobre el tema	71
Tabla 5. Características de los Hematólogos y Oncólogos Pediatras	89
Tabla 6. Resultados reportados por los Hematólogos/Oncólogos Pediatras	90
Tabla 7. Marcadores inflamatorios a determinar en los niños y adolescentes con diagnóstico de LLA	126
Tabla 8. Marcadores antiinflamatorios a determinar en los niños y adolescentes con diagnóstico de LLA.	133
Tabla 9. Factores de crecimiento a determinar en los niños y adolescentes con diagnóstico de LLA	134
Tabla 10. Otros biomarcadores asociados a cáncer a determinar en los niños y adolescentes con diagnóstico de LLA	136
Tabla 11. Tipos y grados de toxicidad a los que se dará seguimiento en los niños y adolescentes con diagnóstico de LLA	137
Tabla 12. Variables dependientes del estudio	141
Tabla 13. Variables independientes del estudio	142
Tabla 14. Definición conceptual y operacional de marcadores inflamatorios a determinar relacionados con leucemia linfoblástica aguda en niños	148

Tabla 15. Definición conceptual y operacional de marcadores inflamatorios a determinar relacionados con obesidad en niños	159
Tabla 16. Definición conceptual y operacional de marcadores inflamatorios a determinar relacionados con cáncer en niños	178
Tabla 17. Tipos y grados de toxicidad a los que se dará seguimiento en los niños y adolescentes con diagnóstico de LLA, de acuerdo con los CTCAE	207
Tabla 18. Variables dependientes del estudio	213
Tabla 19. Variables independientes del estudio	215

Índice de figuras

Figura 1. Percepciones de padres y cuidadores sobre las causas de cáncer en niños	73
Figura 2. Distribución de las respuestas de padres y cuidadores sobre los signos y síntomas de alarma de cáncer en niños	73
Figura 3. Percepciones de padres y cuidadores sobre medidas preventivas para un diagnóstico temprano de cáncer en la infancia	74
Figura 4. Percepciones de Hematólogos y Oncólogos Pediatras asociadas con la evaluación nutricional y las estrategias para reducir la obesidad en niños y adolescentes con LLA	95

1. Lista de abreviaturas

1. Lista de abreviaturas

Las siguientes abreviaturas o términos son utilizados dentro de la tesis:

<u>Abreviatura</u>	<u>Significado</u>
μL	Microlitro
Acrp30	Proteína de 30 kDa del adipocito relacionada con el complemento, por sus siglas en inglés; sinónimo de adiponectina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AHSG	α2-HS glicoproteína, sinónimo de Fetuina A
ALT	Alanino aminotransferasa; también llamada “transaminasa glutámico pirúvica” (TGP)
AMO	Aspirado de médula ósea
APP	Antecedentes personales patológicos
ASP	Proteína estimulante de acilación, por sus siglas en inglés
AST	Aspartato aminotransferasa; también llamada “transaminasa glutámico-oxalacética” (TGO)
BAFF/BLyS	Factor activador de células B / Estimulador de linfocitos B, por sus siglas en inglés
<i>BCR-ABL1</i> gen	Gen de fusión que se forma cuando partes de los cromosomas 9 y 22 se rompen y cambian de posición. El gen <i>ABL</i> del cromosoma 9 se une al <i>BCR</i> del cromosoma 22 para formar el gen de fusión <i>BCR-ABL</i> . El cromosoma 22 alterado que contiene el gen de fusión se llama <i>cromosoma Filadelfia</i> .
BFM	Grupo Alemán Berlín-Frankfurt-Münster, por sus siglas en inglés
BH	Biometría hemática
CCL	Ligando de quimiocina, por sus siglas en inglés

CD	Cúmulo de diferenciación
CDC	Centros para el Control y la Prevención de enfermedades, por sus siglas en inglés
CITES	Centro de Innovación y Transferencia en Salud
CMN	Centro Médico Nacional
COG	Grupo de Oncología Pediátrica, por sus siglas en inglés
CRETI	Corrosivo, reactivo, explosivo, tóxico, inflamable
CSC	Células madre cancerosas, por sus siglas en inglés
CTCAE	Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos, por sus siglas en inglés
CXCL	Subfamilia de quimiocinas
DE	Desviación estándar
DPPIV	Dipeptidil peptidasa IV
DXA	Absorciometría dual de rayos X, por sus siglas en inglés
ECG	Electrocardiograma
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
eHSP72	Proteína de choque térmico 72 extracelular, por sus siglas en inglés
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
EMCS	Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
EMR	Enfermedad mínima residual
ENSANUT MC	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino

ESM	Molécula específica de células endoteliales, por sus siglas en inglés
EUA	Estados Unidos de América
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FGF	Factor de crecimiento de fibroblastos, por sus siglas en inglés
FPGC	Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos
GH	Hormona de crecimiento, por sus siglas en inglés
HGF	Factor de crecimiento de hepatocitos, por sus siglas en inglés
IADN	Índice de ácido desoxirribonucleico
iAMP21	Amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (por sus siglas en inglés)
ICA	Índice cintura-altura
ICAM	Molécula de adhesión intercelular; por sus siglas en inglés
IFN	Interferón
IGF	Factor de crecimiento similar a la insulina, por sus siglas en inglés
IGFBP	Proteína ligadora del factor de crecimiento similar a la insulina, por sus siglas en inglés
IL	Interleucina
IMC	Índice de masa corporal
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
INCMNSZ	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
INP	Instituto Nacional de Pediatría

ITESM	Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey
kDa	Kilodaltons
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LIF	Factor inhibidor de la leucemia, por sus siglas en inglés
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
LMA	Leucemia mieloide aguda
LMICs	Países de bajos y medianos ingresos (por sus siglas en inglés)
MCP	Proteína quimiotáctica de monocitos, por sus siglas en inglés
M-CSF	Factor estimulante de colonias de macrófagos, por sus siglas en inglés
MIF	Factor inhibidor de la migración de macrófagos, por sus siglas en inglés
<i>MLL-AFF1</i>	Gen de fusión que se forma cuando partes de los cromosomas 4 y 11 se rompen y cambian de posición. El gen <i>AFF</i> del cromosoma 4 se une al gen <i>MLL</i> del cromosoma 11 para formar el gen de fusión <i>MLL-AFF</i> .
MMP	Metaloproteinasa
MPO	Mieloperoxidasa
NGAL	Proteína lipocalina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos, por sus siglas en inglés
NHANES	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, por sus siglas en inglés
NOM	Norma Oficial Mexicana
ODS	Objetivos de Desarrollo Sostenible
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPN	Sinónimo de osteopontina

OSM	Sinónimo de oncostatina M
PAI	Inhibidor del activador del plasminógeno, por sus siglas en inglés
PBEF	Factor estimulante de colonias de células pre-B, por sus siglas en inglés
PCR	Proteína C reactiva
PCSK	Pro-proteína convertasa subtilisina/kexina
PODC	Grupo de Oncología Pediátrica en Países en Desarrollo, por sus siglas en inglés
PROS1	Sinónimo de proteína S
QT	Quimioterapia
RAGE	Receptor para productos finales de glicación avanzada, por sus siglas en inglés
RANTES	Regulada por activación, expresada y secretada por células T normales, por sus siglas en inglés; sinónimo de CCL5
RBP	Proteína de unión al retinol, por sus siglas en inglés
RMN	Resonancia magnética nuclear
RPBI	Residuos Peligrosos Biológico-Infeciosos
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, por sus siglas en inglés
SAA	Proteína amiloide sérica, por sus siglas en inglés
SG	Supervivencia global
SIOP	Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica
SLE	Supervivencia libre de evento

SNC	Sistema nervioso central
TGF	Factor de crecimiento transformante, por sus siglas en inglés
TIMP	Inhibidor tisular de metaloproteinasas, por sus siglas en inglés
TNF	Factor de necrosis tumoral, por sus siglas en inglés
TNF-R	Receptor de factor de necrosis tumoral, por sus siglas en inglés
TWEAK	Citocina de la superfamilia de los factores de necrosis tumoral
UIEM	Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas
UMAE	Unidad Médica de Alta Especialidad
US	Ultrasonido
VEGF	Factor de crecimiento vascular endotelial, por sus siglas en inglés

2. Documentos

2.1 Preguntas de investigación

1. ¿Cuál es el conocimiento de padres y cuidadores de México sobre el cáncer en niños y adolescentes?
2. ¿Cuál es la percepción de los Hematólogos y Oncólogos Pediatras en México sobre la evaluación nutricional, evolución clínica y estrategias para disminuir la obesidad en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y obesidad?
3. ¿Existen diferencias en la cuantificación de marcadores de respuesta inflamatoria en niños y adolescentes con LLA con y sin obesidad, que se relacionen con el tipo, número y grado de eventos de toxicidad presentados durante el tratamiento oncológico en un centro de referencia de México?
4. ¿Cuál es el impacto de la obesidad en la evolución clínica y pronóstico de niños y adolescentes con LLA de un centro de referencia de México?

2.2 Estructura de la tesis

Esta tesis está constituida por 4 secciones, las cuales corresponden al desarrollo del proyecto de investigación, con la intención de establecer una respuesta a los problemas planteados. Originalmente, la presente tesis se gestó con el objetivo de realizar la medición de marcadores de respuesta inflamatoria en niños y adolescentes con LLA con y sin obesidad, para estudiar si existe una relación con los eventos de toxicidad durante el tratamiento oncológico. Sin embargo, debido a la contingencia por Covid-19 que se tuvo en los últimos 2 años y a las modificaciones que se requirieron en la dinámica de los hospitales y centros de investigación involucrados, se requirió adaptar la línea del tiempo de las investigaciones, presentando a continuación los estudios que se tienen con resultados al momento (sección 1 y 2), para exponer posteriormente los proyectos que continúan en curso (sección 3 y 4).

En la sección 1 se explora el conocimiento de padres y cuidadores sobre cáncer en niños y adolescentes.

En la sección 2 se analizó la percepción de Hematólogos y Oncólogos Pediatras en México sobre la evaluación nutricional, la evolución clínica y las estrategias para disminuir la obesidad en niños y adolescentes con LLA y obesidad.

En la sección 3 se describe el proyecto en curso que tiene como objetivo describir si existen diferencias en la cuantificación de marcadores de respuesta inflamatoria en niños y adolescentes de 0 a 18 años con diagnóstico de LLA con y sin obesidad, y su relación con la presencia de eventos de toxicidad durante el tratamiento oncológico en un centro de referencia de México.

Finalmente, en la sección 4 se describe el proyecto en curso que tiene como objetivo analizar el impacto de la obesidad en la evolución clínica y pronóstico de niños y adolescentes de 1 a 17 años con diagnóstico de LLA en un centro de referencia de México.

3. Introducción

3. Introducción

3.1 Cáncer en Pediatría y su diagnóstico oportuno.

El cáncer en la infancia y adolescencia ha sufrido cambios significativos en las últimas 2 décadas en cuanto a que existe una mayor incidencia y prevalencia, menor supervivencia y mayor mortalidad, siendo actualmente un problema de salud pública a nivel nacional e internacional. A nivel mundial, cada año se diagnostican más de 400,000 casos en niños y adolescentes, siendo una de las principales causas de muerte en este grupo de edad.¹ En México, en el 2020 se registró por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) como la primera causa de muerte por enfermedad en niños entre 5 y 14 años,² con más de 2,000 niños que fallecen al año en nuestro país a causa de este tipo de enfermedades.³

En países de altos ingresos, la incidencia de cáncer infantil va de la mano de una mortalidad baja, esto como resultado de los avances médicos y tecnológicos, la realización de diagnósticos tempranos y oportunos, la uniformidad en los protocolos de tratamiento y, finalmente, el seguimiento de los pacientes.⁴ En países de altos ingresos se ha evidenciado una supervivencia global (SG) a 5 años de aproximadamente 80%, mientras que en México, que forma parte de los países de bajos y medianos ingresos (LMICs, por sus siglas en inglés), se tiene aproximadamente una SG a 5 años de 56%.³

Un aspecto importante para hablar de pronóstico de cáncer en niños y adolescentes es el diagnóstico oportuno. En nuestro país se ha registrado que aproximadamente el 70% de los niños con cáncer son diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad,³ lo que incrementa considerablemente el tiempo y costo del tratamiento, y disminuye la probabilidad de curación. La detección temprana del cáncer en niños y adolescentes es fundamental, ya que aumenta considerablemente la probabilidad de curación, hasta en un 90%. Por lo anterior,

es primordial considerar diversos factores que contribuyen al retraso en el diagnóstico de cáncer infantil, los cuales se dividen en 3 grupos:⁵

1. Factores asociados al paciente y su familia (relacionados con los padres: conocimiento de existencia del cáncer, tipos, síntomas, nivel de educación, creencias religiosas; relacionados con el paciente: edad).
2. Factores relacionados a las características propias de la enfermedad (síntomas, sitio de tumor primario, tipo histológico, estadio clínico).
3. Factores relacionados al sistema de atención de la salud (acceso a la atención y consulta con el subespecialista en hospitales de 3er nivel, entrenamiento del personal, tiempo de respuesta tras la referencia del paciente, equipo multidisciplinario).

Dentro de estos factores, donde se puede realizar una intervención oportuna es en el conocimiento de padres y cuidadores sobre los síntomas de sospecha de este grupo de enfermedades, de manera que se pueda disminuir el tiempo del diagnóstico oncológico y buscar oportunamente atención médica.

3.2 Leucemia linfoblástica aguda en Pediatría.

En el contexto de Pediatría, la LLA es el tipo de cáncer más común, conformando aproximadamente el 25% de todos los tipos de cáncer en niños y adolescentes, y aproximadamente el 72% de todos los casos de leucemia en niños.⁶

En las últimas décadas, el tratamiento y pronóstico de la LLA en Pediatría a nivel internacional ha tenido un gran avance, con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a largo plazo de >85% y una SG a 5 años de >90%.⁷ Cabe mencionar que dichas tasas de supervivencia difieren ciertamente en LMICs, siendo México clasificado como un país de ingresos medianos altos de acuerdo al Banco Mundial, y en donde se describe una SLE a 5

Cáncer en niños y adolescentes: Educación sobre cáncer en Pediatría y desarrollo de biomarcadores de toxicidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y obesidad.

años ~37-58% y una SG a 5 años ~55-68%, sin haber tenido una mejoría en dichas tasas en la última década y considerando la diversidad social, económica y geográfica del país.⁸⁻¹⁰ No obstante, este éxito en el tratamiento sobre todo a nivel internacional no se ha tenido sin consecuencias, presentando efectos adversos a corto y largo plazo, que cada vez se reconocen con mayor frecuencia, siendo un reto clínico la toxicidad relacionada al tratamiento durante y después del mismo. Los niños con LLA, durante y después del tratamiento oncológico, se encuentran en riesgo de presentar fatiga, disminuir su actividad física, tener una dieta pobre en calidad y cantidad, y aumentar de peso, situaciones que se exacerban por cambios fisiológicos (inducidos por la quimioterapia) y por factores sociales (relacionados al hogar o al ambiente donde se desenvuelve el niño). Esto crea la necesidad de que los oncólogos pediatras y el equipo multidisciplinario que rodea al paciente pediátrico con LLA tengan el conocimiento y aborden el sobrepeso/obesidad del niño o adolescente que es diagnosticado con esta enfermedad.

Los factores de riesgo de recaída de la LLA han sido bien estudiados y establecidos en los últimos años, ya que confieren la decisión de administrar al niño o adolescente un tratamiento ajustado al riesgo, con el objetivo de disminuir la toxicidad mientras se asegura el tratamiento adecuado para mejorar la supervivencia y evitar la recaída. En el siguiente cuadro se mencionan los 3 grupos en los que se dividen estos factores de riesgo, especificando en cada factor el criterio que se considera de mejor y peor pronóstico para el niño o adolescente con LLA:⁷

Tabla 1. Factores de riesgo de recaída de LLA.

Factor	Mejor pronóstico	Peor pronóstico
Relacionado al paciente		
Edad al diagnóstico	1-10 años	<1 año ó ≥10 años
Sexo	Femenino	Masculino
Raza	Caucásica, asiática	Afroamericana, hispana
Trisomía 21	No	Sí
Relacionado a la enfermedad		
Cuenta leucocitaria al diagnóstico	<50,000/μL	≥50,000/μL
Inmunofenotipo	LLA-B	LLA-T
Citogenética y genética	Hiperdiploidía alta (51-65 cromosomas) <i>ETV6-RUNX1: t(12;21)(p13.2;q22.1)</i> Rearreglo <i>NUMT1</i>	Hipodiploidía (<44 cromosomas) Rearreglo <i>KMT2A: t(v;11q23.3)</i> <i>BCR-ABL1: t(9;22)(q34.1;q11.2)</i> (Ph+) <i>BCR-ABI-like (Ph-like)</i> <i>TCF3-HLF: t(17;19)(q22;p13)</i> Rearreglo <i>MEF2D</i> Amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (iAMP21) Rearreglos <i>BCL2</i> o <i>MYC</i>
Infiltración de SNC al diagnóstico	SNC 1	SNC 2 ó 3 Punción lumbar traumática con blastos Parálisis de uno o más pares craneales Masa cerebral en estudios de imagen
Masa mediastinal	No	Sí
Infiltración testicular	No	Sí (aumento de volumen y consistencia testicular)
Relacionado a la respuesta al tratamiento		
Respuesta al final de la ventana esteroidea	Leucocitos <1,000/μL	Leucocitos ≥1,000/μL
Respuesta a la inducción	Blastos ≤5% en médula ósea	Blastos >5% en médula ósea
Enfermedad mínima residual	Negativa Disminuye continuamente hasta ser negativa	Positiva Incrementa y/o es persistentemente positiva mientras se monitoriza

LLA: Leucemia linfoblástica aguda; Ph: Cromosoma Philadelphia; SNC: Sistema nervioso central.

3.3 Obesidad en Pediatría.

La década 2016-2025 se ha definido como el Decenio de las Naciones Unidas de Acción sobre la Nutrición mediante un ambiente de revitalización para impulsar mundialmente y mejorar la nutrición; la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha

consolidado su liderazgo al elaborar un texto que recoge sus Aspiraciones y Acciones en materia de Nutrición 2016-2025. Lo anterior con el fundamento de que todos los países se ven perjudicados por una o varias formas de malnutrición, entre ellos México, y que es necesario abordar este problema en todas sus formas para lograr los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS). Las seis Metas Mundiales de Nutrición y las Metas para las Enfermedades No Transmisibles relacionadas con la alimentación representan los principales retos en este ámbito.¹¹

Como parte de la malnutrición, la obesidad en la edad pediátrica ha sido un problema de salud pública en los últimos años, cuyo aumento de la prevalencia se ha extendido de los países desarrollados a los países en vías de desarrollo. De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino (ENSANUT MC) en el informe final del 2018, en México la prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 11 años fue de 35.5% (sobrepeso 18.0%, y obesidad 17.5%), mientras que en adolescentes de 12 a 19 años fue de 38.4% (sobrepeso 23.8% y obesidad 14.6%).¹²

La OMS define a la obesidad como un exceso en la masa grasa lo suficientemente importante como para incrementar la morbilidad y/o mortalidad, y alterar el bienestar físico, psicológico, o social.¹³ En México, a pesar de que la Norma Oficial Mexicana (NOM) utiliza los criterios de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) para definir la obesidad en los niños, en la actualidad lo más recomendado es utilizar los parámetros establecidos por la OMS. Para menores de 5 años se utiliza peso para la longitud/talla [mayor a 2 desviaciones estándar (DE) se considera sobrepeso y mayor a 3 DE se considera obesidad], y para niños y adolescentes de 5 a 19 años se utiliza el índice de masa corporal (IMC) para la edad [mayor de 1 DE se considera sobrepeso (equivalente al percentil 85, y a un IMC de 25 kg/m² a los 19 años) y mayor a 2 DE se considera obesidad

(equivalente al percentil 97, y a un IMC de 30 kg/m² a los 19 años)].¹³ Este último se define como el índice aceptado de peso para una estatura determinada, y calculado al dividir el peso (en kilogramos) entre la estatura al cuadrado (en metros) [IMC = peso / estatura x estatura].¹⁴ En niños, el IMC se usa como marcador de adiposidad y, a diferencia de los adultos, cambia significativamente con la edad, por lo que se utilizan los percentiles para la edad para clasificar si es adecuado el peso en el niño.^{15,16}

El IMC es de bajo costo y relativamente fácil de determinar, por lo que la evaluación, clasificación estandarizada y monitorización de la obesidad en niños se basa en este parámetro,¹⁷ y gran parte de los datos que se tienen provienen de estudios que lo utilizaron como la principal medida. Sin embargo, este parámetro por sí solo no permite distinguir entre tejido magro y grasa, ni proporciona ninguna información sobre la distribución de la grasa corporal, existiendo otros métodos recomendados y complementarios para realizar dichas mediciones, como el uso de otras medidas antropométricas, bioimpedancia y absorciometría dual de rayos X (DXA, por sus siglas en inglés).¹⁸

Las medidas antropométricas son una técnica barata, no invasiva y altamente aceptada para estimar la composición corporal y compararla con el valor normal establecido. La circunferencia media del brazo se mide con una cinta flexible, no elástica, en el punto medio entre el acromion y el olécranon. El pliegue tricípital se mide en la parte posterior del brazo, en el mismo punto que la circunferencia media del brazo, con un plicómetro que ejerce una presión constante de 10 g/mm². Un estudio de 23 niños con distintos diagnósticos oncológicos evaluó la validez de diferentes medidas antropométricas en la evaluación del estado nutricional.¹⁹ Los investigadores confirmaron que las medidas del pliegue tricípital y el porcentaje de peso corporal ideal reflejaban con precisión el porcentaje de grasa corporal, y deberían incorporarse en la valoración rutinaria de los pacientes pediátricos con cáncer. Sin

embargo, las medidas antropométricas por sí solas pueden generar discrepancias debido a la técnica, imprecisión del equipo, falta de cooperación del paciente, y diferencias entre el peso y las reservas proteicas de energía.

La masa magra es el componente corporal más metabólicamente activo; por lo tanto, sería ideal evaluar el estado nutricional con una medición de ésta, con el objetivo de evaluar con precisión la necesidad de realizar una intervención nutricional y/o la respuesta a la misma. Otro factor por considerar es que los niños con tumores sólidos son particularmente susceptibles a mediciones imprecisas del peso previamente a que sean sometidos a reducción o resección quirúrgica del tumor. En un estudio de 19 niños con tumores sólidos malignos, el ultrasonido del músculo cuádriceps femoral fue más sensible que las medidas antropométricas y de las proteínas viscerales para detectar la disminución de las reservas proteicas musculares, esto comparado con un grupo control de la misma edad y sexo, lo que sugiere la necesidad de más estudios de la composición corporal para evaluar el estado nutricional.²⁰

El método de elección para medir la composición corporal depende de factores tales como el compartimiento que deseamos evaluar, si la medición es para propósitos clínicos, y el grado de precisión que se requiere. Los métodos difieren en la facilidad de uso, costo, precisión, uso de radiación y utilidad para estimar la masa grasa u otros compartimientos corporales relevantes para el estado nutricional (como la densidad ósea).

La bioimpedancia mide la resistencia del cuerpo a una pequeña corriente eléctrica, la cual es diferente en tejido graso y tejido muscular. Los tejidos de la masa magra (debido a sus electrolitos disueltos) son los principales conductores de la corriente eléctrica, mientras que la masa grasa y la ósea son conductores relativamente débiles. El método se basa en la impedancia (Z), la cual es medida en ohmios y tiene 2 componentes: la resistencia (R),

definida como la oposición pura de un conductor biológico al flujo de una corriente eléctrica alterna; y la reactancia (X_c), que es el efecto de la resistencia debido a la capacitancia, almacenamiento de carga eléctrica de un condensador producida por las interfaces de los tejidos y membranas celulares. Por lo tanto, la bioimpedancia mide principalmente el agua corporal total, de la cual se obtiene un estimado de la masa magra. El procedimiento es no invasivo, portátil y barato. Sin embargo, pequeños cambios en el agua corporal resultan en grandes diferencias de la estimación de la masa magra.

Por su parte, la DXA se ha utilizado para medir la composición corporal de niños de 0 a 16 años y ha tenido cada vez mayor disponibilidad para su uso clínico. Este método utiliza absorción diferencial de rayos X o fotones de 2 niveles de intensidad, y se basa en el principio de que la intensidad de un rayo X o fotón es alterada por el grosor, densidad y composición química de un objeto a su paso. Mediante este método se mide la masa corporal magra, masa grasa, y masa ósea, identificando cualquier anomalía en la densidad mineral ósea. Específicamente, la DXA determina el contenido mineral óseo, la densidad mineral ósea, y el contenido mineral óseo corporal total. El estudio de DXA corporal total evalúa el contenido mineral óseo corporal total, tejido magro no óseo, y grasa proporcionando, por lo tanto, información de la composición corporal total usando un modelo de 3 compartimientos. Este método también mide la composición de segmentos corporales particulares, permitiendo calcular la adiposidad visceral y subcutánea. En niños, la realización del estudio lleva aproximadamente 10 minutos. La dosis promedio de radiación, dependiendo del instrumento utilizado y del tamaño corporal, es de 0.04-0.86 mrem, menos que la exposición promedio de una radiografía de tórax. La precisión de la DXA (coeficiente de variación) es $<2\%$.

Respecto a lo mencionado y de acuerdo con los diferentes niveles de atención descritos por la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) y el grupo de

Oncología Pediátrica en Países en Desarrollo (PODC) los parámetros antropométricos pueden dividirse en 4 niveles:²¹

- Niveles 0 y 1 (básicos). Comprenden las siguientes mediciones antropométricas e indicadores: Peso, talla, circunferencia media del brazo, talla para la edad, peso para la edad, peso para la talla, y circunferencia media del brazo para la edad. La frecuencia de medición recomendada es en el seguimiento de pacientes en riesgo si es posible, y en las visitas programadas.
- Nivel 2 (cuidado limitado). Además de los mencionados en los niveles 0 y 1, se encuentran el IMC para la edad, pliegue tricípital, pliegue tricípital para la edad, y circunferencia de cintura. La recomendación de la frecuencia es en el seguimiento de pacientes en riesgo en visitas programadas.
- Niveles 3 y 4 (óptimos y de máximo cuidado). Se agrega el análisis de composición corporal (bioimpedancia o DXA). La recomendación es que sea en las visitas de seguimiento de rutina, haciendo que sea una evaluación óptima en esta población.

Estudios han demostrado que basarse meramente en el peso corporal o IMC para catalogar el estado nutricional de un niño como normal puede llevar a una subestimación de la depleción de la masa magra o de la acumulación de grasa. Un estudio sugiere que el componente de masa grasa (como se cuantifica por DXA) puede tener una amplia variación en niños en crecimiento, haciendo que los puntos de corte de sobrepeso/obesidad por IMC sean poco confiables.²² En otro estudio se valoró a pacientes entre 4 y 20 años encontrando que las mediciones realizadas por DXA se correlacionaban ampliamente con aquellas obtenidas por bioimpedancia, al comparar las mediciones de grasa corporal, masa grasa, masa magra, y contenido mineral óseo. En otro estudio en el que se evaluaron sobrevivientes de

LLA, se compararon los valores de IMC y del porcentaje de grasa corporal total medida por DXA, con un grupo control.²³ Los sobrevivientes de LLA tuvieron un porcentaje significativamente mayor de grasa corporal, mientras que su IMC se mantuvo similar al del grupo control. Con lo anterior se tiene que, aunque el IMC sigue siendo una medición conveniente y accesible en el ambiente clínico, no refleja siempre el sobrepeso/obesidad fisiológicamente verdadero del niño, incluso en niños sanos.^{24,25} Por lo tanto, aunque la realización de DXA para la valoración nutricional continúa emergiendo, actualmente es ampliamente utilizada como un método razonable de evaluación de la composición corporal.²⁶

3.4 Obesidad en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda.

Como se observa en los factores de riesgo descritos previamente para LLA, en ellos no se encuentra incluido el estado nutricional del paciente, cuyo impacto específico en la evolución y pronóstico de los niños con cáncer continúa generando controversia. Sin embargo, tiene importancia considerar el patrón y los cambios en la composición corporal en los niños con cáncer, debido a que el diferencial en la masa grasa versus la masa magra implica una evolución clínica y pronóstico distintos.²⁷ Es importante mencionar que los factores que afectan significativamente el pronóstico de LLA en niños y adolescentes de LMICs frecuentemente difieren de aquéllos reportados en países de altos ingresos, debido a las diferencias en las características de la enfermedad, comorbilidades, características del tratamiento de soporte, y accesibilidad a los servicios de salud.²⁸

Tanto la malnutrición como la obesidad al momento del diagnóstico de LLA y en los meses posteriores a la inducción se han reportado como factores pronósticos adversos en muchos, mas no en todos, los estudios pediátricos.^{29,30} Específicamente, la obesidad al

momento del diagnóstico de LLA en niños y adolescentes se ha asociado con una menor SLE y SG.²⁹ A la actualidad continúa sin establecerse claramente si las discrepancias en el pronóstico se atribuyen a las diferencias en la farmacocinética de la quimioterapia o a factores más complejos, tales como diferencias en la secreción de factores de crecimiento relacionados a la obesidad y linfocinas que afectan la biología del tumor y la toxicidad del huésped.

Se debe procurar la detección de una disminución de la masa magra en niños con cáncer, independientemente de su peso corporal e IMC, ya que esto se asocia con cambios funcionales importantes como disminución de la fuerza, disminución de la función inmune, disminución de la función pulmonar, incremento de discapacidad, e incluso muerte.

La discrepancia entre la definición de obesidad y la forma directa de medir la adiposidad puede ser una diferencia vital para generar confusión de la influencia que tiene la obesidad en la evolución y supervivencia del niño y adolescente con cáncer. Hasta donde es de nuestro conocimiento y de acuerdo con la revisión bibliográfica realizada, no existen estudios que hayan validado el IMC como un adecuado método para la medición de la obesidad en pacientes en tratamiento para leucemia. Esto es de considerable interés en niños con LLA en quienes el tiempo acumulado en que se clasifican con “obesidad” de acuerdo al IMC durante las fases iniciales intensivas de tratamiento (antes de la fase de mantenimiento) se ha asociado con una menor supervivencia,²⁹ pero en quienes se ha observado también que el IMC fluctúa significativamente durante el mismo periodo de tiempo.³¹ En un estudio prospectivo en donde se valoró la composición corporal de pacientes de 10 a 21 años durante el tratamiento inicial de LLA mediante DXA al diagnóstico, al final de la inducción y al final de la reinducción, se encontró que la obesidad sarcopénica fue común durante el tratamiento de LLA, con una pobre relación con los cambios presentados en el IMC y el porcentaje de

grasa corporal medido por DXA.³² Por lo que, mientras que el IMC al diagnóstico de la LLA es un buen predictor de obesidad y del porcentaje de grasa corporal para estudios epidemiológicos, la fluctuación que se tiene en este parámetro durante el tratamiento oncológico no refleja la composición corporal, entrando el papel de la DXA, método que se ha utilizado como medición basal para mediciones seriales de la composición corporal de los niños durante su tratamiento oncológico para leucemia, sin verse afectado al tener una médula ósea infiltrada por la misma enfermedad.³² El estándar de oro para definir la grasa corporal total y la masa muscular magra de un paciente es la DXA ya que, con dicho método, se disminuye la variabilidad (incluso moderada) que se tiene al utilizar métodos no radiológicos para obtener medidas indirectas del porcentaje de grasa corporal y de la masa muscular magra (tales como bioimpedancia,^{33,34} pliegues cutáneos^{23,34,35} y circunferencia de la cintura^{23,36}). Las mediciones obtenidas por DXA se pueden analizar e interpretar dependiendo del software del fabricante, cuyos coeficientes de variación se encuentran entre 1.2 y 5%,³⁷⁻³⁹ o se pueden utilizar las gráficas publicadas por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES, por sus siglas en inglés) en el 2009 para la población pediátrica.⁴⁰ Es por esto que el estudio de la correlación del IMC con la composición corporal medida por DXA en los niños que se encuentran recibiendo tratamiento para LLA continúa siendo necesaria para comprender la fisiopatología de esta relación y desarrollar estrategias preventivas o de rescate efectivas para la obesidad y sus comorbilidades en estos pacientes.

Adicionalmente al incremento de la prevalencia de obesidad en la población pediátrica sana, combinado con los riesgos adicionales asociados con el tratamiento oncológico en aquellos niños y adolescentes que han padecido cáncer,⁴¹ se tiene la necesidad de que los médicos enfrenten de forma adecuada las enfermedades crónicas potencialmente relacionadas a la obesidad en aquellos sobrevivientes de cáncer infantil.

Además, aunque dentro de la evaluación del estado nutricional en la población pediátrica con cáncer se encuentran los indicadores clásicos antropométricos ya mencionados como peso, talla, los puntajes Z de los indicadores peso/edad, talla/edad e IMC/edad los cuales son obligatorios tomar, actualmente se han propuesto técnicas que además de medir datos morfológicos también evalúen la parte funcional, como es la composición corporal.

Debido a lo anterior existe la imperante necesidad de realizar una evaluación e intervención nutricional amplia y personalizada desde el momento del diagnóstico oncológico, durante el tratamiento, y a largo plazo durante el periodo de vigilancia y supervivencia, incluyendo revaloraciones periódicas en los niños y adolescentes con LLA, además de la realización de estudios adicionales que definan el rol pronóstico del estado nutricional y las intervenciones efectivas que se requieren durante el tratamiento.

Por lo anteriormente expuesto, la presente tesis debe ser considerada como una unidad en donde se integra primeramente el análisis del conocimiento de padres y cuidadores sobre cáncer en niños y adolescentes, para posteriormente describir la percepción de los subespecialistas en México sobre la evolución clínica de niños y adolescentes con LLA y obesidad, y pasar a los proyectos en curso sobre la cuantificación de marcadores de respuesta inflamatoria y su relación con la toxicidad en la población pediátrica en tratamiento oncológico en un centro de referencia de México, y sobre el impacto de ambas enfermedades en el pronóstico de la población pediátrica en otro centro de referencia de México.

4. Justificación

4. Justificación

La importancia del conocimiento de padres y cuidadores sobre el cáncer en la infancia y adolescencia es uno de los factores modificables para el diagnóstico temprano y oportuno de este grupo de enfermedades el cual, a pesar del considerable número de campañas a nivel nacional e internacional, sigue siendo un reto por enfrentar, buscando aumentar este conocimiento y disminuir con esto el tiempo en el que se busca atención especializada. Por lo que es un área de oportunidad aun por cimentar en la investigación sobre el cáncer infantil en nuestro país.

De todos los tipos de cáncer en Pediatría, la LLA es el más común, conformando aproximadamente entre 25-30% del total de casos de cáncer en niños y adolescentes, y aproximadamente el 72% de los casos de leucemia en niños.⁶ La incidencia reportada en Estados Unidos de América (EUA) en el 2018 fue de 50.1/1,000,000, siendo de 61.9/1,000,000 para la población hispana en este mismo año.⁴² En México, la incidencia reportada de esta enfermedad en el 2015 en la población pediátrica fue de 79.8/1,000,000,⁴³ con una prevalencia en este mismo año de 59.4%,⁴³ y una SLE y SG a 5 años de ~37-58% y ~55-68%, respectivamente.⁸⁻¹⁰

Por su parte, la obesidad a nivel internacional y en nuestro país se ha convertido en un problema de salud pública en los últimos años, afectando la salud de los niños y adolescentes directamente con el aumento de la prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas. En el 2011-2012, la prevalencia general de la obesidad en niños en EUA se reportó de 16.9%, con la mayor prevalencia en hispanos (22.4%).⁴⁴ Mientras tanto, de acuerdo con la OMS, en México se ha reportado la prevalencia más alta a nivel mundial con sobrepeso u obesidad en niños entre 5 y 19 años, siendo de 14.8% (10.6-19.3) en el 2016.⁴⁵

La adiposidad visceral en los niños y adolescentes con obesidad se relaciona directamente con el fenómeno de deposición de grasa ectópica, el cual se asocia con una plétora de trastornos metabólicos e inflamación, encontrándose estos niños en un estado proinflamatorio crónico que se acompaña de la activación de vías y secreción de citocinas proinflamatorias, aumento de moléculas de adhesión celular y de estrés oxidativo que afectan la regulación de la apoptosis y el crecimiento celular.

En las últimas décadas, el vasto estudio de la LLA en Pediatría a nivel mundial ha establecido factores de riesgo que se asocian al niño, a la enfermedad y a la respuesta al tratamiento. La obesidad en los niños y adolescentes con LLA se ha estudiado en los últimos años como un factor de riesgo importante reportándose que, al momento del diagnóstico de LLA, entre 10-36% de los niños y adolescentes tienen sobrepeso, y entre el 2-19% tienen obesidad; mientras que al final del tratamiento, entre 19-49% tienen sobrepeso y entre 9-48% tienen obesidad.^{30,46-49} Además, en algunos estudios pediátricos se ha reportado la obesidad al momento del diagnóstico de LLA y en los meses posteriores a la inducción como factor pronóstico adverso.^{29,30} Se ha descrito por ejemplo, que estos niños y adolescentes presentan una mayor prevalencia de toxicidad gastrointestinal (específicamente pancreatitis y hepatitis) e infiltración al sistema nervioso central (SNC).⁵⁰ Es importante considerar también que en la práctica clínica se observa que los niños y adolescentes con obesidad y LLA presentan un mayor número de complicaciones a corto y largo plazo, reportándose que aquéllos que sobreviven presentan un estado proinflamatorio, aumento del estrés oxidativo y acortamiento de los telómeros cromosómicos.

Sin embargo, en la actualidad no está dilucidado del todo la relación de otros factores en el comportamiento clínico y el pronóstico de niños y adolescentes con LLA y obesidad, tales como diferencias específicas en marcadores de inflamación, secreción de linfocinas y

factores de crecimiento que afecten la biología de la enfermedad, la toxicidad del huésped, y la respuesta al tratamiento.

Considerando lo anterior, actualmente en México no existen suficientes estudios en los que se evalúe el conocimiento de padres y cuidadores sobre cáncer infantil como factor para un diagnóstico oncológico oportuno; la percepción de Hematólogos y Oncólogos Pediatras en México sobre la evaluación nutricional, evolución clínica y estrategias para disminuir la obesidad en niños y adolescentes con LLA y obesidad; la cuantificación de marcadores de respuesta inflamatoria en niños y adolescentes con LLA con y sin obesidad, que se relacionen con el tipo, número y grado de eventos de toxicidad presentados durante el tratamiento oncológico; ni el impacto de la obesidad en la evolución clínica y pronóstico de niños y adolescentes con LLA. Nuestro interés con la presente tesis ha sido realizar estudios dentro de la línea de investigación donde se integren estos conocimientos.

5. Objetivos

5. Objetivos

1. Sección 1. Describir el conocimiento de los padres y cuidadores sobre el cáncer en niños y adolescentes.
2. Sección 2. Describir la percepción de los Hematólogos y Oncólogos Pediatras en México sobre la evaluación nutricional, evolución clínica y estrategias para disminuir la obesidad en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda.
3. Sección 3. Determinar si existen diferencias en la cuantificación de marcadores de respuesta inflamatoria en niños y adolescentes con LLA con y sin obesidad, y su relación con la presencia de eventos de toxicidad durante el tratamiento oncológico.
4. Sección 4. Comparar la evolución clínica y pronóstico de niños y adolescentes con LLA y obesidad durante el tratamiento oncológico.

6. Hipótesis

6. Hipótesis

1. Sección 1. En el trabajo de investigación sobre el conocimiento de padres y cuidadores de México sobre el cáncer en niños y adolescentes no se presenta hipótesis debido a que es un estudio observacional descriptivo.
2. Sección 2. En el trabajo de investigación acerca de la percepción de Hematólogos y Oncólogos Pediatras en México sobre la evaluación nutricional, evolución clínica y estrategias para disminuir la obesidad en niños y adolescentes con LLA y obesidad no se presenta hipótesis debido a que es un estudio observacional descriptivo.
3. Sección 3.

Hipótesis del estudio (alterna)

Los niños y adolescentes con LLA y obesidad tienen una mayor cuantificación de marcadores de respuesta inflamatoria, lo cual se relaciona con un mayor número de eventos y grado de toxicidad durante el tratamiento.

Hipótesis nula

Los niños y adolescentes con LLA sin obesidad tienen una menor cuantificación de marcadores de respuesta inflamatoria, lo cual se relaciona con un menor número de eventos y grado de toxicidad durante el tratamiento.

La hipótesis nula es rechazada si el valor $p < 0.05$.

4. Sección 4.

Hipótesis del estudio (alterna)

La evolución clínica y pronóstico de niños y adolescentes con LLA y obesidad durante el tratamiento oncológico no es favorable.

Hipótesis nula

La evolución clínica y pronóstico de niños y adolescentes con LLA sin obesidad durante el tratamiento oncológico es favorable.

La hipótesis nula es rechazada si el valor $p < 0.05$.

7. Material y métodos

7. Material y métodos

La metodología esta descrita específicamente en cada una de las secciones que conforman la estructura de la tesis. A continuación, se presenta un resumen de cada sección.

Métodos Sección 1: Estudio observacional descriptivo de tipo encuesta, la cual se diseñó y validó para medir el grado de conocimiento de los padres de familia y cuidadores sobre el cáncer en niños. Se obtuvieron datos demográficos y de aspecto epidemiológico, así como datos sobre el conocimiento de cáncer en niños. Se obtuvo estadística descriptiva y se realizó una comparación de las encuestas de aquellos participantes que han tenido la experiencia de conocer a un niño con diagnóstico de cáncer con aquellas encuestas de quienes no han tenido esta experiencia.

Métodos Sección 2: Estudio observacional descriptivo de tipo encuesta, la cual se diseñó y validó para conocer la opinión de Hematólogos y Oncólogos Pediatras en México sobre (1) la evaluación nutricional (acceso a un experto en nutrición en el niño con cáncer, barreras, tratamiento y seguimiento), (2) la evolución clínica (toxicidad, recaída y mortalidad), y (3) las estrategias para disminuir la obesidad en niños y adolescentes con LLA. Se obtuvo estadística descriptiva y se realizó una comparación entre los registros de las encuestas de aquellos participantes que practican en el sector público con aquellas encuestas de quienes practican en el sector privado. Protocolo HP2020.

Métodos Sección 3: Análisis prospectivo de una población de niños y adolescentes de 0 a 18 años con diagnóstico de LLA y valoración completa del estado nutricional para clasificarlos en uno de 2 grupos, con y sin obesidad, de acuerdo con la OMS. Previo a iniciar

el tratamiento oncológico, se realiza el protocolo de valoración del estado nutricional, mediante registro de medidas antropométricas, exploración física, datos de laboratorio, información sobre ingesta de alimentos, medidas de adiposidad y bioimpedancia. En base a esto, se estudian los grupos con y sin obesidad. Posteriormente se obtienen las muestras de plasma para realizar la medición de los marcadores inflamatorios al diagnóstico y al finalizar la fase de reinducción del tratamiento oncológico. Al mismo tiempo se sigue el tipo, número de eventos y grado de toxicidad que presenta el niño o adolescente durante el tratamiento oncológico. Este es un proyecto de colaboración entre el Instituto Nacional de Pediatría (INP), y el Centro de Innovación y Transferencia en Salud (CITES) perteneciente a la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud (EMCS) de TecSalud del Tecnológico de Monterrey. Registrado ante el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación de la EMCS con el número de folio P000112-LLA2020-CI-CR003 y P000112-LLA2020-CEIC-CR003, respectivamente.

Métodos Sección 4: Estudio de casos y controles en el que se realizará una revisión de expedientes clínicos para conformar la base de datos con casos de niños y adolescentes entre 1 a 17 años que hayan sido diagnosticados con LLA en el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2020. En todos los casos se obtendrá información con respecto a antecedentes demográficos, clínicos, de tratamiento, complicaciones y seguimiento. Se realizará un análisis del seguimiento de 36 meses a partir del diagnóstico de LLA, observando el comportamiento en la fase de inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento. Con base en la valoración del estado nutricional al momento del diagnóstico oncológico, se estudiarán a los grupos con y sin obesidad en relación con el tipo, número de eventos y grado de toxicidad que haya presentado el niño o adolescente durante el tratamiento oncológico, así como

eventos de recaída o muerte. Este es un proyecto de colaboración entre Fundación Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI y la EMCS de TecSalud del Tecnológico de Monterrey. Protocolo OBLLA21.

8. Sección 1. Conocimiento de padres y cuidadores sobre cáncer en niños y adolescentes.

8. Sección 1. Conocimiento de padres y cuidadores sobre cáncer en niños y adolescentes.

Justificación: La importancia del conocimiento de padres y cuidadores sobre los síntomas del cáncer en la infancia y adolescencia es uno de los factores modificables para el diagnóstico temprano y oportuno de este grupo de enfermedades el cual, a pesar del considerable número de campañas a nivel nacional e internacional, sigue siendo un reto por enfrentar, buscando aumentar este conocimiento y disminuir con esto el tiempo en el que se busca atención especializada. Por lo anterior, continúa siendo un área de oportunidad aun por cimentar en la investigación sobre el cáncer infantil en nuestro país. Al momento actual no existen suficientes relacionados al conocimiento de padres y cuidadores sobre síntomas de cáncer infantil. Nuestro interés con la presente tesis ha sido realizar un estudio descriptivo acerca del conocimiento de padres y cuidadores sobre síntomas de cáncer en niños y adolescentes como factor para un diagnóstico oncológico oportuno.

Objetivo: Describir el conocimiento que tienen los padres y cuidadores sobre cáncer en niños y adolescentes.

Hipótesis: En el presente trabajo de investigación no se presenta hipótesis debido a que es un estudio observacional descriptivo.

Conocimiento de Padres y Cuidadores sobre el Cáncer en Niños y Adolescentes: Estudio Observacional sobre la Necesidad de Herramientas de Educación y Promoción de la Salud en Países de Bajos y Medianos Ingresos.

Resumen

Antecedentes: Aunque la mayoría de los casos de cáncer infantil no se pueden prevenir, actualmente la mayoría de los niños con cáncer se pueden curar. Sin embargo, existen diferencias en la supervivencia entre los distintos países del mundo; en México, la supervivencia global es 49.6%, diagnosticándose el 70% de los tipos de cáncer en niños en estadíos avanzados. Por lo anterior, es de suma importancia que los padres y cuidadores tengan el conocimiento óptimo de los signos y síntomas tempranos del cáncer en niños, ya que son inespecíficos. El objetivo del presente estudio fue explorar el conocimiento de una población de padres y cuidadores en México sobre el cáncer infantil, e identificar la necesidad de educación y promoción de la salud en países de bajos y medianos ingresos.

Metodología: Se aplicó una encuesta en línea a 112 padres y cuidadores para evaluar su conocimiento sobre el cáncer infantil, enfocándose en los signos y síntomas, y estrategias de diagnóstico oportuno.

Resultados: Sesenta y nueve (61.6%) madres, 23 (20.5%) padres, 17 (15.2%) cuidadores familiares, y 3 (2.7%) cuidadores no familiares respondieron la encuesta. Cuarenta y seis (41.1%) mencionaron que conocen a un niño con cáncer, 92.9% respondieron que el cáncer más común en niños es la leucemia, la opción más frecuentemente respondida cuando se les preguntó cuál signo/síntoma consideraban como dato de alarma fue crecimiento/bola en alguna parte del cuerpo, 97.3% consideraron que un diagnóstico oportuno se relaciona con una mayor tasa de curación, y 92.9% expresaron su deseo de recibir información confiable de cáncer en niños.

Conclusiones: Mientras que los padres y cuidadores tienen cierto conocimiento sobre el cáncer en niños, existen algunos conceptos que deben reforzarse para incrementar el entendimiento de este grupo de enfermedades, ya que son el contacto más importante que los niños tienen para recibir atención médica. En el futuro, el uso de herramientas que ayuden en la educación de un mayor número de padres y cuidadores fortalecerá el conocimiento y la contribución sobre este tema, así como la generación de políticas públicas que apoyen el diagnóstico temprano del cáncer infantil.

Palabras clave

Cáncer infantil, conocimiento, cuidadores, educación, niños, padres, promoción de la salud, síntomas de cáncer

Antecedentes

El cáncer es un problema de salud pública tanto en la población pediátrica como de adultos. En años recientes, el diagnóstico de este grupo de enfermedades se ha incrementado en la población pediátrica debido a varios factores. Sin embargo, es de suma importancia realizar un diagnóstico temprano, ya que es crucial para el tratamiento y el pronóstico del paciente, un factor crítico en los países de bajos y medianos ingresos (LMICs). Los factores asociados con un diagnóstico tardío se pueden relacionar con los padres y cuidadores, el paciente o la enfermedad, y el sistema de salud. De dichos factores, el conocimiento y educación de los padres es un factor modificable importante que se puede abordar, y que se ha establecido en estudios que puede o no relacionarse con un diagnóstico tardío de cáncer en niños.^{5,51-53}

Aunque la mayoría de los casos de cáncer infantil no se pueden prevenir, actualmente la mayoría de los niños con cáncer se pueden curar.^{54,55} Desafortunadamente, existen diferencias importantes en las tasas de curación entre los distintos países, teniéndose un 94% de todas las muertes por cáncer en niños en los LMICs.⁵⁵

En México, la SG del cáncer pediátrico es de 49.6%, existiendo una variabilidad entre los estados encontrándose desde 6.8% hasta 64.1%.⁵⁶ Además, cerca del 75% de los casos se diagnostican en estadios avanzados,⁵⁷ un factor de riesgo importante que tiene un impacto profundo en la supervivencia de los pacientes.⁵⁴

Debido a que los signos y síntomas del cáncer en niños suelen ser inespecíficos, es esencial que los padres y cuidadores tengan un conocimiento óptimo relacionado a los signos y síntomas tempranos de las neoplasias malignas en Pediatría, esto con la finalidad de realizar una intervención y evitar que los niños se diagnostiquen de forma tardía y con estadios avanzados de la enfermedad.^{5,54} Por lo tanto, el objetivo del estudio fue explorar el

conocimiento de una población de padres y cuidadores en México sobre el cáncer infantil, e identificar la necesidad de educación y promoción de la salud en países de bajos y medianos ingresos.

Metodología

Lugar y población de estudio

El universo del presente estudio descriptivo y transversal se obtuvo de un Foro de Educación y Desarrollo Infantil, que se llevó a cabo en Monterrey, México, en enero de 2020, y al que acudieron padres y cuidadores de niños y adolescentes de 0-18 años, de los cuales 112 estuvieron de acuerdo en participar en el estudio.

Diseño de la encuesta

La encuesta se diseñó para evaluar: (1) el número de niños a los que se cuidan, tipo de acceso al sistema de salud, educación, (2) si los encuestados conocían a un niño con diagnóstico de cáncer y su relación con él/ella, (3) conocimiento relacionado a varios datos del cáncer infantil, (4) conocimiento sobre signos/síntomas del cáncer infantil, (5) estrategias de diagnóstico temprano, y (6) exposición a información confiable sobre cáncer en niños y adolescentes. La validez de la encuesta se evaluó en un estudio piloto con 30 padres en una sala de espera de una clínica pediátrica ambulatoria. Las preguntas se validaron con el método Delphi⁵⁸ con un panel de 9 expertos en Oncología Pediátrica.

Herramienta de la encuesta. El cuestionario incluyó 29 ítems. Ocho preguntas se diseñaron para obtener información demográfica. Cuatro preguntas se incluyeron relacionadas con: (1) número de niños a los que se cuida, (2) médico responsable de la atención en la salud del niño, (3) tipo de práctica del médico, y (4) tipo de escuela a la que asiste el niño. Se incluyeron 2 preguntas respecto a la experiencia de conocer a un niño con diagnóstico de

cáncer y su relación con él/ella. Seis preguntas fueron diseñadas para evaluar el conocimiento respecto: (1) la definición de cáncer, (2) el primer pensamiento al escuchar la palabra “cáncer”, (3) el tipo de cáncer más común, (4) qué tan frecuente piensan que es el cáncer en niños, (5) causas de cáncer en niños, y (6) grupo de edad en Pediatría más común para presentar cáncer. De estas 6 preguntas, todas a excepción de la tercera y cuarta se respondieron usando una escala Likert de 5 puntos midiendo el nivel de acuerdo/desacuerdo. Se incluyeron 3 preguntas sobre los síntomas de cáncer en niños y adolescentes: (1) signos/síntomas de alarma (incluyendo una escala Likert de 5 puntos para evaluar el nivel de acuerdo/desacuerdo), (2) si consideran que cualquier síntoma que dure más de 2-3 semanas en los niños debe ser sospechoso de cáncer, y (3) si piensan que el síndrome de Down es un factor de riesgo para el cáncer en niños. Se diseñaron 2 preguntas para evaluar el conocimiento sobre estrategias de diagnóstico temprano: (1) medidas preventivas para asegurar un diagnóstico temprano del cáncer infantil (usando una escala Likert de 5 puntos para evaluar el nivel de acuerdo/desacuerdo), y (2) si consideran que un diagnóstico temprano se relaciona con una tasa de curación más alta. Se evaluó la exposición de los padres y cuidadores a información confiable sobre el cáncer pediátrico al preguntar: (1) si han recibido información sobre el cáncer en Pediatría, (2) fuente de información, (3) conocimiento sobre el hecho de que las vacunas pueden ayudar a prevenir ciertos tipos de cáncer, y (4) si les gustaría recibir información sobre signos/síntomas de alarma, diagnóstico temprano, y tratamiento de cáncer en niños.

Diseño del estudio y participantes

La encuesta se realizó en Google Forms en español y se distribuyó a 112 padres/cuidadores; cada encuesta se completó en aproximadamente 15 minutos. Se aplicaron

restricciones a cada pregunta, de manera que las respuestas no pudieran ser enviadas a la base de datos final si faltaba alguna pregunta de responder. Solamente las encuestas completas se procesaron, sin excluirse ninguna. La participación en el estudio fue voluntaria, las respuestas fueron anónimas, y no se ofrecieron incentivos ni recompensas. Previo a iniciar el estudio, se obtuvo el permiso del foro mencionado. El cuestionario y la metodología se aprobaron por el Comité de Ética de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de TecSalud, Tecnológico de Monterrey (número P000112-LLA2020-CEIC-CR003), y la metodología se realizó de acuerdo con las guías relevantes. Previo a obtener el consentimiento, se les proporcionó a todos los padres y cuidadores información del estudio, incluyendo el objetivo, plan, y beneficios del proyecto.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se reportaron en medianas y rangos intercuartiles (25°-75°) y se analizaron con la prueba U de Mann-Whitney. Las variables categóricas se analizaron usando la prueba exacta de Fisher o χ^2 . Además del análisis descriptivo, se ordenaron las encuestas respecto a si los encuestados tenían la experiencia de conocer o no a un niño con diagnóstico de cáncer, comparándolas entre sí. Los valores P menores a 0.05 se consideraron estadísticamente significativos, y se tuvo una confiabilidad alfa adecuada para todas las preguntas ($\alpha = 0.899$). La encuesta se analizó en el software IBM SPSS Statistics® Versión 27.0.

Resultados

De los padres y cuidadores que participaron en el estudio, 61.6% eran madres, 29.5% tenían entre 30-34 años, 59.8% tenían educación profesional, y 77.7% mencionaron que el

médico responsable de evaluar a los niños que cuidaban por lo menos una vez al año era el Pediatra (Tabla 2).

Entre los 112 padres y cuidadores, 41.1% conocían a un niño con diagnóstico de cáncer. Cuando respondieron sobre la definición de cáncer, 83.9% estuvieron de totalmente de acuerdo en que es una enfermedad preocupante, y 71.4% estuvieron totalmente de acuerdo en que es una enfermedad dolorosa. La pregunta respecto al primer pensamiento que tienen los padres/cuidadores al escuchar la palabra “cáncer” mostró que el 64.3% están totalmente de acuerdo que es sufrimiento, y 62.5% estuvieron totalmente de acuerdo en que es quimioterapia. Más del 90% mencionaron que la leucemia es el tipo de cáncer más común en niños, y 50.9% mencionaron que el cáncer en la infancia es frecuente. Respecto al grupo de edad en Pediatría en el que más frecuentemente se presenta el cáncer, 20.5% estuvieron totalmente de acuerdo que es entre los 6-12 años (Tabla 3). Entre las opciones proporcionadas sobre las causas de cáncer en niños, la más frecuentemente respondida fue exposición a la radiación (Figura 1).

Se incluyó una pregunta para determinar cuáles signos/síntomas los padres/cuidadores consideran como datos de sospecha de cáncer en niños (Figura 2). Las 3 opciones con mayor número de respuestas fueron crecimiento/bola en alguna parte del cuerpo, moretones que aparecieron sin haber recibido un golpe o sin otra explicación, y pérdida de peso. Del total de encuestados, 58.9% respondieron que cualquier síntoma que dure más de 2-3 semanas en los niños debe ser de sospecha de cáncer, y 88.4% no consideraron al síndrome de Down como un factor de riesgo para cáncer en Pediatría.

Casi todos los encuestados (97.3%) consideraron que un diagnóstico temprano de cáncer en niños se relaciona con una mayor tasa de curación (Tabla 4), y las 3 opciones con mayor número de respuestas respecto a medidas preventivas que se consideraron importantes

para asegurar un diagnóstico temprano de cáncer en niños fueron: mejorar la educación de padres /cuidadores sobre cáncer en niños, acudir a las citas de control de niño sano, y tener una alimentación sana (Figura 3).

Respecto a la exposición de padres y cuidadores a información sobre cáncer en niños se mostró que 66.1% nunca habían recibido información. Más del 70% mencionó que no sabían que las vacunas pueden prevenir ciertos tipos de cáncer en la infancia; y 92.9% expresaron su deseo de recibir información sobre los signos/síntomas, diagnóstico temprano, y tratamiento de cáncer en niños (Tabla 4).

Las siguientes relaciones se encontraron estadísticamente significativas, considerando 2 grupos respecto a conocer/no conocer a un niño con cáncer (los datos no se muestran): definir el cáncer como una enfermedad fatal ($W=1073.50$, $p=0.006$); definir el cáncer como una enfermedad que siempre causa la muerte ($W=1060.00$, $p=0.005$); utilizar suplementos con vitaminas para los niños ($W=1053.00$, $p=0.005$) y tener revisiones de rutina con estudios de imagen específicos (ultrasonido, tomografía, resonancia magnética) ($W=1052.50$, $p=0.004$) como medidas preventivas para asegurar un diagnóstico temprano de cáncer en niños; la exposición a cualquier información sobre cáncer en niños ($X^2=8.994$, $df=1$, $p=0.003$), el hecho de que el Pediatra sea la fuente de información sobre el cáncer en niños ($X^2=3.865$, $df=1$, $p=0.049$), y el conocimiento de que las vacunas pueden ayudar a prevenir ciertos tipos de cáncer ($X^2=7.129$, $df=1$, $p=0.008$).

Discusión

Los continuos avances médicos han demostrado que el cáncer en niños no se puede prevenir. Es por esto, que el pilar para mejorar el pronóstico con el uso de tratamientos más efectivos y menos tóxicos recae en varios factores, de los cuales un diagnóstico temprano es

de suma importancia. Sin embargo, el camino hacia obtener un mejor pronóstico para los niños con cáncer en los LMICs frecuentemente tiene una gran cantidad de obstáculos, en donde realizar un diagnóstico oportuno depende de múltiples factores, tales como: la biología del cáncer, las características del paciente, la educación/experiencia del médico, el acceso al sistema de salud, y el ambiente familiar del niño.^{59,60} Sin embargo, existe la necesidad de enfocarse en los factores modificables, tales como el conocimiento de padres y cuidadores sobre el cáncer en niños, con el objetivo de realizar un diagnóstico temprano de este grupo de enfermedades. Por esta razón, el presente estudio se diseñó para evaluar su conocimiento sobre este tema, con el objetivo de tener un mejor entendimiento de la influencia de este factor en el diagnóstico tardío del cáncer en Pediatría, de manera que pueda tenerse un enfoque en una intervención para implementar programas efectivos y políticas públicas para asegurar un diagnóstico oportuno del cáncer en niños.

Según nuestro conocimiento, existen algunos estudios realizados en América Latina en los que se evaluó el conocimiento de padres y cuidadores sobre el cáncer infantil^{53,59} y, en la revisión realizada de la literatura, se encontraron otros 2 estudios de este tipo, uno realizado en Turquía⁶¹ Y otro en Grecia.⁶² Actualmente, evaluar el conocimiento de padres y cuidadores sobre el cáncer en niños es importante, ya que factores relacionados con los padres tales como un nivel bajo de educación, edad menor, y estatus socioeconómico bajo se pueden asociar con un mayor retraso en el diagnóstico de cáncer en pacientes pediátricos.^{51,59}

En nuestro estudio, más de la mitad de los padres y cuidadores contaban con un grado profesional, y 29.5% se encontraban en el rango de edad de 30-34 años. Sin embargo, 66.1% mencionaron que nunca habían recibido información sobre el cáncer infantil, lo que resalta que, aunque más de la mitad tenían un nivel alto de educación, existe la necesidad de una mejor educación respecto al cáncer pediátrico.

Más del 75% de los padres y cuidadores mencionaron que el médico responsable de evaluar a sus niños por lo menos una vez al año es el Pediatra, remarcando la importancia de las visitas regulares de control del niño sano para establecer un cuidado y vigilancia continuos de todos los niños, lo que puede ayudar a identificar síntomas sutiles que pueden no notarse inicialmente por los miembros de la familia.⁶³

Un número considerable de padres y cuidadores reportaron que conocían a un niño con diagnóstico de cáncer; mientras que cuando se les cuestionó sobre la definición de cáncer, las principales respuestas con las que mencionaron estar totalmente de acuerdo fueron que es una enfermedad preocupante y dolorosa. Además, la mayoría mencionaron estar totalmente de acuerdo en que cuando escuchan la palabra ‘cáncer’ la relacionan con ‘sufrimiento’. Estos resultados resaltan la forma en la que los padres y cuidadores perciben esta enfermedad y, aunque el bagaje cultural debe considerarse siempre,⁶⁴ el cáncer en niños la mayoría de las veces se identifica como la enfermedad más aterradora. Un análisis de las representaciones contemporáneas del cáncer infantil en los medios de comunicación de Rumania⁶⁵ estableció que un diagnóstico como es el cáncer, que puede potencialmente llevar a una muerte prematura, se percibe como una transgresión que frecuentemente genera reacciones, sentimientos y estigmas negativos. Esto puede apoyar los hallazgos de nuestro estudio relacionados a las percepciones de los encuestados en cuanto al cáncer infantil como preocupante y doloroso, así como la asociación con palabras como ‘sufrimiento’.

La incidencia del cáncer infantil varía entre los diferentes países; específicamente, en México se ha incrementado de 133.5 en el 2007 a 150.1/millón de niños en el 2015.⁶⁶ Y aunque el tipo de cáncer más prevalente puede también variar, en México el de mayor prevalencia es la leucemia linfoblástica aguda (LLA).⁶⁶ En el presente estudio, el tipo de cáncer en niños que los padres y cuidadores reportaron como el más común fue leucemia, con

un 20.5% que estuvieron totalmente de acuerdo en que el grupo de edad más común es de los 6-12 años. Estos hallazgos sugieren que, aunque es de su conocimiento el tipo de cáncer más común en niños, desconocen el grupo de edad más común y al que deben vigilar con mayor cautela, ya que la edad en la que la incidencia del cáncer infantil es mayor es entre los 2 y 6 años.⁶⁶

Cuando se les preguntó a los padres y cuidadores sobre las opciones que consideran como causas del cáncer infantil, las 3 principales respuestas mencionando estar totalmente de acuerdo fueron exposición a la radiación (52.0%), tabaquismo durante el embarazo (27.0%), e historia familiar de cáncer y malos hábitos alimenticios (ambos con un 20.0%). Ya que la LLA es el tipo de cáncer infantil con mayor prevalencia en México, es de suma importancia que los padres y cuidadores conozcan los factores que se pueden relacionar con su etiología. Varios factores pueden contribuir a la etiología de dicha enfermedad o pueden tener un efecto protector para la misma, incluyendo el tabaquismo de los padres,^{67,68} y la lactancia materna,^{69,70} respectivamente. Los padres y cuidadores del presente estudio desconocían el efecto protector que la lactancia materna puede tener para el cáncer infantil, específicamente para la LLA, ya que muy pocos estuvieron totalmente de acuerdo en que el no alimentar a los niños con seno materno puede ser una causa de cáncer en ellos, casi en la misma proporción que aquéllos que mencionaron como causa la brujería y el castigo divino.

Un estudio multicéntrico de cohortes realizado en México mostró que el tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de cáncer en niños era de 43.5 ± 22.5 días.⁷¹ El reconocimiento de los signos/síntomas entre la población general y los médicos de primer contacto es el primer factor esencial en una cadena de eventos que, ultimadamente, lleva a un diagnóstico temprano y oportuno del cáncer en los niños. En nuestro estudio, los 3 principales signos y síntomas que los encuestados mencionaron estar

totalmente de acuerdo en considerarlos como datos de alarma del cáncer infantil fueron crecimiento/bola en alguna parte del cuerpo, moretones que aparecieron sin haber recibido un golpe o sin otra explicación, y pérdida de peso. En la literatura se menciona que los síntomas más comunes de cáncer en niños son: (1) palidez, fatiga, y malestar general; (2) fiebre; y (3) infecciones recurrentes o resistentes al tratamiento.⁷² Aunque todos los signos y síntomas que se incluyeron en esta pregunta se deben considerar como datos de sospecha, e incluso aunque los resultados muestran que los encuestados tienen noción de cuáles síntomas son más comunes, existe aún un bajo nivel de conocimiento considerando que no mencionaron a la fiebre como uno de los 3 principales signos/síntomas de cáncer infantil, y que el mayor reto en diagnosticar estas enfermedades es que frecuentemente se presentan con síntomas inespecíficos que se relacionan con enfermedades más comunes y que suelen tener un mejor pronóstico.

Entre los encuestados, 58.9% respondieron que cualquier síntoma que dure más de 2-3 semanas debe ser sospechoso de cáncer en niños. Esto es de suma importancia por mencionar, ya que se ha reportado que el tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y la primera valoración médica es de 9.2 ± 16.6 días, seguido de 34.3 ± 16.3 días desde la valoración inicial hasta la confirmación del diagnóstico de cáncer, después de un promedio de 2.3 consultas,⁷¹ remarcando la necesidad de buscar atención médica tan pronto como los padres o cuidadores detectan síntomas persistentes. Un estudio cualitativo de padres con niños de nuevo diagnóstico oncológico demostró que la mayoría de ellos atribuían los síntomas del cáncer a enfermedades menos graves; especialmente cuando observaban que se encontraban con buen estado general, lo cual interpretaban con “incompatible” con una enfermedad como el cáncer.⁷³

Un factor contribuyente importante para la mortalidad de niños con cáncer en México es el diagnóstico en estadios avanzados de la enfermedad, lo cual se estima que sucede en casi el 70% de los casos,⁵⁶ en contraste con los países de altos ingresos, en los que aproximadamente el 70% de los casos se diagnostican con una enfermedad localizada o regional.⁷⁴ Entre los encuestados, 97.3% consideraron que un diagnóstico temprano del cáncer en niños se relaciona con una mayor tasa de curación, mencionando que las 3 principales medidas preventivas son: mejorar la educación de padres y cuidadores sobre el cáncer infantil, acudir a las consultas de control de niño sano, y tener una alimentación sana. Además, 92.9% expresaron su deseo de recibir información sobre el cáncer infantil. aunque la mayoría de los encuestados están al tanto del rol importante que tiene el diagnóstico temprano del cáncer infantil para tener un mejor pronóstico, los resultados también señalan que tienen el deseo de recibir información confiable, enfatizando la deficiencia que perciben en el conocimiento sobre el tema.

Nuestro estudio tiene limitaciones, incluyendo un número limitado de encuestados y, que aquéllos que estuvieron de acuerdo en participar pueden no ser una muestra representativa de la población completa de padres y cuidadores de México. Además, puede ser posible también que las características de los padres y cuidadores que participaron sean distintas a las de aquéllos que no lo hicieron, y que esto pueda tener un impacto en los resultados e interpretaciones del estudio. Por otro lado, este estudio no aborda las percepciones de los padres y cuidadores en la comunicación de distintos medios sobre el cáncer infantil, ni tampoco los factores culturales que ejercen una influencia en el conocimiento que tienen sobre este grupo de enfermedades.

Conclusiones

A pesar de que una gran cantidad de factores influyen en realizar un diagnóstico temprano y oportuno del cáncer infantil, fortalecer el uso de servicios de salud pediátricos enfocados en la prevención, así como de campañas públicas para mejorar el conocimiento de padres y cuidadores sobre los signos y síntomas de sospecha de este grupo de enfermedades, es de suma importancia para mejorar el intervalo de retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de cáncer en niños, con el objetivo de tener un mejor pronóstico con un menor número de complicaciones. En el futuro, el uso de herramientas (como aplicaciones de celular) que ayuden en la educación de un mayor número de cuidadores fortalecerá el conocimiento y contribución en este tema, ya que la educación de la población es de suma importancia para el diagnóstico temprano y oportuno del cáncer infantil. Finalmente, el otro aspecto por trabajar es la promoción de políticas públicas que apoyen el diagnóstico temprano del cáncer, principalmente en niños, que conforman una población doblemente vulnerable.

Tablas

Tabla 2. Características demográficas de padres/cuidadores, sistema de salud y educación de los niños a su cuidado.

		n	%
Total		112	100
Rol en el cuidado de los niños	Madre	69	61.6
	Padre	23	20.5
	Cuidador que es familiar (abuelo, abuela, tío, tía, primo, prima)	17	15.2
	Cuidador que no es familiar (enfermera, niñera)	3	2.7
Sexo	Femenino	88	78.6
	Masculino	24	21.4
Rango de edad	<20 años	5	4.5
	20-24 años	8	7.1

	25-29 años	8	7.1
	30-34 años	33	29.5
	35-39 años	25	22.3
	40-44 años	15	13.4
	45-49 años	9	8.0
	≥50 años	9	8.0
Escolaridad	Ninguna	1	0.9
	Primaria incompleta	2	1.8
	Primaria completa	1	0.9
	Secundaria incompleta	0	0
	Secundaria completa	10	8.9
	Preparatoria incompleta	2	1.8
	Preparatoria completa	5	4.5
	Profesional	67	59.8
	Maestría	21	18.8
	Doctorado	3	2.7
Estado civil	Soletado(a)	13	11.6
	Casado(a)	84	75.0
	Unión libre	11	9.8
	Separado(a)	3	2.7
	Divorciado(a)	1	0.9
	Viudo(a)	0	0
Estatus laboral	Empleado	80	71.4
	Desempleado	32	28.6
Tabaquismo	Fumador	25	22.3
	No fumador	87	77.7
Enfermedad crónica	Diabetes mellitus	9	8.0
	Hipertensión	16	14.3
	Cáncer	1	0.9
	Ninguna	82	73.2
	Otra	4	3.6
Número de niños a su cuidado	1	31	27.7
	2	43	38.4
	3	31	27.7
	4	1	0.9
	≥5	6	5.4
Médico responsable de evaluar al niño por lo menos una vez al año	Médico general	16	14.3
	Médico familiar	7	6.3
	Pediatra	87	77.7
	Especialista en Medicina Alternativa	0	0
	No acude con ningún médico	2	1.8
Tipo de práctica del médico responsable	Práctica pública	16	14.3
	Práctica privada	94	83.9
	No consulta con ningún médico	2	1.8
Tipo de escuela/guardería a la que acuden los niños	Escuela/guardería pública	15	13.4
	Escuela/guardería privada	78	69.6
	Aun no asisten a la escuela/guardería	19	17

Tabla 3. Respuestas de los encuestados respecto a conocer a un(a) niño(a) con diagnóstico de cáncer, la relación con él(ella), y el conocimiento sobre datos de cáncer infantil.

	n	%
Total	112	100
Experiencia de conocer a un(a) niño(a) con cáncer		
Sí	46	41.1
No	66	58.9
Relación con el(la) niño(a) con cáncer		
Familiar	10	8.9
Amigo/vecino	21	18.8
Lo vi en el hospital/calle/televisión	9	8.0
Lo vi en redes sociales	7	6.3
No conozco ni he conocido a ningún niño con cáncer	65	58
Definición de cáncer		
Enfermedad fatal		
Totalmente en desacuerdo	9	8.0
Desacuerdo	13	11.6
Neutral	14	12.5
De acuerdo	29	25.9
Totalmente de acuerdo	47	42.0
Enfermedad preocupante		
Totalmente en desacuerdo	6	5.4
Desacuerdo	0	0
Neutral	3	2.7
De acuerdo	9	8.0
Totalmente de acuerdo	94	83.9
Enfermedad dolorosa		
Totalmente en desacuerdo	5	4.5
Desacuerdo	3	2.7
Neutral	3	2.7
De acuerdo	21	18.8
Totalmente de acuerdo	80	71.4
Enfermedad que siempre causa la muerte		
Totalmente en desacuerdo	34	30.4
Desacuerdo	25	22.3
Neutral	16	14.3
De acuerdo	29	25.9
Totalmente de acuerdo	8	7.1
No sé qué es el cáncer		
Totalmente en desacuerdo	74	66.1
Desacuerdo	18	16.1
Neutral	4	3.6
De acuerdo	10	8.9
Totalmente de acuerdo	6	5.4
Primer pensamiento cuando escucha la palabra “cáncer”		

Dolor muy fuerte		
Totalmente en desacuerdo	5	4.5
Desacuerdo	12	10.7
Neutral	17	15.2
De acuerdo	27	24.1
Totalmente de acuerdo	51	45.5
Sufrimiento		
Totalmente en desacuerdo	5	4.5
Desacuerdo	5	4.5
Neutral	4	3.6
De acuerdo	26	23.2
Totalmente de acuerdo	72	64.3
Pérdida del cabello		
Totalmente en desacuerdo	6	5.4
Desacuerdo	2	1.8
Neutral	14	12.5
De acuerdo	38	33.9
Totalmente de acuerdo	52	46.4
Quimioterapia		
Totalmente en desacuerdo	5	4.5
Desacuerdo	1	0.9
Neutral	8	7.1
De acuerdo	28	25.0
Totalmente de acuerdo	70	62.5
Uso de cubrebocas		
Totalmente en desacuerdo	16	14.3
Desacuerdo	23	20.5
Neutral	35	31.3
De acuerdo	18	16.1
Totalmente de acuerdo	20	17.9
Muerte		
Totalmente en desacuerdo	5	4.5
Desacuerdo	22	19.6
Neutral	24	21.4
De acuerdo	32	28.6
Totalmente de acuerdo	29	25.9
Estar todo el tiempo en el hospital		
Totalmente en desacuerdo	11	9.8
Desacuerdo	22	19.6
Neutral	33	29.5
De acuerdo	27	24.1
Totalmente de acuerdo	19	17.0
Tipo de cáncer más común en niños		
Leucemia	104	92.9
Linfomas	5	4.5
Tumores cerebrales	3	2.7
Frecuencia del cáncer en niños		
Muy frecuente	25	22.3

Frecuente	57	50.9
Ocasional	0	0
Raro	30	26.8
El cancer no existe en los niños	0	0
Grupo de edad más frecuente de cáncer pediátrico		
0-1 meses		
Totalmente en desacuerdo	30	26.8
Desacuerdo	18	16.1
Neutral	48	42.9
De acuerdo	9	8.0
Totalmente de acuerdo	7	6.3
2 meses – 2 años		
Totalmente en desacuerdo	16	14.3
Desacuerdo	15	13.4
Neutral	44	39.3
De acuerdo	24	21.4
Totalmente de acuerdo	13	11.6
3-5 años		
Totalmente en desacuerdo	7	6.3
Desacuerdo	4	3.6
Neutral	43	38.4
De acuerdo	40	35.7
Totalmente de acuerdo	18	16.1
6-12 años		
Totalmente en desacuerdo	6	5.4
Desacuerdo	6	5.4
Neutral	38	33.9
De acuerdo	39	34.8
Totalmente de acuerdo	23	20.5
13-18 años		
Totalmente en desacuerdo	13	11.6
Desacuerdo	10	8.9
Neutral	41	36.6
De acuerdo	29	25.9
Totalmente de acuerdo	19	17.0

Tabla 4. Respuestas de padres/cuidadores sobre los síntomas de cáncer en niños, estrategias de diagnóstico temprano, y exposición a información sobre el tema.

	n	%
Total	112	100
Opinión sobre que cualquier síntoma que dure más de 2-3 semanas (incluyendo fiebre) en los niños debe ser sospecha de cáncer		
Sí	66	58.9
No	46	41.1
El síndrome de Down es un factor de riesgo para cáncer infantil		

Sí	13	11.6
No	99	88.4
Un diagnóstico temprano de cáncer en niños se relaciona con una alta tasa de curación	109	97.3
Sí	3	2.7
No		
Ha recibido información sobre cáncer en niños		
Sí	38	33.9
No	74	66.1
Medio de donde ha recibido información sobre el cáncer en niños		
Televisión		
Sí	25	22.3
No	87	77.7
Cine		
Sí	9	8.0
No	103	92.0
Escuela de los niños		
Sí	7	6.3
No	105	93.8
Escuela del padre/madre/cuidador		
Sí	6	5.4
No	106	94.6
Pediatra		
Sí	26	23.2
No	86	76.8
Otro profesional de la salud (enfermera, médico general, médico familiar)		
Sí	22	19.6
No	90	80.4
Vecino/familiar		
Sí	11	9.8
No	101	90.2
Periódico/revistas		
Sí	13	11.6
No	99	88.4
Internet		
Sí	32	28.6
No	80	71.4
Redes sociales		
Sí	23	20.5
No	89	79.5
Conocimiento de que las vacunas pueden ayudar a prevenir algunos tipos de cáncer		
Sí	29	25.9
No	83	74.1
Deseo de recibir información confiable sobre los signos y síntomas de alarma, diagnóstico temprano, y tratamiento de cáncer en niños.		
Sí	104	92.9
No	8	7.1

Figuras

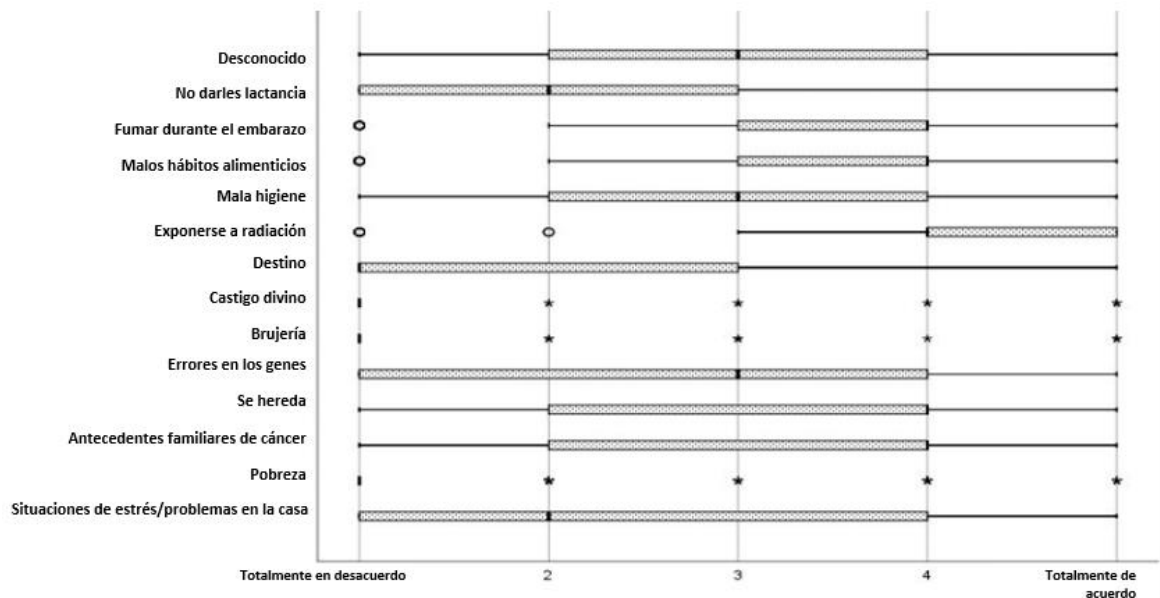


Figura 1. Percepción de padres y cuidadores sobre las causas de cáncer infantil. La línea a la mitad de la caja representa la mediana; los bordes de la caja representan los percentiles 25° y 75°; y los extremos representan los valores mínimo y máximo.

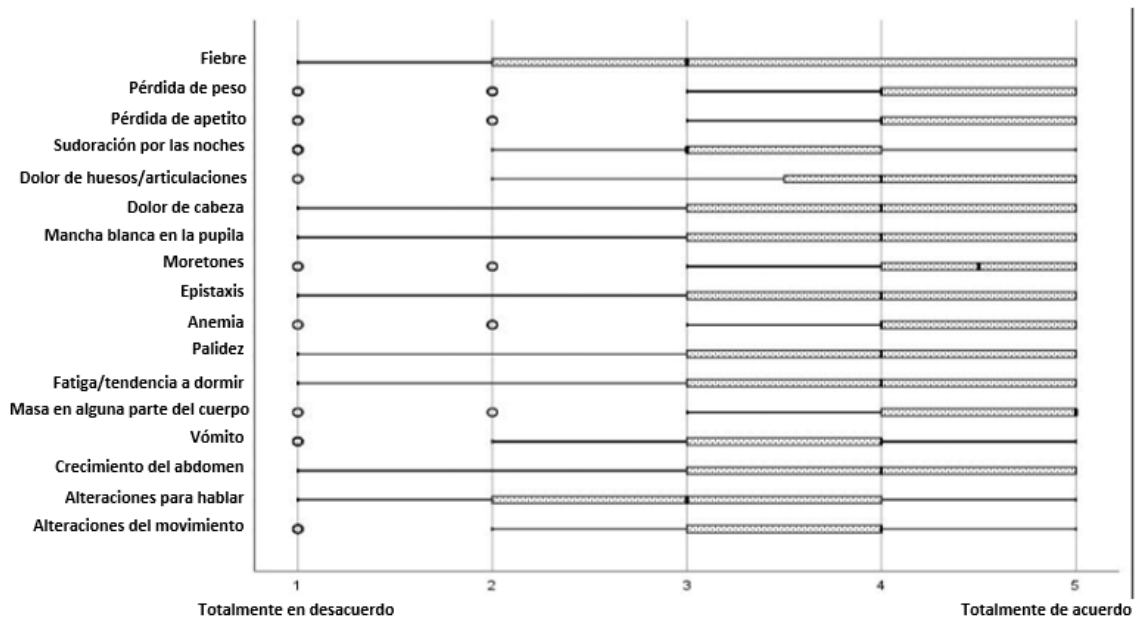


Figura 2. Respuestas de los padres y cuidadores sobre los datos de alarma y signos/síntomas del cáncer infantil. La línea a la mitad de la caja representa la mediana; los bordes de la caja representan los percentiles 25° y 75°; y los extremos representan los valores mínimo y máximo.

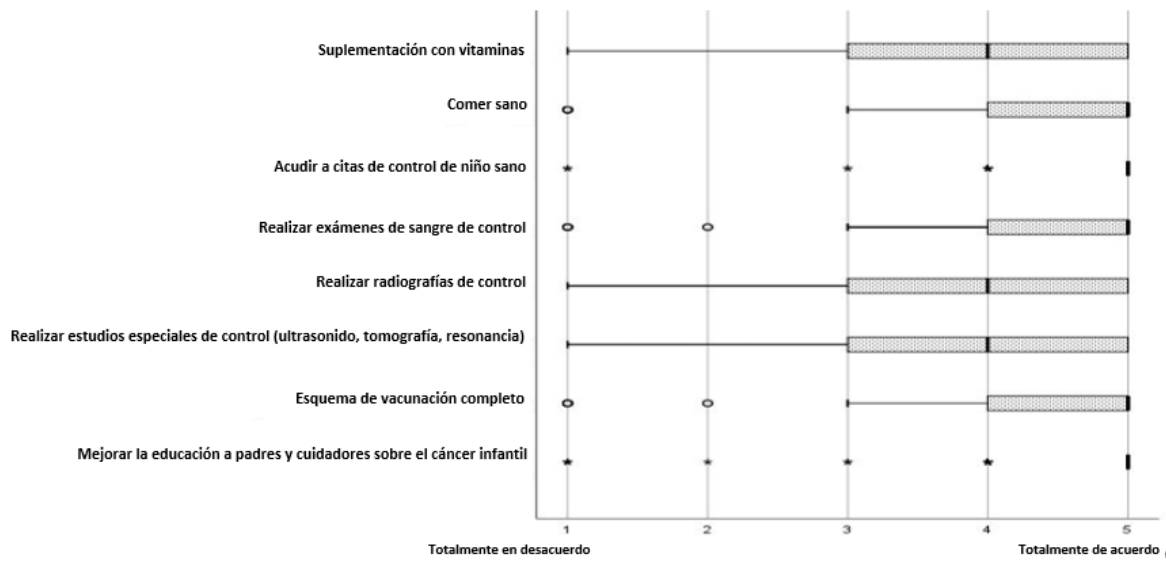


Figura 3. Percepciones de los padres y cuidadores sobre las medidas para un diagnóstico temprano del cáncer infantil. La línea a la mitad de la caja representa la mediana; los bordes de la caja representan los percentiles 25° y 75°; y los extremos representan los valores mínimo y máximo.

Proceso de escritura y publicación del artículo

El presente trabajo se encuentra en proceso de revisión en la revista *BMC Pediatrics* como se muestra a continuación:

SPRINGER NATURE
SNAPP

Your submissions

Track your submissions

Exploring Knowledge of Parents about Cancer Symptoms in Children: An Observational Study Regarding the Need for Education Tools and Health Promotion in Low- and Middle- Income Countries

Editor appointed 17 May 22

Corresponding Author: Julieta Rodríguez-De-Ita
BMC Pediatrics
 303fbb4e-57fc-4110-86a9-d16925365848 | v.1.1

9. Sección 2. Percepción de Hematólogos y Oncólogos Pediatras sobre la evaluación nutricional, evolución clínica y estrategias para disminuir la obesidad en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda.

9. Sección 2. Percepción de Hematólogos y Oncólogos Pediatras sobre la evaluación nutricional, evolución clínica y estrategias para disminuir la obesidad en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda.

Justificación: La LLA es el tipo de cáncer más común en la infancia y, a su vez, el tipo de cáncer con una mayor prevalencia de niños con obesidad. Además, se ha identificado la obesidad como un problema de salud en pacientes sobrevivientes de LLA. Debido a esto, la evaluación e intervención en el ámbito nutricional del paciente pediátrico con LLA es fundamental como parte de su manejo integral y multidisciplinario. Existe una ventana de oportunidad para intervenir en etapas tempranas del tratamiento, requiriendo la detección y manejo oportuno de la obesidad en los centros de atención a pacientes pediátricos oncológicos. El primer paso para una detección oportuna es la estandarización de procesos que garanticen el registro, seguimiento y manejo de pacientes con obesidad, para lo cual existe la necesidad de conocer la percepción de Hematólogos y Oncólogos Pediatras de nuestro país sobre la evaluación nutricional, evolución clínica y estrategias para disminuir la obesidad en niños y adolescentes con LLA.

Objetivo: Describir la percepción de los Hematólogos y Oncólogos Pediatras en México sobre la evaluación nutricional, evolución clínica y estrategias para disminuir la obesidad en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda.

Hipótesis: En el presente trabajo de investigación no se presenta hipótesis debido a que es un estudio observacional descriptivo.

Percepciones de Hematólogos y Oncólogos Pediatras sobre la Obesidad en Niños y Adolescentes con Leucemia Linfoblástica Aguda

Resumen

Antecedentes: La obesidad es un factor pronóstico en los niños con leucemia linfoblástica aguda. A pesar de esto, no en todos los centros de Hematología y Oncología Pediátrica en los países de bajos y medianos ingreso se evalúa el estado nutricional de los niños con cáncer al diagnóstico o durante el tratamiento. En el presente estudio se analizan las percepciones de Hematólogos y Oncólogos Pediatras respecto a la evaluación nutricional, evolución clínica, y estrategias para reducir la obesidad en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda, incluyendo estrategias para mejorar la innovación en educación sobre el tema para padres y subespecialistas.

Métodos: Se aplicó una encuesta impresa a 71 Hematólogos y Oncólogos Pediatras.

Resultados: Cincuenta y seis (78.9%) encuestados mencionaron tener acceso a un especialista en nutrición en sus hospitales. Todos (100%) consideraron a la obesidad como un factor de riesgo para la toxicidad relacionada al tratamiento, 50 (70.4%) para recaída, y 68 (95.8%) para mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda. Las estrategias para reducir la obesidad se centraron en innovación en la educación de padres y subespecialistas mediante el uso de guías sobre nutrición para padres y pacientes, y guías para Hematólogos y Oncólogos Pediatras sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la obesidad en niños con cáncer.

Conclusiones: Mientras que los subespecialistas reconocen la importancia de la obesidad en la evolución clínica de los niños con leucemia linfoblástica aguda, continúa existiendo una falta de abordaje del estado nutricional durante el tratamiento del cáncer infantil en algunos centros. Por lo anterior, se sugiere la implementación de estrategias para enfrentar este reto por los padres y subespecialistas, considerando que se requiere un esfuerzo

multidisciplinario, entrenamiento nutricional, e innovación en la educación, así como la implementación de guías nutricionales, para mejorar y/o mantener el estado nutricional en los niños con cáncer.

Antecedentes

Entre todas las enfermedades que pueden afectar a la población pediátrica, existen dos en las que se tiene la necesidad de un abordaje multidisciplinario: el cáncer y la obesidad. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el tipo de cáncer más común en niños y adolescentes a nivel mundial,⁷⁵ mientras que la obesidad infantil es un problema de salud pública,⁷⁶ lo que indica que los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA no son la excepción a padecer esta última condición, teniéndose la misma prevalencia que en la población pediátrica general.⁷⁷

Múltiples estudios prospectivos de cohorte han demostrado una asociación entre la obesidad y una menor tasa de supervivencia global (SG)⁷⁸ y de supervivencia libre de enfermedad (SLE)⁷⁹ en niños y adolescentes con LLA, así como una prevalencia incrementada de la toxicidad relacionada a tratamiento (TRT) y de eventos adversos.^{50,80} Los sobrevivientes de cáncer también se ven afectados, como se evidencia por un incremento en el riesgo de una densidad mineral ósea baja, síndrome metabólico, y peor calidad de vida en general cuando se comparan con niños sanos de la misma edad.^{77,81,82}

Por lo anterior, la malnutrición, tanto en la forma de desnutrición como de obesidad, ha ganado mayor atención en años recientes al evidenciarse la creación de grupos de expertos y comités, tales como el Comité de Nutrición y Salud de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP, por sus siglas en inglés)⁸³ y el Comité de Nutrición del Grupo de Oncología Pediátrica (COG, por sus siglas en inglés).⁸⁴ La evaluación y las intervenciones nutricionales para los niños con cáncer deben realizarse en todas las fases del tratamiento

oncológico, con un esfuerzo activo y multidisciplinario para mejorar y/o mantener el estado nutricional de los pacientes.⁸⁴ Sin embargo, existen algunos hospitales que no incluyen la valoración nutricional como parte del equipo multidisciplinario que los niños con cáncer requieren y, de igual forma, se requiere un mayor número de estrategias de innovación educativa para el personal que se dedica a ver este tipo de enfermedades.

Por lo tanto, nuestro objetivo fue examinar las percepciones de Hematólogos y Oncólogos Pediatras en México respecto a la evaluación nutricional de niños con LLA y obesidad, así como sus experiencias personales respecto a la evolución clínica y estrategias recomendadas para reducir la obesidad en este grupo de pacientes.

Métodos

Lugar y población de estudio

La población de estudio incluyó Hematólogos y Oncólogos Pediatras cuya práctica clínica fuera pública o privada, y que asistieron al XXV Congreso Internacional de Hematología y Oncología Pediátrica, organizado por la Agrupación Mexicana de Hemato-Oncología Pediátrica (AMOHP) en junio de 2019, en Acapulco, México. Setenta y cuatro Hematólogos y Oncólogos Pediatras respondieron la encuesta.

Diseño del estudio

Se elaboró y diseñó una encuesta para evaluar las percepciones de Hematólogos y Oncólogos Pediatras sobre (1) evaluación nutricional (acceso a la opinión de un experto especialista en nutrición, barreras durante la evaluación tratamiento, y seguimiento), (2) evolución clínica (toxicidad, recaída, y tasas de mortalidad), y (3) estrategias para reducir la obesidad en niños y adolescentes con LLA, incluyendo la mejoría en la innovación educativa para padres y subespecialistas. Las preguntas se validaron con el método Delphi⁵⁸ con un

panel de 3 expertos, con una adecuada validez interna. El alfa de Cronbach para todas las preguntas de la encuesta fue adecuada ($\alpha = 0.90$).

Diseño del estudio y participantes

La encuesta se imprimió en español y se distribuyó a 74 Hematólogos y Oncólogos Pediatras que asistieron al XXV Congreso Internacional de Hemato-Oncología Pediátrica, organizado por la AMOHP en junio de 2019, recolectando los datos por 3 días consecutivos. Solamente las encuestas completas se incluyeron, excluyendo 3 de ellas (una porque fue respondida por un Oncólogo de República Dominicana, y dos porque tenían más del 10% de las preguntas sin responder). La participación en el estudio fue voluntaria, las respuestas fueron anónimas, y no se ofrecieron incentivos ni compensaciones para participar. A todos los encuestados se les brindó información sobre el estudio, y se obtuvo su consentimiento para participar. El cuestionario y la metodología se aprobaron por el Comité de Ética de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud TecSalud, del Tecnológico de Monterrey y, previamente a iniciar el estudio, se obtuvo el permiso de la AMOHP.

Análisis estadístico

El objetivo primario fue describir las percepciones de los Hematólogos y Oncólogos Pediatras sobre la evaluación nutricional, evolución clínica, y estrategias para reducir la obesidad en niños y adolescentes con LLA, incluyendo la mejoría en la innovación educativa de los padres y subespecialistas. La encuesta se procesó en el software R® Versión 3.6.1. La validación del cuestionario y el análisis se realizaron previamente a la ejecución del análisis estadístico. Se estimó el alfa de Cronbach (dificultades del tratamiento nutricional $\alpha = 0.8553$ | Acuerdo de una posible intervención $\alpha = 0.8013$) para las preguntas tipo Likert y para las

dicotómicas se utilizó la fórmula 20 de Kuder Richardson ($KR = 0.7235$). Las preguntas se validaron, teniendo una estructura interna aceptable para las secciones Likert de la encuesta y para las preguntas dicotómicas. Para el análisis estadístico, además del análisis descriptivo, se organizaron las preguntas comparativamente según el tipo de práctica de los subespecialistas (pública o privada). Las respuestas de los encuestados con ambos tipos de práctica se consideraron como práctica privada. Las variables cuantitativas se reportaron en medianas y rangos intercuartiles ($25^{\circ} - 75^{\circ}$) y se analizaron con la prueba U de Mann-Whitney. Las variables categóricas se analizaron usando la prueba exacta de Fisher o χ^2 . Los valores P menores de 0.05 se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Características de los participantes. El total de respuestas recibidas fueron 71 (100.0%), 39 (54.9%) y 32 (45.1%) de la práctica pública y privada, respectivamente. La mayoría ($n = 43$, 60.6%) fueron mujeres, 45.1% ($n = 32$) se encontraban en el rango de edad entre 31-40 años, 83.0% ($n = 59$) eran Oncólogos Pediatras, and 32.4% ($n = 23$) tenían 5 años o menos de práctica clínica. La tabla 5 resume las características de los Hematólogos y Oncólogos Pediatras que participaron.

Resultados reportados por los Hematólogos y Oncólogos Pediatras participantes.

Magnitud de la obesidad y LLA. Respecto a la proporción aproximada de niños y adolescentes con LLA y obesidad que los subespecialistas tienen con tratamiento oncológico, la mayoría se encontraban en 3 rangos: 11-20% (29.6%), 21-30% (28.2%), y 31-40% (22.5%). Estos datos no fueron estadísticamente significativos (Tabla 6).

Evaluación nutricional en niños y adolescentes con LLA. En general, 78.9% ($n = 56$) de los participantes tienen acceso en los hospitales donde ejercen a un experto especialista en nutrición o a un Hematólogo/Oncólogo Pediatra con entrenamiento en nutrición. De acuerdo a los encuestados del sector público, 92.3% ($n = 36$) realizan de forma rutinaria una evaluación del estado nutricional del niño/adolescente posterior al diagnóstico oncológico, y se clasifican en grupos de riesgo nutricional, comparativamente con el 68.8% ($n = 22$) de los encuestados del sector privado ($p=0.0086$). Respecto al especialista que realiza la evaluación del estado nutricional del niño/adolescente con LLA, 71.8% ($n = 51$) mencionaron que se realiza por un nutriólogo. La evaluación del estado nutricional mediante el índice de masa corporal (IMC) se reportó por el 84.5% ($n = 60$), con un 94.9% ($n = 37$) y un 71.9% ($n = 23$) para los sectores público y privado, respectivamente ($p=0.0036$).

Seguimiento del estado nutricional en niños y adolescentes con LLA y obesidad. De los 71 encuestados, 57 (80.3%) realizan un seguimiento del estado nutricional durante el tratamiento oncológico. La frecuencia más reportada del crecimiento fue de una vez cada 3 meses ($n = 21$, 29.6%). Sin embargo, los datos no fueron estadísticamente significativos (Tabla 6).

Barreras asociadas con la evaluación del estado nutricional en niños y adolescentes con LLA. Al tratarse de la evaluación del estado nutricional en niños y adolescentes con LLA, las 5 principales barreras que los subespecialistas estuvieron de acuerdo o totalmente de acuerdo en que interfieren con la evaluación fueron las siguientes (Figura 4^a): (1) los subespecialistas se sienten cómodos con discutir el estado nutricional, pero no tienen un buen plan de

intervención (21.2%), (2) la evaluación nutricional no es la principal razón de la consulta u hospitalización del paciente (18.3%), y (3) tras discutir el estado nutricional del niño, los padres no cooperan para realizar una intervención mediante dieta y ejercicio (18.3%). No se encontró una significancia estadística entre dichas barreras respecto a la práctica pública o privada de los subespecialistas encuestados.

Tratamiento de la obesidad en niños y adolescentes con LLA. De los 71 encuestados, 57 (80.3%) respondieron que sí tienen un plan de intervención con dieta y ejercicio para los niños y adolescentes con LLA y obesidad una vez que se ha tenido la valoración y seguimiento del estado nutricional. La mayoría de los subespecialistas ($n = 69$, 97.2%) reportaron que les gustaría utilizar un plan de intervención de dieta y ejercicio para los niños y adolescentes con LLA y obesidad durante su tratamiento, con un 39.4% ($n = 28$) que pensaban que era mejor iniciar dicha intervención durante la fase de mantenimiento. Considerando las condiciones de los hospitales en donde tienen su práctica los encuestados, 67 (94.4%) reportaron que un nutriólogo debería realizar el diagnóstico, iniciar el tratamiento, y continuar con el seguimiento de la obesidad en los niños y adolescentes con LLA para tener el mejor resultado. Los datos obtenidos entre los grupos de encuestados con práctica pública y privada no fueron estadísticamente significativos (Tabla 6).

Evolución clínica en niños y adolescentes con LLA y obesidad. Todos los encuestados ($n = 71$, 100.0%) consideraron a la obesidad como un factor de riesgo de toxicidad. Cuando se les cuestionó sobre qué tipo de TRT se presenta con más frecuencia en los niños y adolescentes con LLA, los 4 tipos principales reportados fueron: (1) hematológica (39.4%); (2) hepática (26.8%), con 15.4% ($n = 6$) y 40.6% ($n = 13$) para el sector público y privado,

respectivamente ($p=0.029$); y (3) gastrointestinal (23.9%). De los 7 encuestados, 50 (70.4%) consideraron a la obesidad como un factor de riesgo para recaída en los niños y adolescentes con LLA, con 28 (39.4%) considerando una recaída temprana como la más común en sus hospitales, 14 (35.9%) y 14 (43.8%) para el sector público y privado, respectivamente. Sesenta y ocho subespecialistas (95.8%) respondieron afirmativamente sobre considerar la obesidad como un factor de riesgo para la mortalidad en niños y adolescentes con LLA. Los datos no fueron estadísticamente significativos para los grupos de sectores público y privado (Tabla 6).

Estrategias para reducir la obesidad en niños y adolescentes con LLA. Respecto a las estrategias para reducir la obesidad en los niños y adolescentes con LLA, incluyendo mejorar la innovación educativa para padres y subespecialistas, no se tuvieron datos estadísticamente significativos (Figura 4b).

Discusión

En las últimas décadas, la clasificación del riesgo de niños y adolescentes con LLA ha influenciado significativamente el tratamiento y pronóstico de dicha enfermedad. Los factores de riesgo que han sido ampliamente estudiados y descritos se relacionan con el paciente, la enfermedad y la respuesta al tratamiento: (1) los relacionados al paciente son edad, género, raza, y estado nutricional; (2) los relacionados a la enfermedad son la cuenta leucocitaria al diagnóstico, inmunofenotipo, ploidía y citogenética; y (3) el relacionado a la respuesta al tratamiento es la enfermedad mínima residual (EMR) al final de la inducción.^{85,86}

La tasa de supervivencia en México de los niños con LLA no se ha incrementado en los últimos años de la forma tan rápida como ha ocurrido a nivel mundial.^{8,87} Existe una

necesidad de enfocarnos en disminuir las complicaciones y mejorar el pronóstico. Se ha reportado que el estado nutricional, tanto en su forma de desnutrición como de obesidad, durante y después del tratamiento oncológico es un factor pronóstico significativo en niños con LLA. En estudios de cohortes prospectivos de años recientes se ha demostrado una asociación entre la obesidad y una menor tasa de SG⁷⁸ y de SLE⁷⁹, así como una prevalencia incrementada de TRT y de eventos adversos.^{50,80} sin embargo, también se ha observado que, por lo menos durante el primer año de tratamiento en niños mexicanos con LLA, la malnutrición no es el principal factor relacionado con una alta mortalidad.⁸⁸

Con el número incrementado de pacientes con LLA y obesidad es esencial que los subespecialistas consideren el estado nutricional, incluyendo la obesidad, como un factor importante para evaluar a los niños con cáncer; por esta razón, nuestro estudio se diseñó para evaluar sus percepciones respecto a este tema, así como las estrategias para disminuir la obesidad en niños con LLA, y mejorar la innovación en la educación de padres y subespecialistas.

Los resultados mostraron que la mayoría de los subespecialistas reportaron que la proporción de pacientes con LLA y obesidad que ven en su práctica oscila entre el 11-40% del total de sus pacientes. Este rango es similar a la prevalencia de niños con sobrepeso/obesidad que se reporta en la mayoría de los registros nacionales recientes en México en el 2018: 22.2% de los niños entre 0-4 años, 35.6% de los niños entre 5-11 años, y 41.1% de las niñas y 35.8% de los adolescentes entre 12-19 años⁸⁹ En su estudio de cohortes prospectivo sobre la tendencia del peso en pacientes con LLA de múltiples razas, Foster et al.⁷⁷ reportaron una prevalencia similar para los pacientes hispanos, con un 37% de ellos con sobrepeso u obesidad al diagnóstico.

Respecto al acceso de los pacientes a un experto en nutrición, 78.9% de los subespecialistas reportaron tener acceso a uno de ellos, con algunos centros aun sin contar con la realización de una evaluación nutricional para estos pacientes como parte del tratamiento multidisciplinario. De forma interesante, la mayor parte de los subespecialistas del sector público realizan una valoración nutricional comparativamente con aquéllos del sector privado, esto es relevante ya que los pacientes mexicanos tienen acceso principalmente al sector público (76.9% comparado con el 23.1% de la población que tiene acceso a los servicios médicos privados).⁹⁰

De los subespecialistas que realizan un seguimiento nutricional durante el tratamiento de la LLA, 29.6% reportaron una frecuencia de una vez cada 3 meses; y la mayoría de ellos están dispuestos a utilizar un plan de intervención de dieta y ejercicio durante el tratamiento oncológico, considerando que la mejor fase para comenzar dicha intervención es durante el mantenimiento. Aunque la mayor parte de los subespecialistas consideraron a la obesidad como un factor de riesgo para la TRT (100.0%), recaída (70.4%), y mortalidad (95.8%), lo que implica un alto riesgo de complicaciones y peor pronóstico, actualmente no existen guías clínicas para abordar el estado nutricional de los niños con LLA y obesidad y que consideren factores como la raza, acceso a una alimentación saludable, infraestructura del hospital, y que también incluya los mejores métodos de evaluación nutricional, los mejores indicadores clínicos y de laboratorio, y los momentos ideales de la intervención nutricional y seguimiento, lo que enfatiza dicha necesidad.

Las principales 3 barreras que los encuestados mencionaron estar de acuerdo o totalmente de acuerdo se asocian con evaluar el estado nutricional en los niños con LLA en donde los subespecialistas no sienten que tengan un buen plan de intervención, que la evaluación nutricional no es la razón principal de la consulta u hospitalización del paciente, y

que los padres no son receptivos para realizar una intervención con dieta o ejercicio. Aunque hasta ahora no existen estudios que evalúen la percepción de Hematólogos/Oncólogos Peditras sobre la evaluación nutricional de niños con LLA, se ha reportado un gran interés que padres y subespecialistas tienen en apoyar e implementar programas para manejo de peso, y los clínicos están conscientes de la importancia de su rol en dicha implementación al promover y apoyar dichos programas, incluso sugiriendo la posibilidad de incorporar información sobre objetivos de nutrición y actividad física en los expedientes de los pacientes, para que se evalúen durante las consultas e internamientos.⁹¹

Los 3 tipos más comunes de TRT que los subespecialistas reportaron en los niños con LLA y obesidad fueron hematológica, hepática y gastrointestinal, similar a los estudios publicados.^{50,80} A través de los años, se han reportado eventos adversos y TRT en esta población pediátrica, siendo las toxicidades hepática y pancreática las más comunes en los pacientes con obesidad,^{29,50,80} lo cual conlleva que los Hematólogos y Oncólogos Peditras presten más atención a la necesidad de abordar adecuadamente dichos eventos adversos antes de que se presenten clínicamente en los pacientes con obesidad.

Los Oncólogos Peditras son conscientes de la importancia del rol que tienen en promover y apoyar los programas de evaluación nutricional para los niños con LLA.⁹¹ En nuestro estudio, las 3 principales estrategias que los subespecialistas consideraron óptimas para implementar con el objetivo de disminuir la obesidad en los niños con LLA, así como para mejorar la innovación educativa para padres y subespecialistas, fueron el uso de guías sobre nutrición para pacientes y padres; el establecimiento de guías para subespecialistas sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la obesidad en niños y adolescentes con cáncer; y dar consejos detallados y repetidos sobre el tema. Esto es importante ya que se ha sugerido la implementación de un programa de control del peso en línea para pacientes

pediátricos sobrevivientes de LLA,⁹¹ considerando que estas otras estrategias sugeridas en nuestro estudio pueden ser usadas para investigaciones futuras e integrarlas en el tratamiento multidisciplinario en Oncología Pediátrica, con el objetivo de guiar a los padres en el camino de dar una alimentación sana a sus niños teniendo en mente que, además del esfuerzo multidisciplinario para tratar estas enfermedades, es fundamental la innovación educativa y participación de los padres en todos los aspectos relacionados al tratamiento de sus hijos.

Nuestro estudio tiene limitaciones que incluyen un número limitado de encuestados y que, aquéllos que estuvieron dispuestos a responder la encuesta pueden no representar al grupo completo de Hematólogos y Oncólogos mexicanos. Además, debido a que no se tiene información de la encuesta de aquéllos subespecialistas que no la respondieron, puede ser posible que las características de los que sí participaron sean distintas y esto pueda tener un impacto en los resultados e interpretaciones del estudio. Además, el presente estudio no evalúa las percepciones de los pacientes y padres sobre la comunicación con los subespecialistas sobre el peso y la nutrición, ni otros factores que pueden influir en el estado nutricional de las familias mexicanas.

Conclusiones

Mientras que los subespecialistas reconocen la importancia de la obesidad en la evolución clínica de los niños y adolescentes con LLA, continúa existiendo una falta de abordaje del estado nutricional de una forma adecuada e individualizada durante y después del tratamiento oncológico en algunos de los centros pediátricos de México. Existe además la necesidad de enfrentar este reto por los padres y subespecialistas, considerando el diseño de ensayos clínicos sobre los aspectos nutricionales en niños con cáncer, que ayuden en establecer e implementar guías sobre nutrición, a sabiendas de que se requiere un abordaje

multidisciplinario, entrenamiento nutricional de los subespecialistas, así como innovación educativa y la participación de padres y subespecialistas, con el objetivo de mejorar y/o mantener el estado nutricional óptimo de los niños y adolescentes con LLA.

Tablas

Tabla 5. Características de los Hematólogos/Oncólogos Pediatras.

Características	Total	Práctica pública	Práctica privada	Valor <i>P</i>
	<i>N</i> (%)	<i>N</i> (%)	<i>N</i> (%)	
Total	71 (100.0)	39 (54.9)	32 (45.1)	---
Género				
Masculino	28 (39.4)	10 (25.6)	18 (56.3)	0.0142
Femenino	43 (60.6)	29 (74.4)	14 (43.8)	0.0142
Grupo de edad (en años)				
21-30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.9999
31-40	32 (45.1)	18 (46.2)	14 (43.8)	0.9999
41-50	24 (33.8)	13 (33.3)	11 (34.4)	0.9999
51-60	12 (16.9)	6 (15.4)	6 (18.8)	0.7581
60+	3 (4.2)	2 (5.1)	1 (3.1)	0.9999
Subespecialidad				
Hematología Pediátrica	7 (9.9)	3 (7.7)	4 (12.5)	0.6946
Oncología Pediátrica	59 (83.0)	35 (89.7)	24 (75.0)	0.1259
Hemato-Oncología Pediátrica	5 (7.0)	1 (2.6)	4 (12.5)	0.171
Años de práctica clínica				
5 años o menos	23 (32.4)	14 (35.9)	9 (28.1)	0.4584
6-10 años	15 (21.1)	5 (12.8)	10 (31.3)	0.0839
11-15 años	12 (16.9)	8 (20.5)	4 (12.5)	0.526
16-20 años	9 (12.7)	4 (10.3)	5 (15.6)	0.7225

Más de 20 años	11 (15.5)	7 (17.9)	4 (12.5)	0.5329
No especificado	1 (1.4)	1 (2.6)	0 (0.0)	0.9999
Región geográfica				
Noroeste (Baja California, Baja California Sur, Chihuahua, Durango, Sinaloa, Sonora)	7 (9.9)	5 (12.8)	2 (6.3)	0.4461
Noreste (Coahuila, Nuevo León, Tamaulipas)	6 (8.5)	1 (2.6)	5 (15.6)	0.0839
Occidente (Colima, Jalisco, Michoacán, Nayarit)	7 (9.9)	4 (10.3)	3 (9.4)	0.9999
Oriente (Hidalgo, Puebla, Tlaxcala, Veracruz)	4 (5.6)	2 (5.1)	2 (6.3)	0.9999
Centronorte (Aguascalientes, Guanajuato, Querétaro, San Luis Potosí, Zacatecas)	16 (22.5)	9 (23.1)	7 (21.9)	0.9999
Centrosur (Ciudad de México, México, Morelos)	23 (32.4)	10 (25.6)	13 (40.6)	0.2096
Suroeste (Chiapas, Guerrero, Oaxaca)	7 (9.9)	7 (17.9)	0 (0.0)	0.0141
Sureste (Campeche, Quintana Roo, Tabasco, Yucatán)	1 (1.4)	1 (2.6)	0 (0.0)	0.9999
Tipo de hospital				
Hospital pediátrico	23 (32.4)	12 (30.8)	11 (34.4)	0.8023
Hospital oncológico	12 (16.9)	8 (20.5)	4 (12.5)	0.5271
Hospital general con departamento de Pediatría	34 (47.9)	18 (46.2)	16 (50.0)	0.8137
Hospital privado	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.1)	0.4507
Otro	1 (1.4)	1 (2.6)	0 (0.0)	0.9999

Tabla 6. Resultados reportados por los Hematólogos/Oncólogos Pediatras.

Resultados	Total	Práctica pública	Práctica privada	Valor <i>p</i>
	<i>N</i> (%)	<i>N</i> (%)	<i>N</i> (%)	
Total	71	39 (54.9)	32 (45.1)	---

Cáncer en niños y adolescentes: Educación sobre cáncer en Pediatría y desarrollo de biomarcadores de toxicidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y obesidad.

	(100.0)			
Magnitud de obesidad y LLA				
Proporción aproximada de niños y adolescents con LLA y obesidad atendida en los hospitales donde ejercen los subespecialistas				
≤10%	5 (7.0)	4 (10.3)	1 (3.1)	0.3696
11-20%	21 (29.6)	11 (28.2)	10 (31.3)	0.7996
21-30%	20 (28.2)	12 (30.8)	8 (25.0)	0.7914
31-40%	16 (22.5)	9 (23.1)	7 (21.9)	0.9999
41-50%	7 (9.9)	2 (5.1)	5 (15.6)	0.2314
>50%	2 (2.8)	1 (2.6)	1 (3.1)	0.9999
Evaluación nutricional de niños y adolescents con LLA				
Acceso a un experto especialista en nutrición o a un Hematólogo/Oncólogo Pediatra con entrenamiento en nutrición				
Sí	56 (78.9)	32 (82.1)	24 (75.0)	0.5637
No	15 (21.1)	7 (17.9)	8 (25.0)	0.5637
Evaluación del estado nutricional del niño o adolescente posterior al diagnóstico de LLA y clasificación en un grupo de riesgo nutricional				
Sí	58 (81.7)	36 (92.3)	22 (68.8)	0.0086
No	12 (16.9)	2 (5.1)	10 (31.3)	0.0086
Especialista que realiza la evaluación del estado nutricional del niño o adolescente con LLA				
Hematólogo/Oncólogo Pediatra	7 (9.9)	5 (12.8)	2 (6.3)	0.4517
Nutriólogo	51 (71.8)	32 (82.1)	19 (59.4)	0.0632
Hematólogo/Oncólogo Pediatra y nutriólogo	1 (1.4)	1 (2.6)	0 (0.0)	0.4429
No aplica (no se realiza en el hospital)	12 (16.9)	1 (2.6)	11 (34.4)	0.0085
Evaluación del estado nutricional por IMC				
Sí	60 (84.5)	37 (94.9)	23 (71.9)	0.0036
No	1 (1.4)	1 (2.6)	0 (0.00)	0.9999

No aplica (no se realiza en el hospital)	10 (14.1)	1 (2.6)	9 (28.1)	0.0036
Acceso a otros métodos, además del IMC, para realizar la evaluación del estado nutricional del niño o adolescente con LLA (tales como bioimpedancia y DXA)				
Sí	56 (78.9)	29 (74.4)	27 (84.4)	0.2368
No	12 (16.9)	8 (20.5)	4 (12.5)	0.5286
No sabe	3 (4.2)	2 (5.1)	1 (3.1)	0.4994
Nivel de confianza del subespecialista para discutir la obesidad con el paciente y sus padres durante la consulta				
No se siente cómodo, y no discute el peso del niño o adolescente	5 (7.0)	2 (5.1)	3 (9.4)	0.6518
No se siente cómodo, pero discute el peso del niño o adolescente	8 (11.3)	6 (15.4)	2 (6.3)	0.2806
Se siente cómodo, pero no discute el peso del niño o adolescente	13 (18.3)	7 (17.9)	6 (18.8)	0.9999
Se siente cómodo, y discute el peso del niño o adolescente	45 (63.4)	24 (61.5)	21 (65.6)	0.8068
Seguimiento del estado nutricional en niños y adolescentes con LLA y obesidad				
Seguimiento del estado nutricional durante el tratamiento oncológico				
Sí	57 (80.3)	33 (84.6)	24 (75.0)	0.3761
No	14 (19.7)	6 (15.4)	8 (25.0)	0.3761
Frecuencia del seguimiento del estado nutricional en niños y adolescentes con LLA y obesidad				
Una vez al año	5 (7.0)	4 (10.3)	1 (3.1)	0.3662
Una vez cada 6 meses	10 (14.1)	4 (10.3)	6 (18.8)	0.495
Una vez cada 3 meses	21 (29.6)	12 (30.8)	9 (28.1)	0.7986
Una vez al mes	20 (28.2)	12 (30.8)	8 (25.0)	0.6031
En cada consulta u hospitalización	1 (1.4)	1 (2.6)	0 (0.0)	0.9999
No aplica (no se realiza en el hospital)	14 (19.7)	6 (15.4)	8 (25.0)	0.2323

Cáncer en niños y adolescentes: Educación sobre cáncer en Pediatría y desarrollo de biomarcadores de toxicidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y obesidad.

Tratamiento de la obesidad en niños y adolescentes con LLA				
Plan de intervención de dieta y ejercicio en niños y adolescentes con LLA y obesidad				
Sí	57 (80.3)	33 (84.6)	24 (75.0)	0.3761
No	3 (4.2)	3 (7.7)	0 (0.0)	0.2467
No aplica (no se realiza en el hospital)	11 (15.5)	3 (7.7)	8 (25.0)	0.0553
Disposición de los Hematólogos/Oncólogos Pediatras para usar un plan de intervención de dieta y ejercicio durante el tratamiento oncológico				
Sí	69 (97.2)	37 (94.9)	32 (100.0)	0.4978
No	1 (1.4)	1 (2.6)	0 (0.0)	0.9999
No sabe	1 (1.4)	1 (2.6)	0 (0.0)	0.9999
Mejor fase del tratamiento para comenzar una intervención de dieta y ejercicio				
Previo a iniciar el tratamiento oncológico	6 (8.5)	4 (10.3)	2 (6.3)	0.6785
Durante la inducción	19 (26.8)	8 (20.5)	11 (34.4)	0.286
Durante la consolidación	11 (15.5)	6 (15.4)	5 (15.6)	0.9999
Durante el mantenimiento	28 (39.4)	18 (46.2)	10 (31.3)	0.2188
Después de finalizar el tratamiento oncológico	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.1)	0.4638
Otra	6 (8.5)	3 (7.7)	3 (9.4)	0.569
Mejor especialista para realizar el diagnóstico, iniciar el tratamiento y dar el seguimiento de la obesidad en niños y adolescentes con LLA				
Hematólogo/Oncólogo Pediatra	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (3.1)	0.4507
Nutriólogo	67 (94.4)	38 (97.4)	29 (90.6)	0.3207
Hematólogo/Oncólogo Pediatra y Nutriólogo	3 (4.2)	1 (2.6)	2 (6.3)	0.5851
Evolución clínica en niños y adolescents con LLA y obesidad				
Percepción de obesidad como factor de riesgo para toxicidad				
Sí	71	39 (100.0)	32	0.9999

	(100.0)		(100.0)	
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.9999
Tipo de toxicidad relacionada al tratamiento más comúnmente presentada				
Hematológica				
Sí	28 (39.4)	13 (33.3)	15 (46.9)	0.3298
No	43 (60.6)	26 (66.7)	17 (53.1)	0.3298
Hepática				
Sí	19 (26.8)	6 (15.4)	13 (40.6)	0.0297
No	52 (73.2)	33 (84.6)	19 (59.4)	0.0297
Gastrointestinal				
Sí	17 (23.9)	8 (20.5)	9 (28.1)	0.5782
No	54 (76.1)	31 (79.5)	23 (71.9)	0.5782
Metabólica				
Sí	8 (11.3)	8 (20.5)	0 (0.0)	0.0068
No	63 (88.7)	31 (79.5)	32 (100.0)	0.0068
Percepción de obesidad como factor de riesgo para recaída				
Sí	50 (70.4)	29 (74.4)	21 (65.6)	0.4459
No	21 (29.6)	10 (25.6)	11 (34.4)	0.4459
Tipo de recaída más común				
Temprana	28 (39.4)	14 (35.9)	14 (43.8)	0.6264
Tardía	18 (25.4)	12 (30.8)	6 (18.8)	0.2842
No sabe	4 (5.6)	3 (7.7)	1 (3.1)	0.6217
No aplica (no se considera a la obesidad como factor de riesgo de recaída)	20 (28.2)	9 (23.1)	11 (34.4)	0.4269
Otra (recaída temprana y tardía)	1 (1.4)	1 (2.6)	0 (0.0)	0.9999

Percepción de obesidad como factor de riesgo de mortalidad				
Sí	68 (95.8)	38 (97.4)	30 (93.8)	0.5851
No	3 (4.2)	1 (2.6)	2 (6.3)	0.5851

Figuras

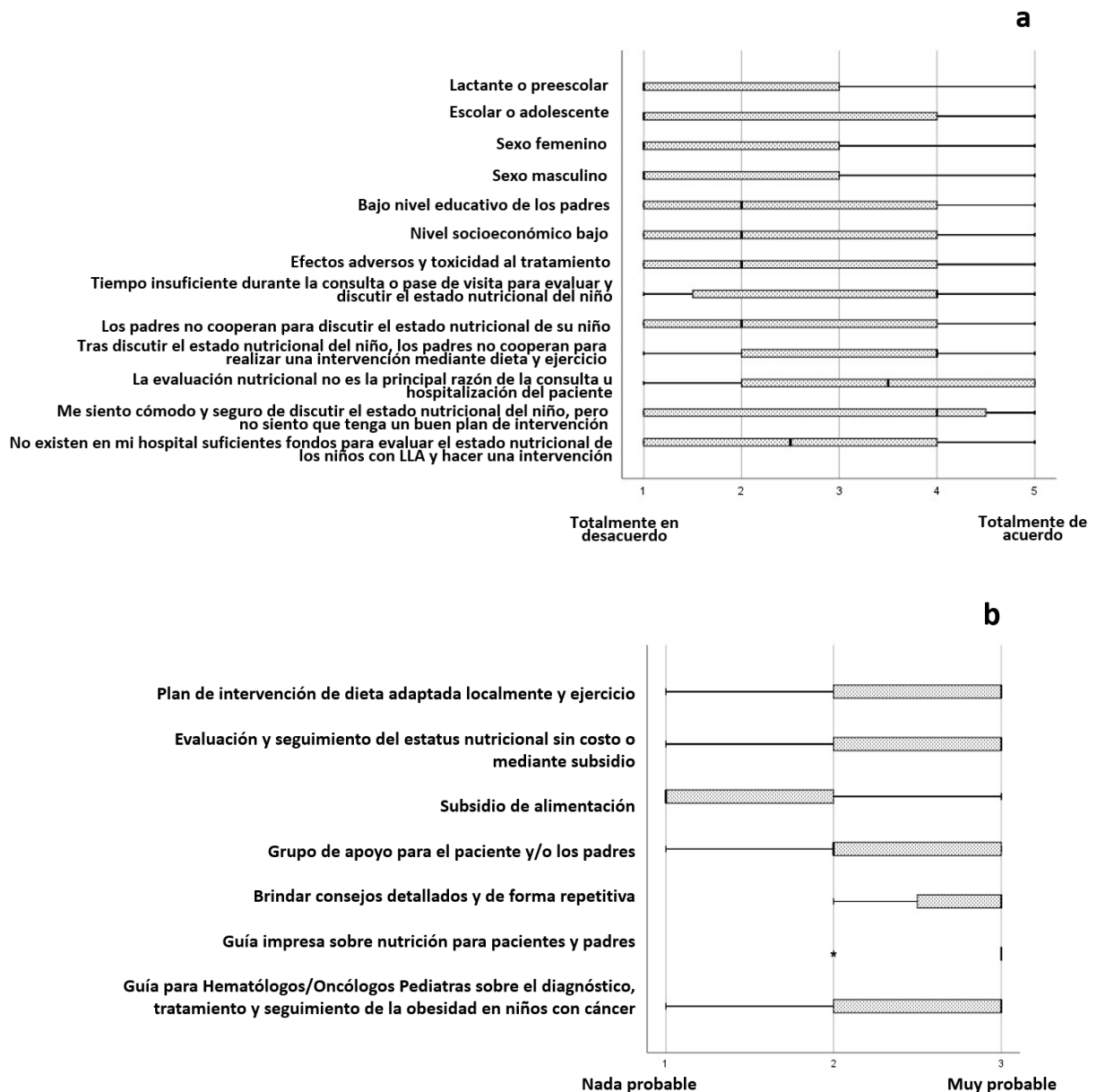


Figura 4 (a) Percepciones de Hematólogos/Oncólogos Pediatras sobre las barreras para la evaluación del estado nutricional en niños y adolescentes con LLA. (b) Percepciones de Hematólogos/Oncólogos Pediatras sobre las estrategias para disminuir la tasa de

Cáncer en niños y adolescentes: Educación sobre cáncer en Pediatría y desarrollo de biomarcadores de toxicidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y obesidad.

obesidad en niños y adolescents con LLA. La línea a la mitad de la caja representa la mediana; los bordes de la caja representan los percentiles 25° y 75°; y los extremos representan los valores mínimo y máximo. *LLA*: Leucemia linfoblástica aguda

Proceso de escritura y publicación del artículo

El presente trabajo se encuentra en proceso de escritura para envío a revista de Salud Pública.

10. Sección 3. Proyecto en curso: Cuantificación de marcadores inflamatorios y su relación con eventos de toxicidad durante el tratamiento en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda con y sin obesidad

10. Sección 3. Proyecto en curso: Cuantificación de marcadores inflamatorios y su relación con eventos de toxicidad durante el tratamiento en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda con y sin obesidad

Marco teórico

Antecedentes

Obesidad y leucemia linfoblástica aguda en Pediatría.

La década 2016-2025 se ha definido como el Decenio de las Naciones Unidas de Acción sobre la Nutrición mediante la que, en un ambiente de revitalización del impulso mundial para mejorar la nutrición, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha consolidado su liderazgo al elaborar un texto que recoge sus Aspiraciones y Acciones en materia de Nutrición 2016-2025. Lo anterior con el fundamento de que todos los países están afectados por una o más formas de malnutrición, entre ellos México, y que es necesario abordar este problema en todas sus formas para lograr los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS). Las seis Metas Mundiales de Nutrición y las Metas para las Enfermedades No Transmisibles relacionadas con la alimentación representan los principales retos en este ámbito.¹¹

Como parte de la malnutrición, la obesidad en la edad pediátrica ha sido un problema de salud pública en los últimos años, cuyo aumento de la prevalencia se ha extendido de los países desarrollados a los países en vías de desarrollo. De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino (ENSANUT MC) en el informe final del 2016, en México la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 11 años fue de 33.2% (sobrepeso 17.9% y obesidad 15.3%), mientras que en adolescentes de 12 a 19 años

fue de 36.3% (sobrepeso 22.4% y obesidad 13.9%).⁹² Por otro lado, en el contexto de la Oncología Pediátrica, la LLA continúa siendo el cáncer más común, conformando aproximadamente el 25% de todos los tipos de cáncer en niños y adolescentes.⁹³ El tratamiento de la LLA en Pediatría ha tenido un gran avance en los últimos años, teniendo una SLE a largo plazo de >85%. Sin embargo, este éxito en el tratamiento no ha venido sin consecuencias, teniéndose efectos adversos a corto y largo plazo, que cada vez se reconocen con mayor frecuencia, siendo un reto clínico la toxicidad relacionada al tratamiento durante y después del mismo. Los niños con LLA, durante y después del tratamiento oncológico, se encuentran en riesgo de presentar fatiga, disminuir su actividad física, tener una dieta pobre en calidad y cantidad, y aumentar de peso, situaciones que se exacerban por cambios fisiológicos (inducidos por la quimioterapia) y por factores sociales (relacionados al hogar o al ambiente donde se desenvuelve el niño). Esto crea la necesidad de que los Oncólogos Pediatras tengan el conocimiento y se busque abordar dentro del equipo multidisciplinario el sobrepeso/obesidad del niño o adolescente que es diagnosticado con cáncer.

Los factores de riesgo de recaída de la LLA han sido bien estudiados y establecidos en los últimos años, ya que confieren la decisión de administrar al niño o adolescente un tratamiento ajustado al riesgo, con el objetivo de disminuir la toxicidad mientras se asegura el tratamiento adecuado para mejorar la supervivencia y evitar la recaída. A continuación, se mencionan los 3 grupos en los que se dividen estos factores de riesgo, especificando entre paréntesis al mencionar cada factor, el criterio que se considera de alto riesgo para el niño o adolescente con LLA:²⁷

1. Relacionados al niño

- a. *Edad* (<1 año o >10 años).

- b. *Sexo* (masculino).

2. Relacionados a la enfermedad

- a. *Cuenta leucocitaria al diagnóstico* (leucocitos >50,000/ μ L).
- b. *Inmunofenotipo* (linaje T).
- c. *Citogenética convencional (Ploidía)*. Se refiere a las alteraciones estructurales numéricas. Se puede determinar el método clásico directo de contar el número de cromosomas en metafase por cariotipo; o mediante un método alternativo indirecto al medir el contenido de ADN por citometría de flujo. Este último se reporta como el índice de ácido desoxirribonucleico (IADN), que se define como la proporción entre la cantidad de fluorescencia observada en una célula diploide normal respecto al blasto de médula ósea (en G0/G1) al diagnóstico. Las células normales diploides o pseudodiploides (citogenéticamente anormales, pero con un contenido normal de ADN) tienen un IADN de 1.01 (la ploidía de alto riesgo para el paciente consta de haploidía, hipodiploidía, triploidía, tetraploidía).
- d. *Citogenética molecular*. Se refiere a la determinación de rearrreglos genómicos mediante métodos moleculares, como reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) [iAMP21, anomalía de 17p, pérdida de 13q, t(9;22)(q34;q11) *BCR-ABLI*, t(4;11)(q21;q23) *MLL-AFF1*].
- e. *Infiltración extramedular* [masa mediastinal, blastos en líquido cefalorraquídeo (LCR), parálisis de uno o más pares craneales, masa cerebral en estudios de imagen, aumento de volumen y consistencia testicular].

3. Relacionados a la respuesta al tratamiento

- a. *Respuesta al periodo de ventana esteroidea* (leucocitos $\geq 1,000/\mu\text{L}$ al final de la ventana).
- b. *Respuesta a la inducción* [falla a la inducción con blastos $>5\%$ en médula ósea o enfermedad mínima residual (EMR $\geq 0.01\%$)].

Como se observa en los factores de riesgo ya descritos para LLA, en ellos no se encuentra incluido el estado nutricional del paciente, cuyo impacto específico en la evolución y pronóstico de los niños con cáncer continúa generando controversia. Sin embargo, tiene importancia considerar el patrón y los cambios en la composición corporal en los niños con una enfermedad como el cáncer, debido a que el diferencial en la masa grasa versus la masa magra implica una evolución clínica y pronóstico distintos.²⁷ Por ejemplo, se debe procurar la detección de una disminución de la masa magra en niños con cáncer, independientemente de su peso corporal e índice de masa corporal (IMC), ya que esto se asocia con cambios funcionales importantes como disminución de la fuerza, disminución de la función inmune, disminución de la función pulmonar, incremento de discapacidad, e incluso muerte.

Obesidad y evaluación del estado nutricional en niños y adolescentes

La OMS define a la obesidad como un exceso en la masa grasa lo suficientemente importante como para incrementar la morbilidad y/o mortalidad, y alterar el bienestar físico, psicológico, o social.¹³ En México, a pesar de que la NOM utiliza los criterios de la CDC para definir la obesidad en los niños, en la actualidad lo más recomendado es utilizar los parámetros establecidos por la OMS. Para menores de 5 años se utiliza peso para la

longitud/talla (mayor a 2 DE se considera sobrepeso y mayor a 3 DE se considera obesidad), y para niños y adolescentes de 5 a 19 años se utiliza el IMC para la edad [mayor de 1 DE se considera sobrepeso (equivalente al percentil 85, y a un IMC de 25 kg/m² a los 19 años) y mayor a 2 DE se considera obesidad (equivalente al percentil 97, y a un IMC de 30 kg/m² a los 19 años)].¹³ Este último se define como el índice aceptado de peso para una estatura determinada, y calculado al dividir el peso (en kilogramos) entre la estatura al cuadrado (en metros) [IMC = peso / estatura x estatura].¹⁴ En niños, el IMC se usa como marcador de adiposidad y, a diferencia de los adultos, cambia significativamente con la edad, por lo que se utilizan los percentiles para la edad para clasificar si es adecuado el peso en el niño.^{15,16}

El IMC es de bajo costo y relativamente fácil de determinar, por lo que la evaluación, clasificación estandarizada y monitorización de la obesidad en niños se basa en este parámetro,¹⁷ y gran parte de los datos que se tienen provienen de estudios que lo utilizaron como la principal medida. Sin embargo, este parámetro por sí solo no permite distinguir entre tejido magro y grasa, ni proporciona ninguna información sobre la distribución de la grasa corporal, existiendo otros métodos recomendados y complementarios para realizar dichas mediciones, como la medición de otras medidas antropométricas, bioimpedancia y absorciometría dual de rayos X (DXA, por sus siglas en inglés).¹⁸

Las medidas antropométricas son una técnica barata, no invasiva y altamente aceptada para estimar la composición corporal y compararla con el valor normal establecido. La circunferencia media de brazo se mide con una cinta flexible, no elástica, en el punto medio entre el acromion y el olécranon. El pliegue tricipital se mide en la parte posterior del brazo, en el mismo punto que la circunferencia media de brazo, con un plicómetro que ejerce una presión constante de 10 g/mm². Un estudio de 23 niños con distintos diagnósticos oncológicos valoró la validez de diferentes medidas antropométricas en la evaluación del

estado nutricional.¹⁹ Los investigadores confirmaron que las medidas del pliegue tricípital y el porcentaje de peso corporal ideal reflejaban con precisión el porcentaje de grasa corporal, y deberían incorporarse en la valoración rutinaria de los pacientes pediátricos con cáncer. Sin embargo, las medidas antropométricas por sí solas pueden generar discrepancias debido a la técnica, imprecisión del equipo, falta de cooperación del paciente, y diferencias entre el peso y las reservas proteicas de energía. La masa magra es el componente corporal más metabólicamente activo; por lo tanto, sería ideal evaluar el estado nutricional con una medición de ésta, con el objetivo de evaluar con precisión la necesidad de realizar una intervención nutricional y/o la respuesta a la misma. Los niños con tumores sólidos son particularmente susceptibles a mediciones imprecisas del peso previamente a que son sometidos a reducción o resección quirúrgica del tumor. En un estudio de 19 niños con tumores sólidos malignos, el ultrasonido del músculo cuádriceps femoral fue más sensible que las medidas antropométricas y de las proteínas viscerales para detectar la disminución de las reservas proteicas musculares, esto comparado con un grupo control de la misma edad y sexo, lo que sugiere la necesidad de realizar una mayor cantidad de estudios de la composición corporal para evaluar el estado nutricional.²⁰

El método de elección para medir la composición corporal depende de factores como cuál compartimiento queremos evaluar, de si la medición es para propósitos clínicos, y del grado de precisión que se requiere. Los métodos difieren en la facilidad de uso, costo, precisión, uso de radiación y utilidad para estimar la masa grasa u otros compartimientos corporales relevantes para el estado nutricional (como la densidad ósea).

La bioimpedancia mide la resistencia del cuerpo a una pequeña corriente eléctrica, la cual es diferente en tejido graso y tejido muscular. Los tejidos de la masa magra (debido a sus electrolitos disueltos) son los principales conductores de la corriente eléctrica, mientras que la

masa grasa y la ósea son conductores relativamente débiles. El método se basa en la impedancia (Z), la cual es medida en ohmios y tiene 2 componentes: la resistencia (R), definida como la oposición pura de un conductor biológico al flujo de una corriente eléctrica alterna; y la reactancia (X_c), que es el efecto de la resistencia debido a la capacitancia, almacenamiento de carga eléctrica de un condensador producida por las interfaces de los tejidos y membranas celulares. Por lo tanto, la bioimpedancia mide principalmente el agua corporal total, de la cual se obtiene un estimado de la masa magra. El procedimiento es no invasivo, portátil y barato. Sin embargo, pequeños cambios en el agua corporal resultan en grandes diferencias de la estimación de la masa magra.

Por su parte, la DXA se ha utilizado para medir la composición corporal de niños de 0 a 16 años y ha tenido cada vez mayor disponibilidad para su uso clínico. Este método utiliza absorción diferencial de rayos X o fotones de 2 niveles de intensidad, y se basa en el principio de que la intensidad de un rayo X o fotón es alterada por el grosor, densidad y composición química de un objeto a su paso. Mediante este método se mide la masa corporal magra, masa grasa, y masa ósea, identificando cualquier anomalía en la densidad mineral ósea. Específicamente, la DXA determina el contenido mineral óseo, la densidad mineral ósea, y el contenido mineral óseo corporal total. El estudio de DXA corporal total evalúa el contenido mineral óseo corporal total, tejido magro no óseo, y grasa proporcionando, por lo tanto, información de la composición corporal total usando un modelo de 3 compartimientos. Este método también mide la composición de segmentos corporales particulares, permitiendo calcular la adiposidad visceral y subcutánea. En niños, la realización del estudio lleva aproximadamente 10 minutos. La dosis promedio de radiación, dependiendo del instrumento utilizado y del tamaño corporal, es de 0.04-0.86 mrem, menos que la exposición promedio de una radiografía de tórax. La precisión de la DXA (coeficiente de variación) es <2%.

Respecto a lo mencionado y de acuerdo con los diferentes niveles de atención descritos por la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) y el grupo de Oncología Pediátrica en Países en Desarrollo (PODC) los parámetros antropométricos pueden dividirse en 4 niveles:²¹

- Niveles 0 y 1 (básicos). Comprenden las siguientes mediciones antropométricas e indicadores: Peso, talla, circunferencia media del brazo, talla para la edad, peso para la edad, peso para la talla, y circunferencia media del brazo para la edad. La frecuencia de medición recomendada es en el seguimiento de pacientes en riesgo si es posible, y en las visitas programadas.
- Nivel 2 (cuidado limitado). Además de los mencionados en los niveles 0 y 1, se encuentran el IMC para la edad, pliegue tricípital, pliegue tricípital para la edad, y circunferencia de cintura. La recomendación de la frecuencia es en el seguimiento de pacientes en riesgo en visitas programadas.
- Niveles 3 y 4 (óptimos y de máximo cuidado). Se agrega el análisis de composición corporal (bioimpedancia o DXA). La recomendación es que sea en las visitas de seguimiento de rutina, haciendo que sea una evaluación óptima en esta población.

Estudios han demostrado que basarse meramente en el peso corporal o IMC para catalogar el estado nutricional de un niño como normal puede llevar a una subestimación de la depleción de la masa magra o de la acumulación de grasa. Un estudio sugiere que el componente de masa grasa (como se cuantifica por DXA) puede tener una amplia variación en niños en crecimiento, haciendo que los puntos de corte de sobrepeso/obesidad por IMC sean poco confiables.²² En otro estudio se valoró a pacientes entre 4 y 20 años encontrando

que las mediciones realizadas por DXA se correlacionaban ampliamente con aquellas obtenidas por bioimpedancia, al comparar las mediciones de grasa corporal, masa grasa, masa magra, y contenido mineral óseo. En otro estudio en el que se evaluaron sobrevivientes de LLA, se compararon los valores de IMC y del porcentaje de grasa corporal total medida por DXA, con un grupo control.²³ Los sobrevivientes de LLA tuvieron un porcentaje significativamente mayor de grasa corporal, mientras que su IMC se mantuvo similar al del grupo control. Con lo anterior se tiene que, aunque el IMC sigue siendo una medición conveniente y accesible en el ambiente clínico, no refleja siempre el sobrepeso/obesidad fisiológicamente verdadero del niño, incluso en niños sanos.^{24,25} Por lo tanto, aunque la realización de DXA para la valoración nutricional continúa emergiendo, actualmente es ampliamente utilizada como un método razonable de evaluación de la composición corporal.²⁶

En pacientes en tratamiento oncológico, la discrepancia entre la definición de obesidad y de adiposidad puede ser una diferencia vital para generar confusión de la influencia que tiene la obesidad en la evolución y supervivencia del paciente con cáncer. Hasta donde es de nuestro conocimiento y de acuerdo con la revisión bibliográfica realizada, no existen estudios que hayan validado el IMC como un adecuado método sustituto para la medición de la composición corporal en pacientes que se encuentren en tratamiento para leucemia. Esto es de considerable interés en niños con LLA en quienes el tiempo acumulado en que se clasifican con “obesidad” de acuerdo al IMC durante las fases iniciales intensivas de tratamiento (antes de la fase de mantenimiento) se ha asociado con una menor supervivencia,²⁹ pero en quienes se ha observado también que el IMC fluctúa significativamente durante el mismo periodo de tiempo.³¹ En un estudio prospectivo en donde se valoró la composición corporal de pacientes de 10 a 21 años durante el tratamiento inicial

de LLA mediante DXA al diagnóstico, al final de la inducción y al final de la reinducción, se encontró que la obesidad sarcopénica fue común durante el tratamiento de LLA, con una pobre relación con los cambios presentados en el IMC y el porcentaje de grasa corporal medido por DXA.³² Por lo que, mientras que el IMC al diagnóstico de la LLA es un buen predictor de obesidad y del porcentaje de grasa corporal para estudios epidemiológicos, la fluctuación que se tiene en este parámetro durante el tratamiento oncológico no refleja la composición corporal, entrando el papel de la DXA, método que se ha utilizado como medición basal para mediciones seriales de la composición corporal de los niños durante su tratamiento oncológico para leucemia, sin verse afectado al tener una médula ósea infiltrada por la misma enfermedad.³² El estándar de oro para definir la grasa corporal total y la masa muscular magra de un paciente es la DXA ya que, con dicho método, se disminuye la variabilidad (incluso moderada) que se tiene al utilizar métodos no radiológicos para obtener medidas indirectas del porcentaje de grasa corporal y de la masa muscular magra (tales como bioimpedancia,^{33,34} pliegues cutáneos^{23,34,35} y circunferencia de la cintura^{23,36}). Las mediciones obtenidas por DXA se pueden analizar e interpretar dependiendo del software del fabricante, cuyos coeficientes de variación se encuentran entre 1.2 y 5%,³⁷⁻³⁹ o se pueden utilizar las gráficas publicadas por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES, por sus siglas en inglés) en el 2009 para la población pediátrica.⁴⁰ Es por esto que el estudio de la correlación del IMC con la composición corporal medida por DXA en los niños que se encuentran recibiendo tratamiento para LLA continúa siendo necesaria para comprender la fisiopatología de esta relación y desarrollar estrategias preventivas o de rescate efectivas para la obesidad y sus comorbilidades en estos pacientes.

Con lo anterior, cabe agregar que el incremento de la prevalencia de obesidad en la población pediátrica sana, combinado con los riesgos adicionales asociados con el

tratamiento oncológico en aquellos niños y adolescentes que han padecido cáncer,⁴¹ ha creado la necesidad de que los médicos enfrenten de forma adecuada las enfermedades crónicas potencialmente relacionadas a la obesidad en aquellos sobrevivientes de cáncer infantil.

Además, aunque dentro de la evaluación del estado nutricional en la población pediátrica con cáncer se encuentran los indicadores clásicos antropométricos ya mencionados como peso, estatura, los puntajes Z de los indicadores peso/edad, talla/edad e IMC/edad los cuales son obligatorios tomar, actualmente se han propuesto marcadores que además de medir datos morfológicos de tamaño también evalúen la parte funcional, como lo es la composición corporal.

Debido a esto existe la necesidad de realizar una evaluación e intervención nutricional amplia y personalizada desde el momento del diagnóstico oncológico, durante el tratamiento, y a largo plazo durante el periodo de vigilancia y supervivencia, incluyendo revaloraciones periódicas.

Marcadores inflamatorios asociados a obesidad y leucemia linfoblástica aguda en Pediatría.

A la compleja serie de reacciones en respuesta a una infección, trauma o neoplasia se le denomina “respuesta de fase aguda”, la cual se caracteriza por una o varias señales, tales como fiebre, leucocitosis, alteración en el metabolismo de varios órganos, y cambios en las concentraciones de varias proteínas de fase aguda. Esto ha originado que se les denomina “proteínas de fase aguda” a aquellas proteínas plasmáticas cuya concentración se incrementa [fibrinógeno, proteína C reactiva (PCR)] o disminuye (transferrina, factor de crecimiento similar a la insulina 1 [IGF-1]) por lo menos 25% de la toma basal. Se conoce además que el principal estimulador de las proteínas de fase aguda son las citocinas asociadas a la

inflamación, tales como interleucina-6 (IL-6), interleucina 1 β (IL-1 β), factor de necrosis tumoral α (TNF- α , por sus siglas en inglés), interferón- α (IFN- α), factor de crecimiento transformante- β (TGF- β , por sus siglas en inglés) y, posiblemente, la interleucina 8 (IL-8). Así, se ha visto que la inflamación acompaña a través de estas proteínas, a dos condiciones: el cáncer y la infección.⁹⁴ Este mismo proceso de inflamación se ve influenciado por varios factores, donde algunos de ellos, como la obesidad y el uso de fármacos, se conjugan en el niño con cáncer para facilitar su presentación.

Marcadores inflamatorios en obesidad infantil

Los marcadores de inflamación sistémica se encuentran catalogados dentro de los asociados al tumor (respuesta del huésped), ya que se producen por el tejido en respuesta a una estimulación metabólica o inmunológica, secundaria al tejido neoplásico.⁹⁵ Respecto a esto, uno de los componentes que cobra importancia es el tejido adiposo. Se ha descrito que cerca del 25% de la producción sistémica de IL-6 (citocina proinflamatoria) se produce por el tejido graso en personas sanas y se libera a la circulación, estimulando a las proteínas de fase aguda a nivel hepático.⁹⁶ Igualmente, hay una elevación de PCR en personas con sobrepeso y obesidad, la cual es más marcada mientras menor sea la edad; incluso se ha descrito que niños con elevación de la PCR tienen como factor asociado un incremento de su masa corporal y de marcadores solubles del endotelio vascular y activadores de plaquetas, estableciendo una relación entre el sobrepeso/obesidad y marcadores de inflamación.⁹⁷⁻⁹⁹ Además, los macrófagos y el tejido graso producen la mayor parte del TGF- β (activador y promotor del proceso inflamatorio).¹⁰⁰ Lo anterior sugiere que existe una inflamación sistémica en aquellas personas con exceso corporal de grasa.

En la actualidad existen estudios realizados sobre los efectos que tiene la obesidad en el organismo del niño.¹⁰¹ Se sabe que la adiposidad visceral en ellos se relaciona directamente con el fenómeno de deposición de grasa ectópica, que se asocia con una plétora de trastornos metabólicos, inflamación y alteración de fibrinólisis / aumento de riesgo de trombosis, teniéndose aumento en la secreción de citocinas proinflamatorias y de las moléculas de adhesión celular. Por lo que estos niños con obesidad se encuentran en un estado proinflamatorio crónico que condiciona que su organismo reaccione distinto al de los niños sin obesidad. Sin embargo, los efectos específicos de la obesidad en el niño y adolescente con cáncer continúan siendo estudiados.

Recientemente se tuvo la transformación conceptual del tejido adiposo, pasando de ser un órgano pasivo de almacenamiento de energía y barrera mecánica, a un participante activo en la regulación hormonal de los sistemas homeostáticos, liberando varias citocinas y hormonas, conocidas como “adipocitocinas”, que incluyen adiponectina, leptina y resistina.^{102,103} En 1994 fue cuando el tejido adiposo se identificó como uno de los principales productores de la hormona leptina, abriendo la puerta a una nueva era de la investigación enfocada a la endocrinología del adipocito.¹⁰⁴ Desde hace 2 décadas, el rol endocrinológico de la leptina se ha extendido, hasta incluir la regulación de la reproducción¹⁰⁵ y la función inmunológica,¹⁰⁶ identificándose otras moléculas derivadas del tejido adiposo que tienen un impacto en la homeostasis, la biología vascular, el desarrollo de tumores, el metabolismo de las lipoproteínas y la inflamación.¹⁰⁷ Dichos marcadores de inflamación son:¹⁰⁸

1. TNF- α .
2. IL-6.
3. IL-1 β .
4. Leptina.

5. Adiponectina.
6. Resistina.
7. Proteína estimulante de acilación (ASP, por sus siglas en inglés).
8. Proteína amiloide sérica 3 (SAA3, por sus siglas en inglés).
9. α 1-Glicoproteína ácida.
10. Pentraxina-3.
11. Antagonista del receptor de IL-1.
12. Factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF, por sus siglas en inglés).

Se ha sugerido también que los componentes de la inflamación crónica que muy frecuentemente se asocian con la obesidad (IL-6, IFN γ), así como la naturaleza única de las células madre cancerosas (CSC, por sus siglas en inglés) derivadas del tejido adiposo en personas con obesidad, podrían contribuir al aumento del riesgo de cáncer en ellos.¹⁰⁹

Marcadores inflamatorios en leucemia linfoblástica aguda en Pediatría.

La LLA es considerada una enfermedad heterogénea con características clínicas, inmunofenotípicas y genéticas específicas. De particular interés son los marcadores inflamatorios que se han estudiado en los últimos años relacionados a la enfermedad. De forma interesante, se han encontrado varias diferencias en cómo la inflamación se ve involucrada en la patogénesis del cáncer en adultos comparativamente con niños.¹¹⁰ Sin embargo, el papel de la inflamación en el cáncer pediátrico continúa sin ser comprendido del todo.

Al momento del diagnóstico y antes de iniciar el tratamiento oncológico, los pacientes con leucemia tienen un nivel significativamente más alto de citocinas proinflamatorias, tales

como TNF- α e IL-6, lo que confirma la presencia de un estado inflamatorio en estos pacientes.¹¹¹ Por ejemplo, el incremento de la señalización del TNF- α es responsable de varios cambios en las células y tejidos blanco, que pueden causar resistencia a la insulina, atrofia muscular y estrés oxidativo.¹¹²

Estudios han evaluado las concentraciones de marcadores inflamatorios al diagnóstico y durante el tratamiento oncológico en niños. Dentro de estos, se ha demostrado que los linfoblastos en la LLA en niños y adolescentes expresan elevación del sistema IGF.¹¹³ Además, se han estudiado citocinas antiinflamatorias (como la adiponectina) y adipocitocinas proinflamatorias (como la leptina y la resistina) en niños con LLA, concluyendo que hay bajos niveles en plasma de adiponectina y altos niveles de leptina y resistina al momento del diagnóstico, las cuales tienden a regresar a su valor normal conforme se avanza en el tratamiento oncológico.^{114,115} Por otro lado, se ha reportado que la eHSP72 (proteína de choque térmico 72 extracelular, por sus siglas en inglés) puede tener un papel inmunológico y metabólico en los niños con LLA, pudiendo utilizarse como marcador del éxito del tratamiento y cambios metabólicos en estos pacientes.¹¹⁶

Lo anterior cobra importancia al relacionar los marcadores inflamatorios como factor pronóstico y, a la vez, dejar una ventana abierta para la prevención de complicaciones y el estudio del tratamiento antileucémico, ya sea para prevenir el sobretratamiento en pacientes con buen pronóstico o para justificar el tratamiento experimental en aquéllos que lo requieran.

Toxicidad en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda y obesidad.

Aunque el impacto específico en la evolución y pronóstico de los niños con cáncer según su estado nutricional aun es controversial,^{19,116} generalmente es aceptado que un

adecuado soporte nutricional es un componente esencial del tratamiento médico, ya que puede ayudar a disminuir las complicaciones, mejorar el estado inmunológico e, incluso, mejorar la supervivencia.

Una de las mayores preocupaciones en el niño con cáncer y obesidad es el efecto del tratamiento y la toxicidad. Un estudio de 621 pacientes con LLA que evaluó la influencia del IMC en la farmacocinética, toxicidad y el resultado de la quimioterapia, encontró que la supervivencia global y la toxicidad no variaban en los grupos con diferentes IMC.¹¹⁷

Se ha visto también que niños y adolescentes con leucemia mieloblástica aguda (LMA) y obesidad tienen periodos prolongados de neutropenia y una supervivencia inferior con una mayor mortalidad relacionada al tratamiento (5-15%), aunque con tasas similares de toxicidad y recaída.¹¹⁸ Otro estudio demostró que hay un aumento en la mortalidad debido a eventos relacionados al tratamiento, específicamente infecciones, en niños con LMA con desnutrición y sobrepeso, aunque el aumento en la mortalidad que se observó en aquéllos con sobrepeso no fue secundario a la administración de dosis más altas de quimioterapia o aclaramiento reducido de sustancias tóxicas.¹¹⁹ En contraste, se ha encontrado que los niños con más de 30% de masa grasa tienen aclaramiento disminuido de doxorubicinol en comparación con niños con menos porcentaje de masa grasa, esto medido por DXA.¹²⁰

Además de los factores de riesgo ya descritos para LLA, estudios previos^{19,60} han reportado que la malnutrición (desnutrición y obesidad) al momento del diagnóstico y durante los siguientes meses del tratamiento posterior a la inducción, es un factor pronóstico adverso para el niño o adolescente con cáncer. Sin embargo, la obesidad en ellos y su papel como factor predictor de toxicidad y pronóstico aun es controversial. Algunos estudios han establecido que la obesidad al diagnóstico se asocia con un riesgo incrementado de complicaciones, recaída y menor supervivencia, particularmente en niños mayores de 10 años

con LLA,⁶¹⁻⁶⁶ estableciendo que existe una relación directa con mayor número de eventos de hepatotoxicidad y pancreatitis. Por otro lado, también se ha establecido la falta de asociación de la obesidad al diagnóstico con el riesgo de recaída en estos niños y adolescentes, aunque sí demostrando su relación con una menor supervivencia global (SG) cuando se compara con aquéllos sin obesidad.⁶⁷ En la práctica clínica, lo que se observa es que los niños y adolescentes con obesidad y LLA presentan mayor toxicidad, mal pronóstico y un mayor número de complicaciones tanto a corto como largo plazo; habiéndose reportado que aquéllos que sobreviven presentan un mayor estado inflamatorio, aumento del estrés oxidativo y acortamiento de los telómeros cromosómicos.

Debido a que las dosis de quimioterapia en niños y adolescentes con cáncer se calculan con base en el área de superficie corporal, aquéllos con obesidad pueden recibir dosis efectivas excesivamente altas (o bajas) con respecto a las administradas a niños sin obesidad. Sin embargo, continúan siendo pocos los estudios en niños y adolescentes con obesidad y cáncer, y su relación con otros factores y con eventos de toxicidad durante el tratamiento. Hasta el momento no está dilucidado por completo si la diferencia en el pronóstico de estos niños se puede atribuir a las diferencias en la farmacocinética de la quimioterapia o a otros factores, como diferencias en marcadores de inflamación, secreción de linfocinas y factores de crecimiento relacionados a la obesidad, que afectan la biología de la enfermedad y la toxicidad del huésped.⁴

Estas observaciones destacan la necesidad de realizar investigación en las contribuciones de la obesidad a la etiología del cáncer y a la evolución de la enfermedad, sobre todo en la población pediátrica.¹¹

Cuantificación de marcadores inflamatorios en niños y adolescentes con LLA con y sin obesidad, y su relación con eventos de toxicidad durante el tratamiento.

Los datos mencionados hasta ahora resaltan la importancia del estado nutricional manifestado no solamente por las condiciones antropométricas de los niños y adolescentes, sino también por mediciones más exactas con métodos y estudios como la bioimpedancia y DXA. El análisis del estado nutricional del niño con cáncer, tradicionalmente se ha identificado por el lado de la desnutrición.⁶⁸ Sin embargo, en los últimos años debido a la epidemia de obesidad en la infancia y adolescencia, así como a la alta prevalencia del cáncer infantil, se ha ampliado ese enfoque para considerar también el estado nutricional de obesidad en el niño con cáncer. Hasta la actualidad no existen estudios en los que se evalúe la cuantificación de marcadores inflamatorios en niños y adolescentes con obesidad y cáncer, así como su relación con la evolución que presentan durante el periodo de tratamiento, como tipo, número de eventos y grado de toxicidad, muerte relacionada al tratamiento, eventos de recaída y supervivencia global. Por lo que en el presente trabajo se propone evaluar si existe una diferencia en la cuantificación de marcadores inflamatorios y su relación con eventos de toxicidad en niños y adolescentes con LLA con y sin obesidad.

Planteamiento del problema

El tratamiento de la LLA en Pediatría ha tenido un gran avance en los últimos años, con una SLE a largo plazo de >85%. Sin embargo, este éxito en el tratamiento no ha venido sin consecuencias, teniéndose efectos adversos a corto y largo plazo, que cada vez se reconocen con mayor frecuencia, siendo un reto clínico la toxicidad relacionada al tratamiento durante y después del mismo. Los niños con LLA, durante y después del tratamiento oncológico, se encuentran en riesgo de presentar fatiga, disminuir su actividad física, tener una dieta pobre en calidad y cantidad, y aumentar de peso, situaciones que se

exacerban por cambios fisiológicos (inducidos por la quimioterapia) y por factores sociales (relacionados al hogar o al ambiente donde se desenvuelve el niño). La obesidad en los niños y adolescentes con LLA se ha estudiado en los últimos años como un factor de riesgo importante, reportándose una prevalencia de 14.7% al momento del diagnóstico de la LLA. Se ha descrito que la obesidad en este momento y durante los meses de tratamiento posteriores a la inducción, es un factor pronóstico adverso. Algunos estudios han demostrado que estos pacientes presentan una mayor prevalencia de toxicidad gastrointestinal, así como infiltración a sistema nervioso central con mayor frecuencia. Adicionalmente, en la práctica clínica se observa que presentan un mayor número de complicaciones tanto a corto como largo plazo. Se ha reportado que los niños y adolescentes con obesidad que sobreviven presentan un estado proinflamatorio, aumento del estrés oxidativo y acortamiento de los telómeros cromosómicos. Sin embargo, en la actualidad no está dilucidado si presentan otros factores relacionados, como diferencias específicas en marcadores de inflamación, secreción de linfocinas y factores de crecimiento que afecten la biología de la enfermedad, el tratamiento y, por lo tanto, la toxicidad del huésped.

Esto crea la necesidad de que los Oncólogos Pediatras tengan el conocimiento y se busque abordar dentro del equipo multidisciplinario el sobrepeso/obesidad del niño o adolescente que es diagnosticado con cáncer, así como que se cuente con mediciones objetivas tanto del estado nutricional como de marcadores sanguíneos, que permitan realizar un abordaje e intervención de forma temprana.

Justificación

La LLA continúa siendo el cáncer más frecuente en la edad pediátrica, conformando aproximadamente el 25% de todos los tipos de cáncer en niños y adolescentes de 0-18 años. En México, del 2008 al 2014 la prevalencia reportada de esta enfermedad fue de 48%.

Por su parte, la obesidad en nuestro país se ha convertido en un verdadero problema de salud pública, afectando la salud de los niños directamente con el aumento de la prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas. La adiposidad visceral en los niños y adolescentes con obesidad se relaciona directamente con el fenómeno de deposición de grasa ectópica, el cual se asocia con una plétora de trastornos metabólicos e inflamación, encontrándose estos niños en un estado proinflamatorio crónico que se acompaña de la activación de vías y secreción de citocinas proinflamatorias, aumento de moléculas de adhesión celular y de estrés oxidativo que afectan la regulación de la apoptosis y el crecimiento celular.

Recientemente el estudio profundo de la LLA en Pediatría a nivel mundial ha establecido factores de riesgo que se asocian al niño, a la enfermedad y a la respuesta al tratamiento. La obesidad en los niños y adolescentes con LLA se ha estudiado en los últimos años como un factor de riesgo importante, reportándose una prevalencia de 14.7% al momento del diagnóstico. Se ha descrito que la obesidad, en este momento y durante los meses de tratamiento posteriores a la inducción, es un factor pronóstico adverso. Igualmente, se ha descrito que estos niños y adolescentes presentan una mayor prevalencia de toxicidad gastrointestinal (pancreatitis y hepatitis) e infiltración a sistema nervioso central. Además, en la práctica clínica se observa que los niños y adolescentes con obesidad y LLA presentan un mayor número de complicaciones a corto y largo plazo. Se ha reportado que aquéllos que sobreviven presentan un estado proinflamatorio, aumento del estrés oxidativo y acortamiento de los telómeros cromosómicos. Sin embargo, en la actualidad no está dilucidado si presentan otros factores relacionados, como diferencias específicas en marcadores de inflamación, secreción de linfocinas y factores de crecimiento que afecten la biología de la enfermedad, la toxicidad del huésped, y la respuesta al tratamiento.

Al momento actual no existen estudios en los que se evalúe el comportamiento de marcadores inflamatorios en niños y adolescentes con obesidad y LLA, ni su relación con la evolución durante el periodo de tratamiento, en el que se evalúe específicamente el tipo, número de eventos y grado de toxicidad. Nuestro interés es realizar un estudio a través de la medición de marcadores inflamatorios y su relación con eventos de toxicidad en niños y adolescentes con LLA con y sin obesidad (basado en parámetros de valoración nutricional que incluyan a bioimpedancia), para sustentar con esto la importancia de la valoración, abordaje y seguimiento de la obesidad en estos pacientes y, mediante el conocimiento del comportamiento de los marcadores inflamatorios en ellos, poder diseñar en un futuro estrategias de abordaje temprano y prevención de complicaciones.

Pregunta de investigación

¿Existen diferencias en la cuantificación de marcadores de respuesta inflamatoria en niños y adolescentes con LLA con y sin obesidad, que se relacionen con el tipo, número y grado de eventos de toxicidad presentados durante el tratamiento oncológico?

Hipótesis

Hipótesis del estudio (alterna)

Los niños y adolescentes con LLA y obesidad tienen una mayor cuantificación de marcadores de respuesta inflamatoria, lo cual se relaciona con un mayor número de eventos y grado de toxicidad durante el tratamiento.

Hipótesis nula

Los niños y adolescentes con LLA sin obesidad tienen una menor cuantificación de marcadores de respuesta inflamatoria, lo cual se relaciona con un menor número de eventos y grado de toxicidad durante el tratamiento.

La hipótesis nula es rechazada si el valor $p < 0.05$.

Objetivo general

Determinar si existen diferencias en la cuantificación de marcadores de respuesta inflamatoria en niños y adolescentes con LLA con y sin obesidad, y su relación con la presencia de eventos de toxicidad durante el tratamiento oncológico.

Objetivos específicos

1. Cuantificar la presencia de marcadores de respuesta inflamatoria (proteínas plasmáticas asociadas con inflamación, obesidad y cáncer) en niños y adolescentes al momento del diagnóstico de LLA y al finalizar la fase de reinducción del tratamiento oncológico.
2. Describir el estado nutricional de niños y adolescentes con LLA mediante la valoración de parámetros nutricionales que incluyan peso, talla, talla para la edad, peso para la edad, peso para la talla, circunferencia media del brazo, IMC para la edad, circunferencia de cintura, índice cintura-altura, pliegue subescapular, pliegue tricípital, pliegue tricípital para la edad, y la composición corporal mediante

bioimpedancia. Se utilizarán los criterios de la OMS para establecer los grupos con y sin obesidad.

3. Comparar si existen diferencias en la cuantificación de marcadores de respuesta inflamatoria en niños y adolescentes con LLA con y sin obesidad.
4. Establecer los eventos de toxicidad hematológica, gastrointestinal, hepática, renal, cardíaca y neurológica presentados en los niños y adolescentes con LLA con y sin obesidad en las diferentes fases del tratamiento.
5. Correlacionar la cuantificación de los marcadores de respuesta inflamatoria asociados con obesidad con eventos de toxicidad en niños y adolescentes con LLA.

Diseño del estudio

Se incluirán a niños y adolescentes con diagnóstico de LLA y, según su estado nutricional, se clasificarán en 2 grupos: con y sin obesidad, realizando una comparación de los marcadores inflamatorios y los eventos de toxicidad presentados en cada grupo.

Clasificación del estudio:	ORIGINAL
Tipo de investigación:	OBSERVACIONAL
Características del estudio:	LONGITUDINAL
Tipo de análisis:	ANALÍTICO
En relación al tiempo:	PROSPECTIVO

Metodología

Población

Niños y adolescentes de 0 a 18 años con diagnóstico nuevo de LLA, quienes acudan al servicio de Oncología Pediátrica en el INP, Ciudad de México, y que cumplan con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación de los participantes

Criterios de inclusión:

- Niños y adolescentes de 0 a 18 años nacidos en los Estados Unidos Mexicanos.
- Ambos sexos.
- Diagnóstico de LLA mediante revisión de AMO por dos Oncólogos Pediatras, y realización de inmunofenotipo.
- Valoración completa de estado nutricional, para clasificar en uno de 2 grupos: con obesidad (en base a los criterios de la OMS, especificados en el apartado previo)⁶⁹ (ver Anexo 1) y sin obesidad.
- Consentimiento informado debidamente llenado y firmado por los padres o tutores.
- Asentimiento debidamente llenado y firmado por el(la) niño(a) o adolescente.

Criterios de exclusión:

- Niños y adolescentes con antecedentes personales patológicos de: resistencia a la insulina, diabetes mellitus, hipertensión arterial, síndrome metabólico, asma, enfermedades autoinmunes, enfermedades reumatológicas.
- Niños y adolescentes previamente tratados para LLA.
- Niños y adolescentes en tratamiento con esteroides.
- Niños y adolescentes a quienes no se les pueda realizar el análisis por bioimpedancia.

Criterios de eliminación

- Niños y adolescentes con consentimiento o asentimiento mal llenado o sin firmar.
- Si los padres deciden suspender la participación del niño(a) o adolescente en el estudio.
- Si el niño abandona el tratamiento oncológico.

Variables del estudio

Las variables del estudio se dividirán como sigue, según su relación con:

1. Características clínicas, de laboratorio e imagen al diagnóstico de la LLA
 - a. Relacionados al niño(a)
 - i. *Edad*
 - ii. *Sexo*
 - b. Relacionados a la enfermedad
 - i. *Cuenta leucocitaria al diagnóstico*
 - ii. *Inmunofenotipo*
 - iii. *Ploidía*
 - iv. *Citogenética*
 - v. *Infiltración extramedular*
2. Presencia o ausencia de marcadores de inflamación
3. Número de eventos, tipo y grado de toxicidad
 - a. Toxicidad hematológica

- b. Toxicidad gastrointestinal
- c. Toxicidad hepática
- d. Toxicidad renal
- e. Toxicidad cardíaca
- f. Toxicidad neurológica

4. Parámetros de valoración nutricional

- a. *Niveles 0 y 1.* Peso, talla, circunferencia media del brazo, talla para la edad, peso para la edad, peso para la talla, y circunferencia media del brazo para la edad.
- b. *Nivel 2.* IMC para la edad, pliegue tricípital, pliegue tricípital para la edad, y circunferencia de cintura.
- c. *Niveles 3 y 4.* Análisis de composición corporal mediante bioimpedancia.

Los marcadores de inflamación serán determinados mediante ensayo Luminex. El principio es similar al ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) sándwich de captura, excepto en que el anticuerpo de captura está adherido a microesferas en suspensión y no directamente al pocillo. La técnica se basa en microesferas magnéticas o de poliestireno de tamaño micrométrico, que contienen un anticuerpo específico unido a una molécula fluorescente, la cual detecta una señal proteica específica. Dicha tecnología es multiparamétrica y posibilita el análisis de hasta 500 señales distintas de una misma muestra. Para este estudio la plataforma fue diseñada con base en una búsqueda exhaustiva de los marcadores asociados con inflamación, obesidad y LLA en niños y adolescentes, de los cuales algunos se regulan además en cáncer infantil.^{53,70-106}

El sistema Luminex es la combinación de 3 centrales de tecnología xMAP®:

1. Microesferas xMAP y una placa (superficie sólida para construir el ensayo, que contiene 96 pocillos).
2. Analizador Luminex: Instrumento basado en la citometría de flujo, que integra componentes clave de detección xMAP, como el láser, la óptica, fluídica avanzada, y procesadores de señal digital de alta velocidad. Utiliza láseres para identificar simultáneamente cada microesfera de acuerdo con su fluorescencia particular (que corresponderá al marcador) y mide la señal de Estreptavidina-Ficoeritrina (Strep-PE), que es la cantidad de marcador capturado en la superficie de la microesfera. La intensidad de la señal correspondiente a la curva estándar viene dada por cada set de microesferas.
3. Software xPONENT®: Diseñado para la adquisición de datos, basada en un protocolo robusto de análisis de regresión de datos.

Por su parte, las principales características de la tecnología xMAP® de Luminex son:

- Tecnología multiplex. Varios analitos se analizan simultáneamente (desde 50 hasta 500 analitos).
- Datos reproducibles, al ser una tecnología en fase líquida.
- Productividad elevada. Se pueden leer placas de 96 ó 384 muestras en la misma sesión, reduciendo drásticamente el tiempo requerido, el volumen de muestra necesario y los costos.

A continuación, se describe la forma en la que se realizará el Luminex para el análisis de las muestras:

1. Se realizará la toma de muestra de sangre periférica de 3 mL de los niños y adolescentes con nuevo diagnóstico de LLA valorados en el INP, colocándose en un tubo con EDTA.
2. Para obtener el plasma, se centrifugará la muestra sanguínea durante 3 minutos a 3000 x g durante los primeros 30 minutos de la recolección de la muestra.
3. El plasma obtenido se colocará en un tubo criogénico para congelamiento, y se almacenará a -80°C en el laboratorio del INP.
4. La muestra se trasladará a las instalaciones del CITES a través de la empresa Delivering Health Logistic S. de R.L. de C.V., haciendo uso del servicio de recolección y transportación de muestras biológicas. Esta empresa se encuentra certificada conforme a los más altos sistemas de control de logística, calidad y resguardo. Las muestras de sangre se transportarán a nivel nacional (de Ciudad de México a Monterrey), incluidas como parte del embalaje Categoría B de acuerdo con la NOM-051-SCT2/2011.
5. Una vez que se reciban las muestras en el CITES se procederá a iniciar el proceso de determinación de los marcadores de inflamación, mediante el sistema Luminex que usa tecnología xMAP®.
6. Se realizará la preparación de los reactivos con la dilución requerida.
7. Se agregan 50 µL de la muestra a cada pocillo de la placa.
8. Se agregan 50 µL del coctel de micropartículas (marcadores) diluido a cada pocillo. Se incuban por 2 horas a temperatura ambiente en un agitador a 800 rpm.

9. Se lava mediante remoción del líquido de cada pocillo, llenando cada uno con 100 μ L de buffer de lavado, y removiendo el líquido nuevamente. El lavado se realiza 3 veces.
10. Se agregan 50 μ L de coctel diluido de anticuerpos de detección biotilizados a cada pocillo. Se cubre y se incuba por 1 hora a temperatura ambiente en el agitador a 800 rpm.
11. Se repite el lavado del paso #9.
12. Se agregan 50 μ L de Estreptavidina-Ficoeritrina (Strep-PE) a cada pocillo. Se incuban por 30 minutos a temperatura ambiente en el agitador a 800 rpm.
13. Se repite el lavado del paso #9.
14. Se agregan 100 μ L de buffer de lavado a cada pocillo. Se incuban por 2 minutos a temperatura ambiente en el agitador a 800 rpm.
15. Al pasar 90 minutos se realiza la lectura en el analizador Luminex.

A continuación, se esquematizan los marcadores que se determinarán, así como las definiciones detalladas de los tipos y grados de toxicidad (Ver Tablas 7-11).

Tabla 7. Marcadores inflamatorios a determinar en los niños y adolescentes con diagnóstico de LLA.

	MARCADORES A DETERMINAR	CLASIFICACIÓN	BIBLIOGRAFÍA
1	Adiponectina	Obesidad, inflamación	Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine</i> . 2012; 18(3):363-374.
2	Adiponectina/Acrp30	Obesidad, inflamación	Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine</i> . 2012; 18(3):363-374.

3	BAFF/BLyS	Inflamación, cáncer	Pérez-Galán P, Dreyling M, & Wiestner A. Mantle cell lymphoma: biology, pathogenesis, and the molecular basis of treatment in the genomic era. <i>Blood</i> . 2011; 117(1): 26–38.
4	CCL5/RANTES	Cáncer	Aldinucci D, & Colombatti A. The Inflammatory Chemokine CCL5 and Cancer Progression. <i>Mediators Inflamm</i> . 2014; 2014:1-12.
5	Fetuna A/AHSG	Obesidad, inflamación	Agarwal S, Chattopadhyay M, Mukherjee S, Dasgupta S, Mukhopadhyay S, & Bhattacharya S. Fetuin-A downregulates adiponectin through Wnt-PPAR γ pathway in lipid induced inflamed adipocyte. <i>Biochim Biophys Acta</i> . 2017; 1863(1):174-181.
6	FGF-21	Obesidad	Ye M, Lu W, Wang X, Wang C, Abbruzzese JL, et al. FGF21-FGFR1 coordinates Phospholipid Homeostasis, Lipid Droplet Function, and ER Stress in Obesity. <i>Endocrinology</i> . 2016;157(12):4754-4769.
7	ICAM-1	Obesidad, inflamación	Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine</i> . 2012; 18(3):363-374.
8	IFN- β	Obesidad, inflamación	Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine</i> . 2012; 18(3):363-374.
9	IFN- γ	Obesidad, inflamación	Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine</i> . 2012; 18(3):363-374.
10	IL-1 β	Obesidad, inflamación	Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine</i> . 2012; 18(3):363-374.
11	IL-2	Inflamación, obesidad	Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine</i> . 2012; 18(3):363-374.
		Inflamación, LLA	Trussardi Fayh AP, de Carvalho Gomes C, Trevisan Schroeder H, de Lemos Muller CH, de Araújo Mora Lemos TM, et. Al Induction chemotherapy reduces extracellular heat shock protein 72 levels, inflammation, lipoperoxidation and changes insulin sensitivity in children and adolescents newly diagnosed with acute lymphoblastic leukemia. <i>Oncotarget</i> , 2018; 9,(47):28784-28795.

12	IL-3	Inflamación, cáncer	Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine</i> . 2012; 18(3):363-374.
13	IL-6*	Obesidad, inflamación	Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine</i> . 2012; 18(3):363-374. Trussardi Fayh AP, de Carvalho Gomes C, Trevisan Schroeder H, de Lemos Muller CH, de Araújo Mora Lemos TM, et. Al Induction chemotherapy reduces extracellular heat shock protein 72 levels, inflammation, lipoperoxidation and changes insulin sensitivity in children and adolescents newly diagnosed with acute lymphoblastic leukemia. <i>Oncotarget</i> , 2018; 9,(47):28784-28795.
14	IL-6R- α	Obesidad, LLA	Cook MB, Barnett MJ, Bock CH, Cross AJ, Goodman PJ, et al. Prediagnostic circulating markers of inflammation and risk of oesophageal adenocarcinoma: a study within the National Cancer Institute Cohort Consortium. <i>Gut</i> 2018;0:1–9.
15	IL-7	Inflamación, obesidad	Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine</i> . 2012; 18(3):363-374.
16	IL-8/CXCL8	Obesidad, inflamación	Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine</i> . 2012; 18(3):363-374.
17	Leptina	Inflamación, obesidad	Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine</i> . 2012; 18(3):363-374.
18	LIF	Inflamación, obesidad	Pasquin S, Sharma M, Gauchat JF. Cytokines of the LIF/CNTF family and metabolism. <i>Cytokine</i> . 2016; 82:122-4.
19	MCP-1/CCL-2	Inflamación, cáncer	Lee CC, Ho HC, Su YC, Lee MS, Hung SK, et al. MCP1-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition in Head and Neck Cancer by AKT Activation. <i>Anticancer Res</i> . 2015; 35(6):3299-306.
20	M-CSF	Inflamación, cáncer	Nijaguna MB, Patil V, Urbach S, Shwetha SD, Sravani K, et al. Glioblastoma-derived Macrophage Colony-stimulating Factor (MCSF) Induces Microglial Release of Insulin-like Growth Factor-binding Protein 1 (IGFBP1) to Promote Angiogenesis. <i>J Biol Chem</i> . 2015;

			18;290(38):23401-15.
21	MIF	Inflamación, cáncer, obesidad	Grieb G, Merk M, Bernhagen J, Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): a promising biomarker. <i>Drug News Perspect.</i> 2010; 23(4):257-64.
22	MMP-1	Inflamación, obesidad	Boumiza S, Bchir S, Ben Nasr H, Abbassi A, Jacob MP, et al. Role of MMP-1 (-519A/G, -1607 1G/2G), MMP-3 (Lys45Glu), MMP-7 (-181A/G), and MMP-12 (-82A/G) Variants and Plasma MMP Levels on Obesity-Related Phenotypes and Microvascular Reactivity in a Tunisian Population. <i>Dis Markers.</i> 2017; 2017: 6198526.
23	MMP-2	Inflamación, obesidad	Boumiza S, Bchir S, Ben Nasr H, Abbassi A, Jacob MP, et al. Role of MMP-1 (-519A/G, -1607 1G/2G), MMP-3 (Lys45Glu), MMP-7 (-181A/G), and MMP-12 (-82A/G) Variants and Plasma MMP Levels on Obesity-Related Phenotypes and Microvascular Reactivity in a Tunisian Population. <i>Dis Markers.</i> 2017; 2017: 6198526.
24	MMP-3	Inflamación, obesidad	Boumiza S, Bchir S, Ben Nasr H, Abbassi A, Jacob MP, et al. Role of MMP-1 (-519A/G, -1607 1G/2G), MMP-3 (Lys45Glu), MMP-7 (-181A/G), and MMP-12 (-82A/G) Variants and Plasma MMP Levels on Obesity-Related Phenotypes and Microvascular Reactivity in a Tunisian Population. <i>Dis Markers.</i> 2017; 2017: 6198526.
25	MPO	Inflamación, obesidad, cáncer	Khan AA, Alsahli MA, & Rahmani AH. Myeloperoxidase as an Active Disease Biomarker: Recent Biochemical and Pathological Perspectives. <i>Med Sci (Basel).</i> 2018; 6(2): E33.
26	Oncostatina M	Obesidad, cáncer	Spyrou N, Avgerinos KI, Mantzoros CS, & Dalamaga M. Classic and Novel Adipocytokines at the Intersection of Obesity and Cancer: Diagnostic and Therapeutic Strategies. <i>Curr Obes Rep.</i> 2018. https://doi.org/10.1007/s13679-018-0318-7 .
27	OSM	Inflamación, obesidad	Loss of Oncostatin M Signaling in Adipocytes Induces Insulin Resistance and Adipose Tissue Inflammation in Vivo, Carrie M, <i>J Biol Chem.</i> 2016 Aug 12; 291(33): 17066–17076
28	Osteopontina	Obesidad, cáncer	Spyrou N, Avgerinos KI, Mantzoros CS, & Dalamaga M. Classic and Novel Adipocytokines at the Intersection of Obesity and Cancer: Diagnostic and Therapeutic Strategies. <i>Curr Obes Rep.</i> 2018. https://doi.org/10.1007/s13679-018-0318-7 .

29	Osteopontina/OPN	Obesidad, cáncer	Spyrou N, Avgerinos KI, Mantzoros CS, & Dalamaga M. Classic and Novel Adipocytokines at the Intersection of Obesity and Cancer: Diagnostic and Therapeutic Strategies. <i>Curr Obes Rep.</i> 2018. https://doi.org/10.1007/s13679-018-0318-7 .
30	PAI-1	Inflamación , cáncer	Duffy MJ, McGowan PM, Harbeck N, Thomssen C, Schmitt M. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies. <i>Breast Cancer Res.</i> 2014; 22;16(4):428.
31	PBEF/Visfatina	Obesidad, cáncer	Spyrou N, Avgerinos KI, Mantzoros CS, & Dalamaga M. Classic and Novel Adipocytokines at the Intersection of Obesity and Cancer: Diagnostic and Therapeutic Strategies. <i>Curr Obes Rep.</i> 2018. https://doi.org/10.1007/s13679-018-0318-7 .
32	PCR	Obesidad, cáncer	Cook MB, Barnett MJ, Bock CH, Cross AJ, Goodman PJ, et al. Prediagnostic circulating markers of inflammation and risk of oesophageal adenocarcinoma: a study within the National Cancer Institute Cohort Consortium. <i>Gut</i> 2018;0:1–9. Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine.</i> 2012; 18(3):363-374.
33	PCSK9	Inflamación, obesidad	Du Y, Li S, Cui CJ, Zhang Z, Yang SH, et al. Leptin decreases the expression of low-density lipoprotein receptor via PCSK9 pathway: linking dyslipidemia with obesity. <i>J Transl Med.</i> 2016; 23;14(1):276.
34	Pentraxina-3	Inflamación, cáncer	Giacomini A, Ghedini GC, Presta M, Ronca R. Long pentraxin 3: A novel multifaceted player in cancer. <i>Biochim Biophys Acta.</i> 2018;1869(1):53-63.
35	Péptido C	Inflamación, cáncer	Hidaka A, Budhathoki S, Yamaji T, Sawada N, Tanaka-Mizuno S, et al. Plasma C-peptide and glycated albumin and subsequent risk of cancer: from a large prospective case-cohort study in Japan. <i>Int J Cancer.</i> 2018. https://doi.org/10.1002/ijc.31847
36	Proteína S/PROS1	Inflamación, cáncer	Suleiman L, Négrier C, Boukerche H. Protein S: A multifunctional anticoagulant vitamin K-dependent protein at the crossroads of coagulation, inflammation, angiogenesis, and cancer. <i>Crit Rev Oncol Hematol.</i> 2013; 88(3):637-54.

37	Quemerina	Obesidad, cáncer	Spyrou N, Avgerinos KI, Mantzoros CS, & Dalamaga M. Classic and Novel Adipocytokines at the Intersection of Obesity and Cancer: Diagnostic and Therapeutic Strategies. <i>Curr Obes Rep.</i> 2018. https://doi.org/10.1007/s13679-018-0318-7 .
38	RAGE		Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine.</i> 2012; 18(3):363-374.
39	RANTES/CCL5	Inflamación, cáncer Inflamación, obesidad	Sun B, & Karin M. Obesity, Inflammation and Liver Cancer. <i>J Hepatol.</i> 2012; 56(3): 704–713. Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine.</i> 2012; 18(3):363-374.
40	RBP4	Obesidad, cáncer	Kurananithi S, Levi L, DeVecchio J, Karagkounis G, Reizes O, et al. RBP4-STRA6 Pathway Drives Cancer Stem Cell Maintenance and Mediates High-Fat Diet-Induced Colon Carcinogenesis. <i>Stem Cell Reports.</i> 2017; 9(2):438-450.
41	Resistina	Obesidad, cáncer	Cook MB, Barnett MJ, Bock CH, Cross AJ, Goodman PJ, et al. Prediagnostic circulating markers of inflammation and risk of oesophageal adenocarcinoma: a study within the National Cancer Institute Cohort Consortium. <i>Gut</i> 2018;0:1–9.
42	Serpina A12/Vaspina	Inflamación, cáncer	England J, Drouin S, Beaulieu P, St-Onge P, Krajinovic M, et al. Genomic determinants of long-term cardiometabolic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. <i>BMC Cancer.</i> 2017;17(1):751.
43	Serpina E1/PAI-1	Inflamación, cáncer	England J, Drouin S, Beaulieu P, St-Onge P, Krajinovic M, et al. Genomic determinants of long-term cardiometabolic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. <i>BMC Cancer.</i> 2017;17(1):751.
44	TIMP-1	Inflamación, cáncer	Scrideli CA, Cortez MA, Yunes JA, Queiróz RG, Valera ET, et al. mRNA expression of matrix metalloproteinases (MMPs) 2 and 9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMPs) 1 and 2 in childhood acute lymphoblastic leukemia: potential role of TIMP1 as an adverse prognostic factor. <i>Leuk Res.</i> 2010; 34(1):32-7.

45	TNF- α	Obesidad, cáncer Obesidad, LLA	<p>Sun B, & Karin M. Obesity, Inflammation and Liver Cancer. <i>J Hepatol.</i> 2012; 56(3): 704–713.</p> <p>Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine.</i> 2012; 18(3):363-374.</p> <p>Trussardi Fayh AP, de Carvalho Gomes C, Trevisan Schroeder H, de Lemos Muller CH, de Araújo Mora Lemos TM, et. Al Induction chemotherapy reduces extracellular heat shock protein 72 levels, inflammation, lipoperoxidation and changes insulin sensitivity in children and adolescents newly diagnosed with acute lymphoblastic leukemia. <i>Oncotarget,</i> 2018; 9,(47):28784-28795.</p>
46	TNF-RI	Obesidad, cáncer Obesidad, LLA	<p>Sun B, & Karin M. Obesity, Inflammation and Liver Cancer. <i>J Hepatol.</i> 2012; 56(3): 704–713.</p> <p>Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine.</i> 2012; 18(3):363-374.</p> <p>Trussardi Fayh AP, de Carvalho Gomes C, Trevisan Schroeder H, de Lemos Muller CH, de Araújo Mora Lemos TM, et. Al Induction chemotherapy reduces extracellular heat shock protein 72 levels, inflammation, lipoperoxidation and changes insulin sensitivity in children and adolescents newly diagnosed with acute lymphoblastic leukemia. <i>Oncotarget,</i> 2018; 9,(47):28784-28795.</p>
47	TNF-RII	Obesidad, cáncer	<p>Cook MB, Barnett MJ, Bock CH, Cross AJ, Goodman PJ, et al. Prediagnostic circulating markers of inflammation and risk of oesophageal adenocarcinoma: a study within the National Cancer Institute Cohort Consortium. <i>Gut</i> 2018;0:1–9.</p>
48	Lipocalina-2/NGAL	Obesidad, cáncer	<p>Cook MB, Barnett MJ, Bock CH, Cross AJ, Goodman PJ, et al. Prediagnostic circulating markers of inflammation and risk of oesophageal adenocarcinoma: a study within the National Cancer Institute Cohort Consortium. <i>Gut</i> 2018;0:1–9.</p>

Tabla 8. Marcadores antiinflamatorios a determinar en los niños y adolescentes con diagnóstico de LLA.

	MARCADORES A DETERMINAR	CLASIFICACIÓN	BIBLIOGRAFÍA
49	IL-4	Inflamación, obesidad Inflamación, LLA	Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine</i> . 2012; 18(3):363-374. Trussardi Fayh AP, de Carvalho Gomes C, Trevisan Schroeder H, de Lemos Muller CH, de Araújo Mora Lemos TM, et. Al Induction chemotherapy reduces extracellular heat shock protein 72 levels, inflammation, lipoperoxidation and changes insulin sensitivity in children and adolescents newly diagnosed with acute lymphoblastic leukemia. <i>Oncotarget</i> , 2018; 9,(47):28784-28795.
50	IL-5	Inflamación, obesidad	Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine</i> . 2012; 18(3):363-374.
51	IL-10	Inflamación, obesidad	Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine</i> . 2012; 18(3):363-374.
52	IL-11	Inflamación, obesidad	Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine</i> . 2012; 18(3):363-374.
53	IL-12 p70	Inflamación, obesidad	Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine</i> . 2012; 18(3):363-374.
54	IL-12/23 p40	Inflamación, obesidad	Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine</i> . 2012; 18(3):363-374.
55	IL-17	Obesidad, cáncer	Cook MB, Barnett MJ, Bock CH, Cross AJ, Goodman PJ, et al. Prediagnostic circulating markers of inflammation and risk of oesophageal adenocarcinoma: a study within the National Cancer Institute Cohort Consortium. <i>Gut</i> 2018;0:1-9.
56	IL-18	Inflamación, obesidad	Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine</i> . 2012; 18(3):363-374.
57	IL-19	Inflamación, obesidad	Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine</i> . 2012; 18(3):363-374.
58	IL-21	Inflamación, obesidad	Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine</i> . 2012; 18(3):363-374.
59	IL-23	Inflamación,	Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling

		obesidad	networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine</i> . 2012; 18(3):363-374.
60	IL-34	Inflamación, obesidad	Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine</i> . 2012; 18(3):363-374.

Tabla 9. Factores de crecimiento a determinar en los niños y adolescentes con diagnóstico de LLA.

	FACTORES A DETERMINAR	CLASIFICACIÓN	BIBLIOGRAFÍA
61	Angiogenina	Angiogénesis, cáncer	Al-Abd AM, Alamoudi AJ, Abdel-Naim AB, Neamatallah TA, Ashour OM. Anti-angiogenic agents for the treatment of solid tumors: Potential pathways, therapy and current strategies. <i>J Adv Res</i> . 2017; 8(6): 591–605.
62	Angiopoyetina-1	Inflamación, cáncer	Thurston G, Daly C. The Complex Role of Angiopoietin-2 in the Angiopoietin–Tie Signaling Pathway. <i>Cold Spring Harb Perspect Med</i> . 2012; 2(9): a006650. Doi: 10.1101/cshperspect.a006650.
63	Angiopoyetina-2	Angiogénesis, cáncer	Thurston G, Daly C. The Complex Role of Angiopoietin-2 in the Angiopoietin–Tie Signaling Pathway. <i>Cold Spring Harb Perspect Med</i> . 2012; 2(9): a006650. Doi: 10.1101/cshperspect.a006650.
64	ANGPTL3	Obesidad, inflamación	Tikka A, & Jauhiainen M. The role of ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism. <i>Endocrine</i> . 2016; 52:187–193.
65	ANGPTL4	Angiogénesis, cáncer	Cara-Fuentes G, Segarra A, Silva-Sanchez C, Wang H, Lanaspá MA, et al. Angiopoietin-like-4 and minimal change disease. <i>PloS One</i> . 2017; 12(4): e0176198. Katanasaka Y, Kodera Y, Kitamura Y, Morimoto T, Tamura T, et al. Epidermal growth factor receptor variant type III markedly accelerates angiogenesis and tumor growth via inducing c-myc mediated angiopoietin-like 4 expression in malignant glioma. <i>Mol Cancer</i> . 2013; 12:31.
66	ANGPTL6	Angiogénesis, cáncer	Carbone C, Piro G, Merz V, Simionato F, Santoro R, et al. Angiopoietin-Like Proteins in Angiogenesis, Inflammation and Cancer. <i>Int J Mol Sci</i> . 2018; 19(2):431.
67	GH	Obesidad , cáncer	Gallagher EJ, & LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. <i>Physiol Rev</i> . 2015; 95(3): 727–748.
68	Glucagón	Cáncer	Yagi T, Kubota E, Koyama H, Tanaka T, Kataoka H, et al. Glucagon promotes colon cancer cell growth via regulating AMPK and MAPK pathways. <i>Oncotarget</i> . 2018; 9(12):10650–10664.
69	HGF	Obesidad, cáncer	Sundaram S, Freerman AJ, Johnson AR, Milner JJ,

			McNaughton KK, et al. Role of HGF in obesity-associated tumorigenesis: C3(1)-T _{Ag} mice as a model for human basal-like breast cancer. <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 2013; 142(3):489–503.
70	IGF-1	Inflamación, LLA	Tabung FK, Fung TT, Chavarro JE, Smith-Warner SA, Willett WC, Giovannucci EL. Associations between adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research cancer prevention recommendations and biomarkers of inflammation, hormonal, and insulin response. <i>Int J Cancer.</i> 2017; 140:764–76
71	IGFBP-1	Inflamación, LLA	Tabung FK, Fung TT, Chavarro JE, Smith-Warner SA, Willett WC, Giovannucci EL. Associations between adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research cancer prevention recommendations and biomarkers of inflammation, hormonal, and insulin response. <i>Int J Cancer.</i> 2017; 140:764–76
72	IGFBP-2	Inflamación, LLA	Tabung FK, Fung TT, Chavarro JE, Smith-Warner SA, Willett WC, Giovannucci EL. Associations between adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research cancer prevention recommendations and biomarkers of inflammation, hormonal, and insulin response. <i>Int J Cancer.</i> 2017; 140:764–76
73	IGFBP-3	Inflamación, LLA	Tabung FK, Fung TT, Chavarro JE, Smith-Warner SA, Willett WC, Giovannucci EL. Associations between adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research cancer prevention recommendations and biomarkers of inflammation, hormonal, and insulin response. <i>Int J Cancer.</i> 2017; 140:764–76
74	IGFBP-4	Inflamación, LLA	Tabung FK, Fung TT, Chavarro JE, Smith-Warner SA, Willett WC, Giovannucci EL. Associations between adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research cancer prevention recommendations and biomarkers of inflammation, hormonal, and insulin response. <i>Int J Cancer.</i> 2017; 140:764–76
75	IGFBP-6	Inflamación y LLA	Tabung FK, Fung TT, Chavarro JE, Smith-Warner SA, Willett WC, Giovannucci EL. Associations between adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research cancer prevention recommendations and biomarkers of inflammation, hormonal, and insulin response. <i>Int J Cancer.</i> 2017; 140:764–76
76	IGFBP-rp1/IGFBP-7	Inflamación, LLA	Tabung FK, Fung TT, Chavarro JE, Smith-Warner SA,

			Willett WC, Giovannucci EL. Associations between adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research cancer prevention recommendations and biomarkers of inflammation, hormonal, and insulin response. <i>Int J Cancer</i> . 2017; 140:764–76
77	Insulina	Inflamación, obesidad	Osborn O, & Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. <i>Nature Medicine</i> . 2012; 18(3):363-374.
78	TWEAK	Inflamación, cáncer	Hu G, Zen W, & Xia Y. TWEAK/Fn14 signaling in tumors <i>Tumour Biol</i> . 2017;39(6):1010428317714624.
79	VEGF	Inflamación, cáncer	Costache MI, Ioana M, Iordache S, Ene D, Costache CA, et al. VEGF Expression in Pancreatic Cancer and Other Malignancies: A Review of the Literature. <i>Rom J Intern Med</i> . 2015;53(3):199-208.
80	VEGF-A	Inflamación, cáncer	Costache MI, Ioana M, Iordache S, Ene D, Costache CA, et al. VEGF Expression in Pancreatic Cancer and Other Malignancies: A Review of the Literature. <i>Rom J Intern Med</i> . 2015;53(3):199-208.

Tabla 10. Otros biomarcadores asociados a cáncer a determinar en los niños y adolescentes con diagnóstico de LLA.

	BIOMARCADORES A DETERMINAR	CLASIFICACIÓN	BIBLIOGRAFÍA
81	CD30	Cáncer	Nagpal P, Akl MR, Ayoub NM, Tomiyama T, Cousins T, et al. Pediatric Hodgkin lymphoma– biomarkers, drugs, and clinical trials for translational science and medicine. <i>Oncotarget</i> . 2016; 7(41): 67551–67573.
82	CD163	Cáncer	de Charette M, & Houot R. Hide or defend, the two strategies of lymphoma immune evasion: potential implications for immunotherapy. <i>Haematologica</i> . 2018; 103(8): 1256–1268.
83	DPPIV	Cáncer	Lu C, Tilan JU, Everhart L, Czarnecka M, Soldin SJ, et al. Dipeptidyl peptidases as survival factors in Ewing sarcoma family of tumors: implications for tumor biology and therapy. <i>J Biol Chem</i> . 2011;286(31):27494-505.
84	DPPIV/CD26	Cáncer	Lu C, Tilan JU, Everhart L, Czarnecka M, Soldin SJ, et al. Dipeptidyl peptidases as survival factors in Ewing sarcoma family of tumors: implications for tumor biology and therapy. <i>J Biol Chem</i> . 2011;286(31):27494-505.
85	Endocan/ESM-1	Cáncer	Ziol M, Sutton A, Calderaro J, Barget N, Aout M, et al. ESM-1 expression in stromal cells is predictive of recurrence after radiofrequency ablation in early hepatocellular carcinoma. <i>J Hepatol</i> . 2013;59(6):1264-

Tabla 11. Tipos y grados de toxicidad a los que se dará seguimiento en los niños y adolescentes con diagnóstico de LLA.

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA						
Parámetro / Grado de toxicidad	0	1	2	3	4	5
Hemoglobina (Hgb)	Valor normal para edad y sexo	>10 g/dL — valor normal	8 — 10 g/dL	6.5 — 7.9 g/dL	<6.5 g/dL	Muerte
Leucocitos	$\geq 4,000/mm^3$	3,000 — 3,999/ mm^3	2,000 — 2,999/ mm^3	1,000 — 1,999/ mm^3	<1,000/ mm^3	Muerte
Neutrófilos	$\geq 2,000/mm^3$	1,500 — 1,999/ mm^3	1,000 — 1,499/ mm^3	500 — 999/ mm^3	<500/ mm^3	Muerte
Linfocitos	$\geq 2,000/mm^3$	800 — 1,999/ mm^3	500 — 799/ mm^3	200 — 499/ mm^3	<200/ mm^3	Muerte
Plaquetas	$\geq 150,000/mm^3$	75,000 — 149,999/ mm^3	50,000 — 74,999/ mm^3	25,000 — 49,999/ mm^3	<25,000/ mm^3	Muerte
TOXICIDAD GASTROINTESTINAL						
Parámetro / Grado de toxicidad	0	1	2	3	4	5
Náusea	No	Pérdida de apetito, capaz de comer	Disminución de ingesta oral sin pérdida de peso o deshidratación significativas	Ingesta calórica o de líquidos vía oral inadecuada	Nula ingesta vía oral	Muerte
Vómito	No	1 episodio en 24 horas	2-5 episodios en 24 horas	6-10 episodios en 24 horas	>10 episodios en 24 horas	Muerte
Diarrea	No	Incremento <4 evacuaciones al día del número base	Incremento 4-6 evacuaciones al día del número base; evacuaciones nocturnas y cólico	Incremento 7-9 evacuaciones al día del número base; incontinencia, cólico intenso	Incremento ≥ 10 evacuaciones al día del número base; hematoquezi a	Muerte
Constipación	No	Síntomas ocasionales o intermitentes;	Síntomas persistentes aun con el	Síntomas que interfieren con las	Consecuencias que ponen en riesgo la	Muerte

		uso ocasional de laxantes, modificación de la dieta, o enemas	uso regular de laxantes	actividades de la vida diaria	vida (obstrucción, megacolon tóxico)	
Mucositis / Estomatitis - Cavidad oral - Recto / Ano	No	Eritema de la mucosa; dolor muy leve; tolera dieta normal	Úlceras en parches o pseudo — membranas; puede comer	Úlceras o pseudo — membranas que confluyen; sangrado con trauma menor; no puede comer	Necrosis tisular; sangrado espontáneo significativo; consecuencias que ponen en peligro la vida; requieren soporte enteral o parenteral	Muerte
Íleo (obstrucción funcional del intestino, p. ej. Neuroconstipación)	No	Asintomático; hallazgos solamente en radiografía	Con síntomas; función gastrointestinal alterada	Con síntomas; función gastrointestinal severamente alterada	Consecuencias que ponen en riesgo la vida	Muerte
Colitis infecciosa (p. ej. Clostridium difficile)	No	Asintomático; hallazgos patológicos o radiográficos	Dolor abdominal con moco y/o sangre en la evacuación	Indicación de antibióticos IV o	Consecuencias que ponen en riesgo la vida (perforación, sangrado, isquemia, necrosis, megacolon tóxico)	Muerte
Tiflitis (inflamación cecal)	No	Asintomático; sólo hallazgos patológicos o radiológicos	Dolor abdominal; moco o sangre en las evacuaciones	Dolor abdominal, fiebre, cambio en los hábitos intestinales con íleo; signos peritoneales	Consecuencias que ponen en riesgo la vida (perforación, sangrado, isquemia, necrosis)	Muerte
Pancreatitis	No	Asintomático; elevación de enzimas y/o	Con síntomas; indicación de	Con síntomas; indicación de	Consecuencias que ponen	Muerte

		hallazgos radiológicos	tratamiento médico	tratamiento de radiología intervencionista o quirúrgico	en riesgo la vida (choque, hemorragia, sepsis)	
TOXICIDAD HEPÁTICA						
Parámetro / Grado de toxicidad	0	1	2	3	4	5
Bilirrubina (hiperbilirrubinemia)	No	Elevación ≤ 1.5 veces del límite superior normal	Elevación 1.6 — 3.0 veces del límite superior normal	Elevación 3.1 — 10.0 veces del límite superior normal	Elevación > 10 veces del límite superior normal	---
Transaminasas (elevación de ALT y/o AST)	No	Elevación ≤ 2.5 veces del límite superior normal	Elevación 2.6 — 5.0 veces del límite superior normal	Elevación 5.1 — 20 veces del límite superior normal	Elevación > 20 veces del límite superior normal	---
Fosfatasa alcalina	No	Elevación ≤ 2.5 veces del límite superior normal	Elevación 2.6 — 5.0 veces del límite superior normal	Elevación 5.1 — 20 veces del límite superior normal	Elevación > 20 veces del límite superior normal	---
TOXICIDAD RENAL						
Parámetro / Grado de toxicidad	0	1	2	3	4	5
Creatinina	No	Elevación ≤ 1.5 veces del límite superior normal	Elevación 1.6 — 3.0 veces del límite superior normal	Elevación 3.1 — 6 veces del límite superior normal	Elevación > 6 veces del límite superior normal	Muerte
Proteinuria	No	1+ ó 0.15 – 1.0 g/24 hrs	2+ to 3+ ó > 1.0 – 3.5 g/24 hrs	4+ ó > 3.5 g/24 hrs	Síndrome nefrótico	Muerte
TOXICIDAD CARDIACA						
Parámetro / Grado de toxicidad	0	1	2	3	4	5
Disritmia	No	Asintomático, transitorio, no requiere	Recurrente o persistente, pero no	Con síntomas, sin control con	Requiere tratamiento por riesgo de	Muerte

		tratamiento	requiere tratamiento	tratamiento médico; requiere tratamiento con marcapasos	la vida (insuficiencia cardiaca congestiva, hipotensión síncope, choque)	
Función cardiaca	No	Asintomático, FEVI 50 – 60%; fracción de acortamiento 24 — 30%	Asintomático, FEVI 40 – 49%; fracción de acortamiento 15 – 24%	Con síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva que responden al tratamiento; FEVI 20 – 39% fracción de acortamiento <15%	Insuficiencia cardiaca congestiva refractaria o pobremente controlada; FEVI <20%;	Muerte
Isquemia cardiaca	No	Estenosis arterial asintomática sin isquemia; onda T aplanada inespecífica	Asintomático; onda T y segmento ST con cambios que sugieren isquemia; angina estable	Con síntomas; onda T y segmento ST con cambios que sugieren isquemia angina inestable	Infarto agudo al miocardio	Muerte
Pericardio	No	Derrame asintomático; no requiere tratamiento	Pericarditis, dolor retroesternal, con cambios en el ECG	Derrame sintomático que requiere drenaje	Taponamiento cardiaco que requiere drenaje urgente	Muerte
TOXICIDAD NEUROLÓGICA						
Parámetro / Grado de toxicidad	0	1	2	3	4	5
Neuropatía sensorial	No	Asintomático; leve parestesia; pérdida de reflejos osteotendinosos profundos	Parestesias moderadas; pérdida sensorial moderada que interfiere con la	Pérdida sensorial grave que interfiere con las actividades de la vida	Discapacidad	Muerte

			función	diaria		
Neuropatía motora	No	Asintomático, debilidad sólo a la exploración física	Leve debilidad objetiva, que interfiere con la función	Debilidad objetiva, que interfiere con las actividades de la vida diaria	Parálisis	Muerte
Neurocortical	No	Leve somnolencia y agitación	Moderada somnolencia y agitación	Intensa somnolencia, agitación, alucinaciones, desorientación, confusión	Coma, convulsiones, psicosis tóxica	Muerte
Neurocerebelar	No	Leve incoordinación, disdiadococinesia	Temblor de intención, dismetría, nistagmo, lenguaje confuso	Ataxia locomotora	Necrosis cerebelar	Muerte
Cefalea	No	Leve	Moderada, pero transitoria	Severa; requiere tratamiento	---	---
Visión (borrosa, fosfenos, fotofobia)	No	Con síntomas, no interfiere con la función	Con síntomas, interfiere con la función	Con síntomas, interfiere con las actividades de la vida diaria	Pérdida subtotal sintomática de la visión	Ceguera

Definición operacional de variables

1. Variables dependientes (Ver Tabla 12).

Tabla 12. Variables dependientes del estudio.

Variable	Definición	Categoría	Forma de medición	Unidad de medición
Toxicidad hematológica	Manifestación de ≥ 1 de los siguientes signos de laboratorio: Anemia, leucopenia, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia	Categórica Ordinal	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter® con toma de muestra de 150 uL	Grado 1-5, según los CTCAE

Toxicidad gastrointestinal	Manifestación de ≥ 1 de los siguientes signos clínicos: Náusea, vómito, diarrea, constipación, mucositis oral/anal, íleo, colitis infecciosa, tiflitis, pancreatitis	Categórica Ordinal	Interrogatorio dirigido; exploración física	Grado 1-5, según los CTCAE
Toxicidad hepática	Manifestación de ≥ 1 de los siguientes signos de laboratorio: Hiperbilirrubinemia, elevación de transaminasas (ALT, AST) y/o fosfatasa alcalina	Categórica Ordinal	Perfil bioquímico realizado en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter®, con toma de muestra de 20 uL	Grado 1-5, según los CTCAE
Toxicidad renal	Manifestación de ≥ 1 de los siguientes signos de laboratorio: Elevación de creatinina, proteinuria	Categórica Ordinal	Química sanguínea y EGO realizados en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter®, con toma de muestra de 20 uL	Grado 1-5, según los CTCAE
Toxicidad cardíaca	Manifestación de ≥ 1 de los siguientes signos clínicos o de imagen: Disritmia, disminución de FEVI, isquemia, derrame pericárdico	Categórica Ordinal	Exploración física, ECG, ecocardiograma	Grado 1-5, según los CTCAE
Toxicidad neurológica	Manifestación de ≥ 1 de los siguientes signos clínicos: Neuropatía sensorial / motora, neurocortical, neurocerebelar, cefalea, alteraciones de la visión	Categórica Ordinal	Interrogatorio dirigido; exploración física	Grado 1-5, según los CTCAE

2. Variables independientes (Ver Tabla 13).

Tabla 13. Variables independientes del estudio.

Variable	Definición	Categoría	Forma de medición	Unidad de medición
Obesidad	Exceso en la masa grasa lo suficientemente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Báscula con estadímetro, estadímetro, cinta	Sin / con obesidad, según la OMS

	<p>importante como para incrementar la morbilidad y/o mortalidad, y alterar el bienestar físico, psicológico, o social.⁵</p> <p>Se utilizarán los criterios de la OMS para realizar la clasificación de obesidad como sigue:</p> <p>1) Para menores de 5 años: Se clasificará como <i>obesidad</i> si el IMC o el peso para la longitud/talla es mayor a 3 DE.</p> <p>2) Para niños y adolescentes de 5 a 19 años: Se clasificará como obesidad si el IMC para la edad es mayor a 2 DE (equivalente al percentil 97, y a un IMC de 30 kg/m² a los 19 años)].⁶⁹ (ver Anexo 1)</p>		métrica	
Peso	Fuerza con la que la tierra atrae un cuerpo; es la cifra obtenida de la medición en ayuno con la menor cantidad de ropa posible y por la mañana.	Cuantitativa Continua	Báscula o pesabebés	Kilogramos

Talla	Distancia del piso al plano más alto de la cabeza.	Cuantitativa Continua	Estadímetro	Centímetros
Peso para la edad	Cifra que corresponde a la intersección del peso y la edad del sujeto con respecto al valor medio de referencia. Su valor que refleja el déficit nutricional de manera general.	Cuantitativa Continua	Intersección del peso y la edad del sujeto con respecto al valor medio de referencia	Puntaje Z
Peso para la talla	Cifra que corresponde a la intersección del peso y la talla del sujeto con respecto al valor medio de referencia. Su valor que refleja el déficit nutricional por pérdida de tejido y que tiene carácter agudo.	Cuantitativa Continua	Intersección del peso y la talla del sujeto con respecto al valor medio de referencia	Puntaje Z
Talla para la edad	Cifra que corresponde a la intersección de la talla y la edad del sujeto con respecto al valor medio de referencia. Su valor que refleja el déficit nutricional por retraso del crecimiento y que tiene carácter crónico.	Cuantitativa Continua	Intersección de la talla y la edad del sujeto con respecto al valor medio de referencia	Puntaje Z
IMC	Cociente resultante de dividir el peso en kilogramos entre la medida de la estatura en metros al cuadrado,	Cuantitativa Continua	Báscula, estadímetro	Puntaje Z

	utilizado para estimar la cantidad de grasa corporal que tiene una persona.			
Circunferencia de cintura	Indicador para detectar riesgo relacionado con la acumulación de grasa.	Cuantitativa Continua	Cinta métrica	Centímetros
Índice cintura-altura (ICA)	Medida de la distribución de la grasa corporal, que se define como el cociente de la circunferencia de la cintura y la estatura	Cuantitativa Continua	Cinta métrica, estadímetro.	Sin unidades
Circunferencia media del brazo	Indicador antropométrico obtenido con la medición en el punto medio entre el acromion y el olécranon.	Cuantitativa Continua	Cinta métrica.	Centímetros
Pliegue subescapular	Indicador antropométrico que se mide por debajo de la escápula.	Cuantitativa Continua	Plicómetro	Milímetros
Pliegue tricaptal	Indicador antropométrico que se mide en la parte posterior del brazo, en el punto medio entre el acromion y el olecranon.	Cuantitativa Continua	Plicómetro	Milímetros
Masa magra	Compartimento corporal libre de grasas que mide en kilogramos y químicamente se compone de proteínas, agua y hueso	Cuantitativa Continua	Medido por resistencia de la corriente eléctrica por bioimpedanciometría.	Kilogramos
Masa grasa	La masa del cuerpo compuesta sólo por grasa	Cuantitativa Continua	Medido por resistencia de la corriente eléctrica por	Kilogramos

			bioimpedanciometría.	
Marcadores de inflamación*	Moléculas y proteínas presentes en la respuesta inflamatoria ante un estímulo	Cualitativa Nominal Dicotómica	Mediante un kit Luminex para la determinación de los analitos	Positivo / Negativo
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del niño o adolescente hasta la actualidad	Cuantitativa De intervalo	Fecha de nacimiento del expediente	Años
Sexo	Género biológico del niño o adolescente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración física	Masculino / Femenino
Cuenta leucocitaria al diagnóstico	Número absoluto de leucocitos por mm ³ al diagnóstico	Cuantitativa Continua	Biometría hemática	Número por mm ³
Inmunofenotipo	Estudio mediante el cual se asigna el linaje a la población blástica una vez definido el diagnóstico morfológico	Cualitativa Nominal	Citometría de flujo	Pro-B, pre-B temprano, pre-B tardío, B madura, pro-T, pre-T, T cortical, T madura
Ploidía	Alteraciones estructurales numéricas	Cuantitativa Continua	Cariotipo, índice de ADN por citometría de flujo	<ul style="list-style-type: none"> - Hipodiploidía (IADN <0.95 y <46 cromosomas) - Cerca de haploidía (24-31 cromosomas) - Hipodiploidía baja (32—39 cromosomas) - Hipodiploidía alta (40-43 cromosomas) - Diploidía (46 cromosomas) - Pseudodiploidía (46 cromosomas con anomalías numéricas o estructurales) - Hiperdiploidía baja (47-50 cromosomas) - Hiperdiploidía alta (IADN 1.16-1.6 y 51-68 cromosomas) - Cerca de triploidía

				(69-81 cromosomas) y cerca de tetraploidía (81-94 cromosomas)
Citogenética molecular	Determinación de rearrreglos genómicos	Cualitativa Nominal	RT-PCR	Anormalidades cromosómicas estructurales
Infiltración extramedular	Enfermedad en sitios extramedulares (SNC, masa mediastinal, testículos)	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración física, examen citológico de LCR, RMN de cerebro, radiografía de tórax, US testicular	Presente / Ausente
Parámetros bioquímicos	Parámetros bioquímicos de función hepática, renal y otros al diagnóstico	Cuantitativa Continua	PBQ24	mg/dL, g/dL, UI/L, mmol/L
Niveles de colesterol	Nivel de triglicéridos, colesterol, HDL, LDL, VLDL	Cuantitativa Continua	Perfil de lípidos	mg/dL
Tensión arterial	Fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias	Cuantitativa Continua	Baumanómetro	mmHg
Parámetros cardiacos	Parámetros estructurales y de funcionamiento hemodinámico del corazón	Cuantitativa Continua	Ecocardiograma	mm, mL, %
Esteatosis hepática	Acumulación excesiva de grasa en forma de triglicéridos a nivel de los hepatocitos	Cualitativa Ordinal	US abdominal	Grados

*Ver Tabla 14-16

A continuación, como parte de las variables independientes, se conceptualiza y se operacionaliza cada uno de los marcadores inflamatorios:

Tabla 14. Definición conceptual y operacional de marcadores inflamatorios a determinar relacionados con leucemia linfoblástica aguda en niños.

	Nombre del marcador	Definición conceptual	Definición operacional	Relación con LLA	Referencias
1	Adiponectina	Adipocina antidiabética y antiaterogénica, que juega un papel en enfermedades relacionadas a la obesidad, incluyendo resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. ^I	Resultado mediante ensayo Luminex de la adiponectina tomada en plasma, con una dilución del reactivo de 1:200. La sensibilidad es de 148 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Los grupos con LLA muestran niveles significativamente bajos de adiponectina en comparación a controles sanos. ^{II}	I. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. <i>Int J Mol Sci.</i> 2017;18(6). II. El-Baz HA, Mosa TE, Elabd EM, et al. Serum adiponectin and resistin levels in de novo and relapsed acute lymphoblastic leukemia children patients. <i>Iran J Public Health.</i> 2013;42(5):504-510.
2	IFN- γ	Miembro de la familia de citocinas tipo II. Tiene un papel pro y antiinflamatorio, según el medio en el que se encuentre. ^{III}	Resultado mediante ensayo Luminex de IFN- γ tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 0.40 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Los niveles de citocinas Th1 (IFN γ , IL-12) se encuentran elevados en pacientes con LLA. ^{IV}	III. Mata-Espinosa DA, Hernández-Pando R. Interferón gamma: Aspectos básicos, importancia clínica y usos terapéuticos. <i>Rev Invest Clin.</i> 2008;60(5):421-431. IV. Trussardi Fayh AP, de Carvalho Gomes C, Trevisan Schroeder H, de Lemos Muller CH, de Araujo Mora Lemos TM, et. al Induction chemotherapy reduces extracellular heat shock protein 72

					levels, inflammation, lipoperoxidation and changes insulin sensitivity in children and adolescents newly diagnosed with acute lymphoblastic leukemia. <i>Oncotarget</i> , 2018; 9,(47):28784-28795.
3	IGF-1	Péptido producido en respuesta a la hormona de crecimiento, que juega un papel a nivel celular en el crecimiento, captura de glucosa y metabolismo de proteínas. ^V	Resultado mediante ensayo Luminex de IGF-1 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:50. La sensibilidad es de 3.46 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	La expresión de IGF-I se aprecia en una mayor proporción sobre células mononucleares de pacientes con LLA en comparación a controles sanos. ^{VI}	V. Álvarez-Nava F, Lanes R. GH/IGF-1 Signaling and Current Knowledge of Epigenetics; a Review and Considerations on Possible Therapeutic Options. <i>Int J Mol Sci</i> . 2017;18(10). VI. Vorwerk P, Wex H, Hohmann B, Mohnike K, Schmidt U, Mittler U. Expression of components of the IGF signaling system in childhood acute lymphoblastic leukaemia. <i>MP, Mol Pathol</i> . 2002;55(1):40-45.
4	IGFBP-1	Parte de la familia de proteínas ligadoras de IGF-I. Su papel fisiológico principal es la modulación de IGF e hipoglucemia. ^{VII}	Resultado mediante ensayo Luminex de IGFBP-1 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 42.6 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para	Los niveles séricos de IGFBP-1 se encontraron significativamente elevados en pacientes con LLA al momento del diagnóstico. ^{VIII}	VII. Bae J-H, Song D-K, Im S-S. Regulation of IGFBP-1 in Metabolic Diseases. <i>J Lifestyle Med</i> . 2013;3(2):73-79. VIII. Argüelles B, Barrios V, Pozo J, Muñoz MT, Argente J. Modifications of growth velocity and the insulin-like growth factor system in

			considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.		children with acute lymphoblastic leukemia: A longitudinal study. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2000;85(11):4087-4092.
5	IGFBP-2	Parte de la familia de proteínas ligadoras de IGF-I. Además de su función circulatoria, IGFBP-2 también está implicado en la modulación de la actividad de IGF-I en la mayoría de los tejidos y órganos. ^{IX}	Resultado mediante ensayo Luminex de IGFBP-2 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:50. La sensibilidad es de 20.6 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Al momento del diagnóstico, los niveles de IGFBP-2 en pacientes con LLA se encuentran elevados; sugiriendo que su elevación puede fungir como un marcador de detección temprana y recaída en leucemia. ^X	IX. Yau SW, Azar WJ, Sabin MA, Werther GA, Russo VC. IGFBP-2 Taking the lead in growth, metabolism and cancer. <i>Journal of Cell Communication and Signaling.</i> 2015;9(2):125. X. Barrios V, Buño M, Pozo J, Muñoz MT, Argente J. Insulin-like growth factor-binding protein-2 levels in pediatric patients with growth hormone deficiency, eating disorders and acute lymphoblastic leukemia. <i>Horm Res.</i> 2000;53(5):221-227.
6	IGFBP-3	Parte de la familia de proteínas ligadoras de IGF-I. Funciona principalmente potenciando la interacción de IGF-I y su receptor. ^{XI}	Resultado mediante ensayo Luminex de IGFBP-3 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 281 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los	Los niveles séricos de IGFBP-3 se encontraron significativamente disminuidos en pacientes con LLA en comparación a controles al momento del diagnóstico. ^{XII}	XI. Kelley KM, Oh Y, Gargosky SE, et al. Insulin-like growth factor-binding proteins (IGFBPs) and their regulatory dynamics. <i>Int J Biochem Cell Biol.</i> 1996;28(6):619-637. XII. Argüelles B, Barrios V, Pozo J, Muñoz MT, Argente J. Modifications of growth velocity and the insulin-like growth

			valores positivos para cada grupo.		factor system in children with acute lymphoblastic leukemia: A longitudinal study. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2000;85(11):4087-4092.
7	IGFBP-4	Parte de la familia de proteínas ligadoras de IGF. Modula la acción de IGF, inhibiendo sus acciones sobre el crecimiento. Sus niveles y expresión guardan relación con el estado de diferenciación de la mayoría de los tumores. ^{XII}	Resultado mediante ensayo Luminex de IGFBP-4 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 16.2 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Los niveles plasmáticos de IGFBP-4 en niños con LLA e se encontraron significativamente disminuidos n comparación a controles sanos. ^{XIII}	XII. Durai R, Davies M, Yang W, et al. Biology of insulin-like growth factor binding protein-4 and its role in cancer (review). <i>Int J Oncol.</i> 2006;28(6):1317-1325. XIII. Wex H, Ahrens D, Hohmann B, Redlich A, Mittler U, Vorwerk P. Insulin-like growth factor-binding protein 4 in children with acute lymphoblastic leukemia. <i>Int J Hematol.</i> 2005;82(2):137-142.
8	IGFBP-6	Parte de la familia de proteínas ligadoras de IGF. Su papel principal es la inhibición de IGF-II, angiogénesis y migración celular independiente de IGF. ^{XIV}	Resultado mediante ensayo Luminex de IGFBP-6 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:200. La sensibilidad es de 2.38 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los	Las concentraciones en plasma de IGFBP-6 en niños con LLA y con otros tipos de neoplasias sólidas se encontraron dentro de rangos normales. ^{XV}	XIV. Bach LA. Recent insights into the actions of IGFBP-6. <i>J Cell Commun Signal.</i> 2015;9(2):189-200. XV. Van Doorn J, Ringeling AM, Shmueli SS, et al. Circulating levels of human insulin-like growth factor binding protein-6 (IGFBP-6) in health and disease as determined by radioimmunoassay. <i>Clin Endocrinol (Oxf).</i>

			valores positivos para cada grupo.		1999;50(5):601-609.
9	IGFBP-rp1/IGFBP-7	Proteína ligadora de baja afinidad para IGF-I/IGF-II y de alta afinidad por insulina. Juega un papel importante en la regulación de la proliferación celular, angiogénesis y síntesis de prostaciclina. ^{XVI}	Resultado mediante ensayo Luminex de IGFBP-rp1/IGFBP-7 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 118 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	IGFBP-rp1 se ha encontrado elevado en cultivos de células con LLA y en cultivos de niños con LLA. Se ha postulado que su presencia es un regulador importante de crecimiento y el desarrollo a resistencia contra asparaginasa. ^{XVII}	XVI. Burger AM, Leyland-Jones B, Banerjee K, Spyropoulos DD, Seth AK. Essential roles of IGFBP-3 and IGFBP-rP1 in breast cancer. <i>Eur J Cancer</i> . 2005;41(11):1515-1527. XVII. Laranjeira ABA, de Vasconcellos JF, Sodek L, et al. IGFBP7 participates in the reciprocal interaction between acute lymphoblastic leukemia and BM stromal cells and in leukemia resistance to asparaginase. <i>Leukemia</i> . 2012;26(5):1001-1011.
10	IL-1 β	Miembro de las citocinas de la familia de la IL-1. Potente proinflamatorio, procoagulante, pirético y promotor de la síntesis de proteínas de fase aguda. ^{XVIII}	Resultado mediante ensayo Luminex de IL-1 β tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 0.8 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	G/CSF, IFN α , IL-1 α , IL-1 β , IL-7, y TNF α se produjeron en altas cantidades en pacientes con LLA. ^{XIX}	XVIII. Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S. <i>Cellular and Molecular Immunology E-Book</i> . Elsevier Health Sciences; 2014. XIX. Enciso J, Mayani H, Mendoza L, Pelayo R. Modeling the Pro-inflammatory Tumor Microenvironment in Acute Lymphoblastic Leukemia Predicts a Breakdown of Hematopoietic-Mesenchymal Communication Networks. <i>Front</i>

					<i>Physiol.</i> 2016;7.
11	IL-2	Citocina que actúa como factor de crecimiento para células T, NK y B; juega un papel importante en la regulación celular y humoral inflamatoria. ^{XX}	Resultado mediante ensayo Luminex de IL-2 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 1.8 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Los pacientes con LLA tienen niveles elevados de eHSP72, el cual tiene una correlación positiva con los niveles de IL-2/IL-10. ^{IV}	XX. Feghali-Bostwick C, Wright TM. Cytokines acute and chronic inflammation. <i>Frontiers in bioscience: A journal and virtual library.</i> 1997;2:d12-26. IV. Trussardi Fayh AP, de Carvalho Gomes C, Trevisan Schroeder H, de Lemos Muller CH, de Araújo Mora Lemos TM, et. al Induction chemotherapy reduces extracellular heat shock protein 72 levels, inflammation, lipoperoxidation and changes insulin sensitivity in children and adolescents newly diagnosed with acute lymphoblastic leukemia. <i>Oncotarget</i> , 2018; 9,(47):28784-28795.
12	IL-4	Citocina importante para la diferenciación de CD4+ a Th2, involucrada en la respuesta humoral inflamatoria. ^{XX}	Resultado mediante ensayo Luminex de IL-4 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 9.3 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los	Los niveles de IL-4 en pacientes con nuevo diagnóstico de LLA se encontraron significativamente disminuidos en comparación a controles sanos. ^{XXI}	XX. Feghali-Bostwick C, Wright TM. Cytokines acute and chronic inflammation. <i>Frontiers in bioscience: A journal and virtual library.</i> 1997;2:d12-26. XXI. Horacek JM, Kupsa T, Vasatova M, Jebavy L, Zak P. Evaluation of serum levels of multiple cytokines and adhesion molecules in patients with newly

			valores positivos para cada grupo.		diagnosed acute lymphoblastic leukemia using biochip array technology. <i>Exp Oncol.</i> 2013;35(3):229-230.
13	IL-6	Citocina que se caracteriza principalmente por ser de los principales mediadores de activación de células T, diferenciación de células B y regulación de los reactivos de fase aguda en respuesta a enfermedad y estrés. ^{XXII}	Resultado mediante ensayo Luminex de IL-6 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 1.7 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Los pacientes con LLA presentan niveles significativamente altos de citocinas proinflamatorias como TNF-alfa e IL-6 al momento del diagnóstico en comparación a controles sanos, confirmando la presencia de un estado inflamatorio. ^{IV}	XXII. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. <i>Nat Immunol.</i> 2015;16(5):448-457. IV. Trussardi Fayh AP, de Carvalho Gomes C, Trevisan Schroeder H, de Lemos Muller CH, de Araújo Mora Lemos TM, et. al Induction chemotherapy reduces extracellular heat shock protein 72 levels, inflammation, lipoperoxidation and changes insulin sensitivity in children and adolescents newly diagnosed with acute lymphoblastic leukemia. <i>Oncotarget</i> , 2018; 9,(47):28784-28795.
14	IL-7	Citocina involucrada en la respuesta humoral inflamatoria. Estimula el desarrollo de células pre-B y pre-T. ^{XX}	Resultado mediante ensayo Luminex de IL-7 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 0.410 pg/mL. Se realizará una comparación	G/CSF, IFN α , IL-1 α , IL-1 β , IL-7, y TNF α se produjeron en altas cantidades en pacientes con LLA. ^{XIX}	XX. Feghali-Bostwick C, Wright TM. Cytokines acute and chronic inflammation. <i>Frontiers in bioscience: A journal and virtual library.</i> 1997;2:d12-26. XIX. Enciso J, Mayani H, Mendoza L, Pelayo R. Modeling the Pro-inflammatory Tumor

			entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.		Microenvironment in Acute Lymphoblastic Leukemia Predicts a Breakdown of Hematopoietic-Mesenchymal Communication Networks. <i>Front Physiol.</i> 2016;7.
15	IL-10	Citocina anti-inflamatoria secretada por CD4+, CD8+ y células B activadas, que actúa promoviendo la diferenciación a Th2, e inhibiendo a la par Th1. ^{XX}	Resultado mediante ensayo Luminex de IL-10 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 1.6 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Los pacientes con LLA tienen niveles elevados de eHSP72, el cual tiene una correlación positiva con los niveles de IL-2/IL-10. ^{IV}	XX. Feghali-Bostwick C, Wright TM. Cytokines acute and chronic inflammation. <i>Frontiers in bioscience: A journal and virtual library.</i> 1997;2:d12-26. IV. Trussardi Fayh AP, de Carvalho Gomes C, Trevisan Schroeder H, de Lemos Muller CH, de Araújo Mora Lemos TM, et. al Induction chemotherapy reduces extracellular heat shock protein 72 levels, inflammation, lipoperoxidation and changes insulin sensitivity in children and adolescents newly diagnosed with acute lymphoblastic leukemia. <i>Oncotarget</i> , 2018; 9,(47):28784-28795.
16	IL-12 p70	Citocina principalmente involucrada en la respuesta inflamatoria celular, al generar y aumentar la toxicidad de células T citotóxicas y	Resultado mediante ensayo Luminex de IL-12 p70 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad	Los niveles de citocinas Th1 (IFN γ , IL-12) se encuentran elevados en pacientes con LLA. ^{IV}	XX. Feghali-Bostwick C, Wright TM. Cytokines acute and chronic inflammation. <i>Frontiers in bioscience: A journal and virtual library.</i> 1997;2:d12-26.

		natural killer. ^{XX}	es de 20.2 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.		IV. Trussardi Fayh AP, de Carvalho Gomes C, Trevisan Schroeder H, de Lemos Muller CH, de Araujo Mora Lemos TM, et. al Induction chemotherapy reduces extracellular heat shock protein 72 levels, inflammation, lipoperoxidation and changes insulin sensitivity in children and adolescents newly diagnosed with acute lymphoblastic leukemia. <i>Oncotarget</i> , 2018; 9,(47):28784-28795.
17	IL-12/23 p40	Citocina principalmente involucrada en la respuesta inflamatoria celular, al generar y aumentar la toxicidad de células T citotóxicas y natural killer. ^{XX}	Resultado mediante ensayo Luminex de IL-12/23 p40 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 35.2 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Los niveles de citocinas Th1 (IFN γ , IL-12) se encuentran elevados en pacientes con LLA. ^{IV}	XX. Feghali-Bostwick C, Wright TM. Cytokines acute and chronic inflammation. <i>Frontiers in bioscience: A journal and virtual library</i> . 1997;2:d12-26. IV. Trussardi Fayh AP, de Carvalho Gomes C, Trevisan Schroeder H, de Lemos Muller CH, de Araujo Mora Lemos TM, et. al Induction chemotherapy reduces extracellular heat shock protein 72 levels, inflammation, lipoperoxidation and changes insulin sensitivity in children and adolescents newly diagnosed with acute lymphoblastic leukemia. <i>Oncotarget</i> ,

					2018; 9,(47):28784-28795.
18	Leptina	Marcador de grasa corporal; en conjunto con resistina, aumenta la transcripción y expresión de citocinas proinflamatorias. ^{XXIII}	Resultado mediante ensayo Luminex de IL-12 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 20.2 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Al momento del diagnóstico, los niveles de leptina y resistina se encontraron elevados en pacientes con LLA. ^{XXIII}	XXIII. Moschovi M, Trimis G, Vounatsou M, et al. Serial plasma concentrations of adiponectin, leptin, and resistin during therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. <i>J Pediatr Hematol Oncol.</i> 2010;32(1):e8-13.
19	MCP-1/CCL-2	Citocina quimioatrayente involucrada en la migración y activación de neutrófilos y otros tipos celulares en el sitio de inflamación. ^{XX}	Resultado mediante ensayo Luminex de MCP-1 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 9.9 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Los niveles de TNF- α , IL-6, MCP-1 e IL-10 se encuentran elevados en niños con LLA en comparación con niños controles sanos. ^{IV}	XX. Feghali-Bostwick C, Wright TM. Cytokines acute and chronic inflammation. <i>Frontiers in bioscience: A journal and virtual library.</i> 1997;2:d12-26. IV. Trussardi Fayh AP, de Carvalho Gomes C, Trevisan Schroeder H, de Lemos Muller CH, de Araújo Mora Lemos TM, et al. Induction chemotherapy reduces extracellular heat shock protein 72 levels, inflammation, lipoperoxidation and changes insulin sensitivity in children and adolescents newly

					diagnosed with acute lymphoblastic leukemia. <i>Oncotarget</i> , 2018; 9,(47):28784-28795.
20	Resistina	Hormona moduladora de insulina, que exhibe también propiedades proliferativas, anti-apoptóticas, proinflamatorias, pro-angiogénicas y metastásicas. ^{XXIV}	Resultado mediante ensayo Luminex de resistina tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 3.0 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Los pacientes con LLA de novo y con recaída presentaron niveles significativamente mayores de resistina en comparación a controles sanos. ^{II}	XXIV. Dalamaga M. Resistin as a biomarker linking obesity and inflammation to cancer: Potential clinical perspectives. <i>Biomark Med</i> . 2014;8(1):107-118. II. El-Baz HA, Mosa TE, Elabd EM, et al. Serum adiponectin and resistin levels in de novo and relapsed acute lymphoblastic leukemia children patients. <i>Iran J Public Health</i> . 2013;42(5):504-510.
21	TNF- α	Citocina principalmente involucrada en reacciones de inflamación aguda (fiebre, síntesis de reactivos de fase aguda) y su perpetuación al promover la síntesis de otras citocinas pro-inflamatorias (ej: IL-6). ^{XX}	Resultado mediante ensayo Luminex de TNF- α tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 1.2 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Los pacientes con LLA presentan niveles significativamente altos de citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6 al momento del diagnóstico en comparación a controles sanos, confirmando la presencia de un estado inflamatorio. ^{IV}	XX. Feghali-Bostwick C, Wright TM. Cytokines acute and chronic inflammation. <i>Frontiers in bioscience: A journal and virtual library</i> . 1997;2:d12-26. IV. Trussardi Fayh AP, de Carvalho Gomes C, Trevisan Schroeder H, de Lemos Muller CH, de Araújo Mora Lemos TM, et al. Induction chemotherapy reduces extracellular heat shock protein 72 levels, inflammation, lipoperoxidation and changes insulin

					sensitivity in children and adolescents newly diagnosed with acute lymphoblastic leukemia. <i>Oncotarget</i> , 2018; 9,(47):28784-28795.
--	--	--	--	--	--

Tabla 15. Definición conceptual y operacional de marcadores inflamatorios a determinar relacionados con obesidad en niños.

	Nombre del marcador	Definición conceptual	Definición operacional	Relación con obesidad	Referencia
22	Adiponectina	Adipocina antidiabética y antiaterogénica; juega un papel en enfermedades relacionadas a la obesidad, incluyendo resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. ^I	Resultado mediante ensayo Luminex de la adiponectina tomada en plasma, con una dilución del reactivo de 1:200. La sensibilidad es de 148 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Los niveles séricos de adiponectina en niños y niñas obesos fueron significativamente menores en comparación a su contraparte no obesa. ^{XXV}	I. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. <i>Int J Mol Sci</i> . 2017;18(6). XXV. Asayama K, Hayashibe H, Dobashi K, et al. Decrease in Serum Adiponectin Level Due to Obesity and Visceral Fat Accumulation in Children. <i>Obesity Research</i> . 2003;11(9):1072-1079.
23	ANGPTL4	Proteína pro-angiogénica y antiangiogénica según el contexto, así como moduladora de la homeostasis de triglicéridos, inhibiendo la lipoproteína lipasa. También	Resultado mediante ensayo Luminex de la ANGPTL4 tomada en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 86 pg/mL. Se realizará una comparación entre	Los niveles circulantes de ANGPTL-4 se encontraron disminuidos en niños con obesidad en comparación de aquellos con peso normal. Adicionalmente, sus niveles	XXVI. Koliwad SK, Gray NE, Wang J-C. Angiopoietin-like 4 (Angptl4). <i>Adipocyte</i> . 2012;1(3):182-187. XXVII. Barja-Fernández S, Folgueira C, Castela C, et al. ANGPTL-4 is Associated with Obesity and Lipid Profile in Children and

		juega en la regulación de reacciones reducción-oxidación, inflamación, integridad de células endoteliales y desarrollo de cáncer. ^{XXVI}	ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	tuvieron una correlación negativa con el IMC, circunferencia de cintura y peso. ^{XXVII}	Adolescents. <i>Nutrients</i> . 2019;11(6).
24	CCL5/RANTES	Parte de la familia de quimiocinas C-C. Juega un papel importante en el reclutamiento de células T, macrófagos, eosinófilos y basófilos. ^{XXVIII}	Resultado mediante ensayo Luminex de la CCL5/RANTES tomada en plasma, con una dilución del reactivo de 1:50. La sensibilidad es de 1.8 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	En un estudio comparando los niveles de quimiocinas proinflamatorias en niños prepuberales con y sin obesidad, se mostró que los niveles circulantes de MCP-1, homocisteína total y RANTES fueron mayores en los pacientes obesos en comparación con los no obesos. ^{XXIX}	XXVIII. Aldinucci D, Colombatti A. The Inflammatory Chemokine CCL5 and Cancer Progression. <i>Mediators of Inflammation</i> . XXIX. V Economou E, Malamitsi-Puchner A, Pitsavos C, et al. Negative Association between Circulating Total Homocysteine and Proinflammatory Chemokines MCP-1 and RANTES in Prepubertal Lean, but Not in Obese, Children. <i>Journal of cardiovascular pharmacology</i> . 2004;44:310-315.
25	Fetuina A/AHSG	Glicoproteína secretada por el hígado y tejido adiposo. Se ha asociado como un enlace importante entre obesidad, inflamación y resistencia a la insulina. ^{XXX}	Resultado mediante ensayo Luminex de la Fetuina A/AHSG tomada en plasma, con una dilución del reactivo de 1:4,000. La sensibilidad es de 241 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos	En un estudio longitudinal, en niños obesos se encontraron mayores concentraciones de fetuina A en comparación con su contraparte no obesa. Tras un seguimiento en un año, aquellos niños que	XXX. Agarwal S, Chattopadhyay M, Mukherjee S, Dasgupta S, Mukhopadhyay S, & Bhattacharya S. Fetuin-A downregulates adiponectin through Wnt-PPAR γ pathway in lipid induced inflamed adipocyte. <i>Biochim Biophys Acta</i> . 2017; 1863(1):174-181.

			(con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	bajaron de peso disminuyeron sus niveles significativamente, mientras que aquellos que conservaron su peso no hubo cambios. ^{XXXI} .	XXXI. Reinehr T, Roth CL. Fetuin-A and its relation to metabolic syndrome and fatty liver disease in obese children before and after weight loss. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2008;93(11):4479-4485.
26	FGF-21	Miembro de la familia FGF. Es un importante regulador en la homeostasis, potenciando el aclaramiento de lípidos, sensibilidad a la insulina, termogénesis mitocondrial y el gasto energético. ^{XXXII}	Resultado mediante ensayo Luminex de la FGF-21 tomada en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 0.914 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Los niveles séricos de FGF-21 se han encontrado elevados en niños obesos. Sus niveles también guardan correlación con el IMC y los niveles de leptina. ^{XXXIII}	XXXII. Ye M, Lu W, Wang X, Wang C, Abbruzzese JL, et al. FGF21-FGFR1 coordinates Phospholipid Homeostasis, Lipid Droplet Function, and ER Stress in Obesity. <i>Endocrinology.</i> 2016;157(12):4754-4769. XXXIII. Sypniewska G. Laboratory assessment of cardiometabolic risk in overweight and obese children. <i>Clin Biochem.</i> 2015;48(6):370-376.
27	GH	La hormona de crecimiento se sintetiza y libera por la adenohipófisis anterior. Su función principal es promover el crecimiento lineal mediante IGF-1 al aumentar la síntesis de proteínas, disminuir su catabolismo, liberación y	Resultado mediante ensayo Luminex de la GH tomada en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 15.3 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para	La secreción de GH disminuye significativamente en pacientes pre-puberales con obesidad exógena, tanto en liberación pulsátil como su concentración integral. Tras seguimiento, ambos parámetros aumentaron tras reducciones en IMC. ^{XXXV} .	XXXIV. Javorsky BR, Aron DC, Findling JW, Tyrrell J. Hypothalamus and Pituitary Gland. In: Gardner DG, Shoback D. eds. <i>Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 10e</i> New York, NY: McGraw-Hill; http://0-accessmedicine.mhmedical.com/millennium.itesm.mx/content.aspx?bookid=2178&sectionid=166247162 . Accessed August 15, 2019.

		obtención de energía de tejido adiposo. En exceso, disminuye la utilización de carbohidratos e induce resistencia a la insulina. ^{XXXIV}	cada grupo.		XXXV. Argente J, Caballo N, Barrios V, et al. Multiple Endocrine Abnormalities of the Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor Axis in Prepubertal Children with Exogenous Obesity: Effect of Short- and Long-Term Weight Reduction. <i>None</i> . 1997;82(7):2076-2083.
28	HGF	Glicoproteína con actividad sobre mitogénesis, angiogénesis, morfogénesis, motilidad celular e inhibición de la apoptosis. Interactúa con el receptor c-Met, vía importante que promueve sus propiedades cancerígenas. ^{XXXVI}	Resultado mediante ensayo Luminex de la HGH tomada en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 1.0 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Con frecuencia, los niveles de HGF se encuentran elevados en pacientes con obesidad. ^{XXXVI}	XXXVI. Aída Alejandra Segura-Flores, Francisco Javier Gálvez-Gastélum, Adriana Álvarez-Rodríguez, Juan Armendáriz-Borunda. Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y sus aplicaciones terapéuticas. <i>Revista de Gastroenterología de México</i> . 2004;69(4):243-250.
29	ICAM-1	Molécula de superficie celular presente en leucocitos y células no hematógenas que interactúan con LFA-1 para medir adhesión celular. ^{XXXVII}	Resultado mediante ensayo Luminex de la ICAM-1 tomada en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 87.9 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base	En un estudio comparativo entre niños de 5-8 años, los niños obesos presentaron niveles significativamente altos de PCR de alta sensibilidad, IL-6, MRP 8/14, P-selectina, ICAM-1, IL-20, RBP4, MIF, y TNF- α en comparación a	XXXVII. Roitt IM, Delves PJ, Rondinone SN, Tzal K. Roitt / Inmunología: Fundamentos. Buenos Aires. Médica Panamericana. 2010. XXXVIII. Kim J, Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, et al. Insulin sensitivity, serum lipids, and systemic inflammatory markers in school-aged obese and nonobese

			a esto los valores positivos para cada grupo.	niños no obesos. ^{XXXVIII}	children. <i>Int J Pediatr.</i> 2010;2010:846098.
30	IFN- γ	Miembro de la familia de citocinas tipo II. Tiene un papel pro y antiinflamatorio, según el medio en el que se encuentre. ^{III}	Resultado mediante ensayo Luminex de IFN- γ tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 0.40 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	En niños obesos, la preferencia en citocinas del perfil Th1 está dominada por la producción preferencial de IFN-gamma por linfocitos CD4+, encontrándose esta última citocina significativamente e más elevada que en niños no obesos. Adicionalmente, sus niveles guardan relación con la fisiopatología de la inflamación en obesidad, resistencia a la insulina y NASH. ^{XXXIX}	III. Mata-Espinosa DA, Hernández-Pando R. Interferón gamma: Aspectos básicos, importancia clínica y usos terapéuticos. <i>Rev Invest Clin.</i> 2008;60(5):421-431. XXXIX. Pacifico L, Di Renzo L, Anania C, et al. Increased T-helper interferon-gamma-secreting cells in obese children. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2006;154(5):691-697.
31	IL-1 β	Miembro de las citocinas de la familia de la IL-1. Potente proinflamatorio, procoagulante, pirético y promotor de la síntesis de proteínas de fase aguda. ^{XVIII}	Resultado mediante ensayo Luminex de IL-1 β tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 0.8 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para	En un grupo de niños obesos pre-puberales, los niveles séricos de IL-1beta, IL-6 y TNF-alfa estuvieron significativamente mayores en comparación al grupo de niños no obesos. ^{XL}	XVIII. Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S. <i>Cellular and Molecular Immunology E-Book.</i> Elsevier Health Sciences; 2014. XL. Aygun AD, Gungor S, Ustundag B, Gurgoze MK, Sen Y. Proinflammatory Cytokines and Leptin Are Increased in Serum of Prepubertal Obese Children. <i>Mediators Inflamm.</i>

			cada grupo.		2005;2005(3):180-183.
32	IL-3	Citocina involucrada en la respuesta humoral inflamatoria crónica. ^{XX}	Resultado mediante ensayo Luminex de IL-3 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 0.200 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Los niveles de IL-3 se encuentran elevados en pacientes obesos, mostrándose en estudios longitudinales su disminución tras disminuir de peso. ^{XLI}	XX. Feghali-Bostwick C, Wright TM. Cytokines acute and chronic inflammation. <i>Frontiers in bioscience: A journal and virtual library</i> . 1997;2:d12-26. XLI. Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E, et al. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. <i>Obes Surg</i> . 2004;14(5):589-600.
33	IL-5	Citocina involucrada en la respuesta humoral inflamatoria crónica, principalmente mediante la diferenciación de eosinófilos y activación/estimulación de la recombinación del cambio de clase. ^{XX}	Resultado mediante ensayo Luminex de IL-5 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 0.237 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	En un estudio sobre los cambios en marcadores de inflamación en pacientes obesos, se encontró que los niveles de TNF-alfa, TNF-RI, TNF-RII, VEGF, HGF, IFN-gamma, IL-2, IL-5 e IL-6 estaban de 2-37 veces más elevados que en pacientes control sin obesidad. ^{XLI}	XX. Feghali-Bostwick C, Wright TM. Cytokines acute and chronic inflammation. <i>Frontiers in bioscience: A journal and virtual library</i> . 1997;2:d12-26. XLI. Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E, et al. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. <i>Obes Surg</i> . 2004;14(5):589-600.
34	IL-6	Citocina que se caracteriza principalmente por ser de los principales mediadores de activación de	Resultado mediante ensayo Luminex de IL-6 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La	En un estudio comparativo entre niños de 5-8 años, los niños obesos presentaron niveles	XXII. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. <i>Nat Immunol</i> . 2015;16(5):448-457. XXXVIII. Kim J,

		células T, diferenciación de células B y regulación de los reactivos de fase aguda en respuesta a enfermedad y estrés. ^{XXII}	sensibilidad es de 2.30 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	significativamente altos de PCR de alta sensibilidad, IL-6, MRP 8/14, P-selectina, ICAM-1, IL-20, RBP4, MIF, y TNF- α en comparación a niños no obesos. ^{XXVIII}	Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, et al. Insulin sensitivity, serum lipids, and systemic inflammatory markers in school-aged obese and nonobese children. <i>Int J Pediatr.</i> 2010;2010:846098.
35	IL-8/CXCL8	Citocina que medía reacciones de inflamación aguda, promoviendo quimiotaxis e infiltración de neutrófilos. ^{XLII}	Resultado mediante ensayo Luminex de IL-8/CXCL8 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 1.8 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	En un análisis de marcadores inflamatorios en obesidad infantil, se encontró que los niveles plasmáticos de IL-18, quemerina, HGF, TIMP-1, EGF, IL-8, IP-10 y TNF-RII fueron mayores en niños obesos en comparación a los delgados. ^{XLIII}	XLII. R. Germolec D, A. Shipkowski K, P. Frawley R, Evans E. Markers of Inflammation. In: <i>Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)</i> . Vol 1803. ; 2018:57-79. XLIII. Schipper HS, Nuboer R, Prop S, et al. Systemic inflammation in childhood obesity: circulating inflammatory mediators and activated CD14++ monocytes. <i>Diabetologia.</i> 2012;55(10):2800-2810.
36	IL-17	Citocina involucrada en las reacciones de inflamación aguda. Estimula la producción de IL-6, IL-8 y aumenta la expresión de la proteína de adhesión ICAM-1. ^{XX}	Resultado mediante ensayo Luminex de IL-17 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 1.8 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para	En un estudio comparativo entre niños con y sin sobrepeso, se encontraron niveles altos de células Th17, así como aumentos en la expresión de IL-17A y RORC en sangre periférica en niños con sobrepeso sin comorbilidades alérgicas o autoinmunes. ^{XLIV}	XX. Feghali-Bostwick C, Wright TM. Cytokines acute and chronic inflammation. <i>Frontiers in bioscience: A journal and virtual library.</i> 1997;2:d12-26. XLIV. Schindler TI, Wagner J-J, Goedicke-Fritz S, et al. TH17 Cell Frequency in Peripheral Blood Is Elevated in Overweight Children without Chronic Inflammatory Diseases. <i>Front Immunol.</i> 2017;8.

			cada grupo.		
37	IL-18	Miembro de la familia de citocinas IL-1. Utiliza la misma vía de señalización que IL-1 para activar NF-kB e inducir la producción de mediadores inflamatorios como moléculas de adhesión, quimiocinas y ligando Fas. ^{XLV}	Resultado mediante ensayo Luminex de IL-18 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 1.93 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Los adipocitos hipertróficos liberan junto con células inmunes citocinas pro-inflamatorias, incluyendo TNF, IL-6, IL-1beta, IL-8, IL-10, IL-18, IL-17 y adipocinas especializadas. ^{XLVI}	XLV. Kaplanski G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis. <i>Immunol Rev.</i> 2018;281(1):138-153. XLVI. Sun B, & Karin M. Obesity, Inflammation and Liver Cancer. <i>J Hepatol.</i> 2012; 56(3): 704–713.
38	IL-21	Parte de la familia de citocinas I. Controla la proliferación y diferenciación de células T y B, jugando un papel importante en la regulación de la respuesta humoral de células B, así como citotoxicidad y supervivencia de CD8+ y células NK. ^{XLVII}	Resultado mediante ensayo Luminex de IL-21 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 0.869 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Los adipocitos hipertróficos liberan junto con células inmunes citocinas pro-inflamatorias, incluyendo TNF, IL-6, IL-1beta, IL-8, IL-10, IL-18, IL-17 y adipocinas especializadas. ^{XLVI}	XLVII. Wu Y, van Besouw NM, Shi Y, Hoogduijn MJ, Wang L, Baan CC. The Biological Effects of IL-21 Signaling on B-Cell-Mediated Responses in Organ Transplantation. <i>Front Immunol.</i> 2016;7. XLVI. Sun B, & Karin M. Obesity, Inflammation and Liver Cancer. <i>J Hepatol.</i> 2012; 56(3): 704–713.
39	IL-23	Citocina proinflamatoria involucrada principalmente en la diferenciación de células Th17 y en la activación de	Resultado mediante ensayo Luminex de IL-23 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 11.4 pg/mL. Se	Los niveles plasmáticos de leptina, MIF, IL-17 e IL-23 se encontraron significativamente e más altos en pacientes con obesidad en	XLVIII. Duvallet E, Semerano L, Assier E, Falgarone G, Boissier M-C. Interleukin-23: A key cytokine in inflammatory diseases. <i>Ann Med.</i> 2011;43(7):503-511.

		macrófagos. ^{XLVIII}	realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	comparación a sus contraparte delgadas. ^{XLIX} .	XLIX. Sumarac-Dumanovic M, Stevanovic D, Ljubic A, et al. Increased activity of interleukin-23/interleukin-17 proinflammatory axis in obese women. <i>Int J Obes (Lond)</i> . 2009;33(1):151-156.
40	IL-34	Interleucina que complemente las funciones CSF-1, o factor estimulante de colonias 1; funciona como un potente activador de monocitos y macrófagos. ^L	Resultado mediante ensayo Luminex de IL-34 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 18.7 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	En pacientes obesos son y sin diabetes mellitus, los niveles séricos de IL-34 se mostraron significativamente e más altos que en controles sanos, con peso normal. Además, los niveles de IL-34 se correlacionaron con resistencia a la insulina y otros marcadores de disfunción metabólica. ^{LI}	L. Masteller EL, Wong BR. Targeting IL-34 in chronic inflammation. <i>Drug Discov Today</i> . 2014;19(8):1212-1216. LI. Chang E-J, Lee SK, Song YS, et al. IL-34 Is Associated with Obesity, Chronic Inflammation, and Insulin Resistance. <i>None</i> . 2014;99(7):E1263-E1271.
41	Insulina	La insulina es una hormona liberada por las células beta de del páncreas endócrino. Hay liberación basal y postprandial de la misma, facilitando la entrada de glucosa, aa y lípidos de la circulación a los tejidos, promoviendo un estado anabólico. ^{XXXIV}	Resultado mediante ensayo Luminex de insulina tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 9.91 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para	En un estudio comparativo, los niveles de insulina se encontraron significativamente e más elevados en suero de niños con obesidad en comparación con su contraparte no obesa. ^{XXV}	XXXIV. Javorsky BR, Aron DC, Findling JW, Tyrrell J. Hypothalamus and Pituitary Gland. In: Gardner DG, Shoback D. eds. <i>Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 10e</i> New York, NY: McGraw-Hill; http://0-accessmedicine.mhmedical.com/millennium.itesm.mx/content.aspx?bookid=2178&sectionid=166247162 . Accessed August 15, 2019. XXV. Asayama K,

			cada grupo.		Hayashibe H, Dobashi K, et al. Decrease in Serum Adiponectin Level Due to Obesity and Visceral Fat Accumulation in Children. <i>Obesity Research</i> . 2003;11(9):1072-1079.
42	Leptina	Marcador de grasa corporal; en conjunto con resistina aumenta la transcripción y expresión de citocinas pro-inflamatorias. ^{XXII} I	Resultado mediante ensayo Luminex de leptina tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 10.2 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	En un estudio de niños y adolescentes italianos, los niveles plasmáticos de IL-6 y leptina fueron encontrados en cantidades más elevadas en comparación al grupo de pacientes no obesos. ^{LII}	XXIII. Moschovi M, Trimis G, Vounatsou M, et al. Serial plasma concentrations of adiponectin, leptin, and resistin during therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> . 2010;32(1):e8-13. LII. Giordano P, Del Vecchio GC, Cecinati V, et al. Metabolic, inflammatory, endothelial and haemostatic markers in a group of Italian obese children and adolescents. <i>Eur J Pediatr</i> . 2011;170(7):845-850.
43	Lipocalina-2/NGAL	Glicoproteína implicada en las respuestas inmunes innatas, capturando sideróforos en bacterias patógenas. En obesidad y enfermedades relacionadas, su expresión aumentada en tejido adiposo y	Resultado mediante ensayo Luminex de lipocalina-2/NGAL tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:50. La sensibilidad es de 29.2 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para	En un estudio longitudinal comparando niños prepuberales obesos y delgados, los niveles de lipocalina 2 y A-FABP se encontraron significativamente elevados que en controles delgados. ^{LIV} .	LIII. Moschen AR, Adolph TE, Gerner RR, Wieser V, Tilg H. Lipocalin-2: A Master Mediator of Intestinal and Metabolic Inflammation. <i>Trends Endocrinol Metab</i> . 2017;28(5):388-397. LIV. Raquel Corripio, José-Miguel González-Clemente, Jacobo Pérez-Sánchez, et al. Weight loss in prepubertal obese

		a nivel sistémico contribuye al estado pro-inflamatorio típico de estas. ^{LIII}	considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.		children is associated with a decrease in adipocyte fatty-acid-binding protein without changes in lipocalin-2: a 2-year longitudinal study. <i>European Journal of Endocrinology</i> . 2010;163(6):887-893.
44	MCP-1	Citocina quimioatrayente involucrada en la migración y activación de neutrófilos y otros tipos celulares en el sitio de inflamación. ^{XX}	Resultado mediante ensayo Luminex de MCP-1 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 9.9 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	En un estudio comparando los niveles de quimiocinas proinflamatorias en niños prepuberales con y sin obesidad, se mostró que los niveles circulantes de MCP-1, homocisteína total y RANTES fueron mayores en los pacientes obesos en comparación con los no obesos. ^{XXIX}	XX. Feghali-Bostwick C, Wright TM. Cytokines acute and chronic inflammation. <i>Frontiers in bioscience: A journal and virtual library</i> . 1997;2:d12-26. XXIX. V Economou E, Malamitsi-Puchner A, Pitsavos C, et al. Negative Association between Circulating Total Homocysteine and Proinflammatory Chemokines MCP-1 and RANTES in Prepubertal Lean, but Not in Obese, Children. <i>Journal of cardiovascular pharmacology</i> . 2004;44:310-315.
45	MIF	Citocina que actúa como mediador inflamatorio, inhibe la migración de macrófagos, pero también promueve la migración y reclutamiento de leucocitos en sitios infecciosos e inflamatorios.	Resultado mediante ensayo Luminex de MIF tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 38.8 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para	En un estudio comparativo entre niños de 5-8 años, los niños obesos presentaron niveles significativamente altos de PCR de alta sensibilidad, IL-6, MRP 8/14, P-selectina, ICAM-1, IL-20, RBP4,	LV. Grieb G, Merk M, Bernhagen J, Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): a promising biomarker. <i>Drug News Perspect</i> . 2010;23(4):257-264. XXXVIII. Kim J, Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, et al. Insulin sensitivity, serum lipids, and systemic inflammatory markers in school-aged

		Regula a la alza la respuesta inflamatoria en situaciones de estrés. ^{LV}	considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	MIF, y TNF- α en comparación a niños no obesos. ^{XXXVIII}	obese and nonobese children. <i>Int J Pediatr.</i> 2010;2010:846098.
46	MMP-1	Las metaloproteinasas de la matriz extracelular contribuyen al remodelado de tejido adiposo mediante degradación de la matriz y control de adipogénesis. ^{LVI}	Resultado mediante ensayo Luminex de MMP-1 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 2.7 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	En varios estudios, también se ha implicado que su expresión está aumentada en preadipocitos de sujetos con obesidad. ^{LVI}	LVI. Boumiza S, Bchir S, Ben Nasr H, Abbassi A, Jacob MP, et al. Role of MMP-1 (-519A/G, -1607 1G/2G), MMP-3 (Lys45Glu), MMP-7 (-181A/G), and MMP-12 (-82A/G) Variants and Plasma MMP Levels on Obesity- Related Phenotypes and Microvascular Reactivity in a Tunisian Population. <i>Dis Markers.</i> 2017; 2017: 6198526.
47	MMP-3	Las metaloproteinasas de la matriz extracelular contribuyen al remodelado de tejido adiposo mediante degradación de la matriz y control de adipogénesis. ^{LVI}	Resultado mediante ensayo Luminex de MMP-3 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 5.3 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Variantes de las metaloproteinasas de matriz extracelular, específicamente MMP-3, MMP-7 Y MMP-12 tienen una correlación positiva con obesidad y medidas de adiposidad. ^{LVI}	LVI. Boumiza S, Bchir S, Ben Nasr H, Abbassi A, Jacob MP, et al. Role of MMP-1 (-519A/G, -1607 1G/2G), MMP-3 (Lys45Glu), MMP-7 (-181A/G), and MMP-12 (-82A/G) Variants and Plasma MMP Levels on Obesity- Related Phenotypes and Microvascular Reactivity in a Tunisian Population. <i>Dis Markers.</i> 2017; 2017: 6198526.
48	MPO	Peroxidasa que más se expresa en células	Resultado mediante ensayo Luminex de MPO	En comparación con un grupo de niños	LVII. Khan AA, Alsahli MA, & Rahmani AH. Myeloperoxidase as an

		inmunes. Tras estimulación mediante estrés oxidativo, sus gránulos son liberados al espacio extracelular. ^{LVII}	tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:50. La sensibilidad es de 26.2 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	prepuberales, los niveles plasmáticos de MPO, PCR, IL-6 y TNF-alfa fueron más altos en aquellos niños con obesidad. Adicionalmente, sus niveles se asociaron a factor de riesgo cardiovasculares y pro-inflamatorios. Por ende, es un marcador de inflamación que se asocia a riesgo cardiovascular en niños pre-puberales. ^{LVIII}	Active Disease Biomarker: Recent Biochemical and Pathological Perspectives. <i>Med Sci (Basel)</i> . 2018; 6(2): E33. LVIII. Olza J, Aguilera CM, Gil-Campos M, et al. Myeloperoxidase is an early biomarker of inflammation and cardiovascular risk in prepubertal obese children. <i>Diabetes Care</i> . 2012;35(11):2373-2376.
49	Oncostatina M	Citocina producida en tejido adiposo. Inicialmente conocido por sus propiedades oncostáticas, también es secretado por células T activadas y macrófagos y tiene un papel pro-inflamatorio importante. ^{LIX}	Resultado mediante ensayo Luminex de Oncostatina M tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 44.3 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	La expresión de OSM se encuentra elevada según los niveles de tejido adiposo, jugando un papel importante en disfunción metabólica. ^{LIV}	LIX. Elks CM, Zhao P, Grant RW, et al. Loss of Oncostatin M Signaling in Adipocytes Induces Insulin Resistance and Adipose Tissue Inflammation in Vivo. <i>J Biol Chem</i> . 2016;291(33):17066-17076.
50	PAI-1/Serpina E1	Inhibidor endógeno principal del	Resultado mediante ensayo Luminex de PAI-1/Serpina E1	En un grupo de niños obesos, los niveles circulantes de y	LX. Duffy MJ, McGowan PM, Harbeck N, Thomssen C, Schmitt

		activador de plasminógeno urocinasa. ^{LX}	tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:200. La sensibilidad es de 0.7 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	TNF- α , PCR de alta sensibilidad y PAI-1 fueron significativamente más altos en niños y adolescentes obesos en comparación con su contraparte no obesa. ^{LII}	M. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level- of-evidence-1 studies. <i>Breast Cancer Res.</i> 2014; 22;16(4):428. LII. Giordano P, Del Vecchio GC, Cecinati V, et al. Metabolic, inflammatory, endothelial and haemostatic markers in a group of Italian obese children and adolescents. <i>Eur J Pediatr.</i> 2011;170(7):845-850.
51	PBEF/Visfatina	proteína que actúa como enzima, adipocina y factor de crecimiento. Su forma extracelular posee efectos proinflamatorios, proliferativos, antiapoptóticos y pro angiogénicos. ^{LXI}	Resultado mediante ensayo Luminex de PBEF/Visfatina tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 2,243 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	En un estudio de niños prepuberales con obesidad, se demostró que los niveles de visfatina se encontraron significativamente elevados en comparación a controles con peso normal. Tras seguimiento, con reducción del IMC los niveles de visfatina disminuyeron también. ^{LXII}	LXI. Spyrou N, Avgerinos KI, Mantzoros CS, & Dalamaga M. Classic and Novel Adipocytokines at the Intersection of Obesity and Cancer: Diagnostic and Therapeutic Strategies. <i>Curr Obes Rep.</i> 2018. LXII. Martos-Moreno GÁ, Kratzsch J, Körner A, et al. Serum visfatin and vaspin levels in prepubertal children: effect of obesity and weight loss after behavior modifications on their secretion and relationship with glucose metabolism. <i>Int J Obes (Lond).</i> 2011;35(10):1355-1362.
52	PCR	Proteína de fase	Resultado	En un estudio comparativo	LXIII. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-

		aguda, miembro de la familia de pentraxinas. Se involucra en activación clásica del complemento. Las citocinas pro-inflamatorias IL-6 e IL-1 inducen su expresión y potencian sus efectos biológicos. ^{LXIII}	mediante ensayo Luminex de PCR tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:200. La sensibilidad es de 116 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	entre niños de 5-8 años, los niños obesos presentaron niveles significativamente altos de PCR de alta sensibilidad, IL-6, MRP 8/14, P-selectina, ICAM-1, IL-20, RBP4, MIF, y TNF- α en comparación a niños no obesos. ^{XXXVIII}	Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. <i>Front Immunol.</i> 2018;9. XXXVIII. Kim J, Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, et al. Insulin sensitivity, serum lipids, and systemic inflammatory markers in school-aged obese and nonobese children. <i>Int J Pediatr.</i> 2010;2010:846098.
53	PCSK9	Proteína que juega un papel clave en la regulación de los niveles de LDL-C circulantes al adherirse a los receptores hepáticos de LDL y bloqueando su reuso, promoviendo su degradación. ^{LXIV}	Resultado mediante ensayo Luminex de PCSK9 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 246 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	En una población de niños y adolescentes, se encontró que independientemente de la edad, el IMC se asoció de manera positiva a niveles elevados de PCSK9 en ambos sexos. ^{LXV}	LXIV. Du Y, Li S, Cui CJ, Zhang Z, Yang SH, et al. Leptin decreases the expression of low-density lipoprotein receptor via PCSK9 pathway: linking dyslipidemia with obesity. <i>J Transl Med.</i> 2016; 23;14(1):276. LXV. Baass A, Dubuc G, Tremblay M, et al. Plasma PCSK9 Is Associated with Age, Sex, and Multiple Metabolic Markers in a Population-Based Sample of Children and Adolescents. <i>Clinical Chemistry.</i> 2009;55(9):1637-1645.
54	Pentraxina-3	Parte de los mecanismos de inmunidad innata como miembro de los receptores PRR. Su	Resultado mediante ensayo Luminex de Pentraxina-3 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de	En un estudio comparando niños y adolescentes con obesidad, las concentraciones de pentraxina 3	LXVI. Giacomini A, Ghedini GC, Presta M, Ronca R. Long pentraxin 3: A novel multifaceted player in cancer. <i>Biochim Biophys Acta.</i> 2018;1869(1):53-

		expresión se asocia a inflamación, y es considerado un biomarcador del mismo. ^{LXVI}	1:2. La sensibilidad es de 39.5 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	fueron mayores a comparación de controles no obesos. Sus niveles tuvieron también una correlación positiva con el IMC de los participantes, así como con otros marcadores de adiposidad. ^{LXVII}	63. LXVII. Hamza RT, Elfaramawy AA, Mahmoud NH. Serum Pentraxin 3 Fragment as a Noninvasive Marker of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children and Adolescents. <i>Horm Res Paediatr.</i> 2016;86(1):11-20.
55	Quemerina	Pequeña proteína expresada en pulmón, hígado y tejido adiposo. Está involucrado en la inmunidad innata y adaptativa al adherirse al receptor CMLR1. Adicionalmente, juega un papel en adipogénesis y metabolismo del tejido graso. ^{XXXIII}	Resultado mediante ensayo Luminex de quemerina tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 69 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	En niños obesos, las concentraciones de quemerina fueron significativamente mayores que en aquellos niños delgados, y se encontró que sus niveles guardan una relación directa con el IMC ^{XXIX} .	XXXIII. Sypniewska G. Laboratory assessment of cardiometabolic risk in overweight and obese children. <i>Clin Biochem.</i> 2015;48(6):370-376.
56	RAGE	Receptor transmembrana, expresado en diversas células del CNS, CNP, fagocitos mononucleares, células epiteliales y endoteliales. Sus ligandos incluyen productos finales de glicación avanzada, miembros de la	Resultado mediante ensayo Luminex de RAGE tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 7.2 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores	Se ha implicado como un regulador importante de inflamación, oxidación y estrés celular. En adolescentes, los niveles de elevados de RAGE solubles se asocian con obesidad, IMC elevado y otras medidas de	LXVIII. Derk J, MacLean M, Juranek J, Schmidt AM. The Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) and Mediation of Inflammatory Neurodegeneration. <i>J Alzheimers Dis Parkinsonism.</i> 2018;8(1). LXIX. Rodríguez-Mortera R, Luevano-Contreras C, Solorio-Meza S, et al. Soluble

		familia S100, entre otros. ^{LXVIII}	positivos para cada grupo.	adiposidad y dislipidemias ^{LXIX}	Receptor for Advanced Glycation End Products and Its Correlation with Vascular Damage in Adolescents with Obesity. <i>HRP</i> . August 2019:1-8.
57	RBP4	Proteína ligadora de retinol. También es una adipocina implicada en la fisiopatología de la resistencia a la insulina, así como la elevación de diversos marcadores cardiometabólicos implicados en enfermedades inflamatorias crónicas como obesidad, diabetes, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares. ^{XXXVIII}	Resultado mediante ensayo Luminex de RBP4 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:4,000. La sensibilidad es de 231 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	En un estudio comparativo entre niños de 5-8 años, los niños obesos presentaron niveles significativamente altos de PCR de alta sensibilidad, IL-6, MRP 8/14, P-selectina, ICAM-1, IL-20, RBP4, MIF, y TNF- α en comparación a niños no obesos. ^{XXXVIII}	XXXVIII. Kim J, Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, et al. Insulin sensitivity, serum lipids, and systemic inflammatory markers in school-aged obese and nonobese children. <i>Int J Pediatr</i> . 2010;2010:846098.
58	Resistina	Hormona moduladora de insulina, que exhibe también propiedades proliferativas, anti-apoptóticas, pro-inflamatorias, pro-angiogénicas y metastásicas. ^{XXIX}	Resultado mediante ensayo Luminex de Resistina tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 3.0 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores	En niños, se ha encontrado que la resistina está significativamente más alta en obesos y en pacientes con síndrome metabólico. Así mismo, sus niveles se correlacionan con marcadores antropométricos, cardiovasculares, marcadores	XXIV. Dalamaga M. Resistin as a biomarker linking obesity and inflammation to cancer: Potential clinical perspectives. <i>Biomark Med</i> . 2014;8(1):107-118. XXXIII. Sypniewska G. Laboratory assessment of cardiometabolic risk in overweight and obese children. <i>Clin Biochem</i> . 2015;48(6):370-376.

			positivos para cada grupo.	inflamatorios y diversos componentes del síndrome metabólico. ^{XXXIII}	
59	Serpina A12/Vaspina	Inhibidora de proteasa secretada principalmente por el tejido adiposo visceral. Tiene un papel en la regulación del metabolismo de glucosa y lípidos. Promueve la sensibilidad a la insulina, además de que posee propiedades anti-inflamatorias y apoptóticas. ^{LXI}	Resultado mediante ensayo Luminex de Serpina A12/Vaspina tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 2.85 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	En un grupo de niños con obesidad, se encontraron niveles significativamente altos de vaspina en comparación a controles, así como una correlación inversa con los niveles de adiponectina. ^{LXX}	LXI. Spyrou N, Avgerinos KI, Mantzoros CS, & Dalamaga M. Classic and Novel Adipocytokines at the Intersection of Obesity and Cancer: Diagnostic and Therapeutic Strategies. <i>Curr Obes Rep.</i> 2018. LXX. Suleymanoglu S, Tascilar E, Pirgon O, Tapan S, Meral C, Abaci A. Vaspin and its correlation with insulin sensitivity indices in obese children. <i>Diabetes Research and Clinical Practice.</i> 2009;84(3):325-328.
60	TIMP-1	Parte de la mayor familia de proteínas involucradas en la inhibición de metaloproteinasas de matriz extracelular. ^{XLIII}	Resultado mediante ensayo Luminex de TIMP-1 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:50. La sensibilidad es de 3.42 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	En un análisis de marcadores inflamatorios en obesidad infantil, se encontró que los niveles plasmáticos de IL-18, quemerina, HGF, TIMP-1, EGF, IL-8, IP-10 y TNF-RII fueron mayores en niños obesos en comparación a los delgados. ^{XLIII}	XLIII. Schipper HS, Nuboer R, Prop S, et al. Systemic inflammation in childhood obesity: circulating inflammatory mediators and activated CD14++ monocytes. <i>Diabetologia.</i> 2012;55(10):2800-2810.

61	TNF- α	Citocina principalmente involucrada en reacciones de inflamación aguda (fiebre, síntesis de reactivos de fase aguda) y su perpetuación al promover la síntesis de otras citocinas pro-inflamatorias (ej: IL-6). ^{XX}	Resultado mediante ensayo Luminex de TNF- α tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 1.2 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	En un estudio comparativo entre niños de 5-8 años, los niños obesos presentaron niveles significativamente altos de PCR de alta sensibilidad, IL-6, MRP 8/14, P-selectina, ICAM-1, IL-20, RBP4, MIF, y TNF- α en comparación a niños no obesos. ^{XXXIII}	XX. Feghali-Bostwick C, Wright TM. Cytokines acute and chronic inflammation. <i>Frontiers in bioscience: A journal and virtual library</i> . 1997;2:d12-26. XXXIII. Kim J, Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, et al. Insulin sensitivity, serum lipids, and systemic inflammatory markers in school-aged obese and nonobese children. <i>Int J Pediatr</i> . 2010;2010:846098.
62	TNF-RI	Parte de la familia de super receptores TNF-alfa, la unión con su ligando activa vías de señalización que modulan respuestas inflamatorias, inmunes y de estrés, así como defensa del hospedero y apoptosis celular. TNF-RI se detecta en la mayoría de los tipos celulares. ^{LXXI}	Resultado mediante ensayo Luminex de TNF-RI tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 41 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	En un estudio sobre los cambios en marcadores de inflamación en pacientes obesos, se encontró que los niveles de TNF-alfa, TNF-RI, TNF-RII, VEGF, HGF, IFN-gamma, IL-2, IL-5 e IL-6 estaban de 2-37 veces más elevados que en pacientes control sin obesidad. ^{XLI}	LXXI. Speeckaert MM, Speeckaert R, Laute M, Vanholder R, Delanghe JR. Tumor Necrosis Factor Receptors: Biology and Therapeutic Potential in Kidney Diseases. <i>AJN</i> . 2012;36(3):261-270. XLI. Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E, et al. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. <i>Obes Surg</i> . 2004;14(5):589-600.
63	TNF-RII	Parte de la familia de super receptores TNF-alfa, la unión con su ligando activa vías de señalización que modulan	Resultado mediante ensayo Luminex de TNF-RII tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de	En un estudio sobre los cambios en marcadores de inflamación en pacientes obesos, se encontró que los niveles de	LXXI. Speeckaert MM, Speeckaert R, Laute M, Vanholder R, Delanghe JR. Tumor Necrosis Factor Receptors: Biology and Therapeutic Potential in Kidney Diseases. <i>AJN</i> .

		respuestas inflamatorias, inmunes y de estrés, así como defensa del hospedero y apoptosis celular. TNF-RII se detecta en oligodendrocitos, astrocitos, miocitos, timocitos, células endoteliales y en células madre mesenquimatosas. ^{LXXI}	0.5 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	TNF-alfa, TNF-RI, TNF-RII, VEGF, HGF, IFN-gamma, IL-2, IL-5 e IL-6 estaban de 2-37 veces más elevados que en pacientes control sin obesidad. ^{XLI}	2012;36(3):261-270. XLI. Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E, et al. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. <i>Obes Surg.</i> 2004;14(5):589-600.
--	--	--	---	---	---

Tabla 16. Definición conceptual y operacional de marcadores inflamatorios a determinar relacionados con cáncer en niños.

	Nombre del marcador	Definición conceptual	Definición operacional	Relación con cáncer	Referencia
64	Angiogenina	Factor de crecimiento con un potente efecto angiogénico, así como agente permisivo para la inducción de otros factores angiogénicos ^{LXXII} .	Resultado mediante ensayo Luminex de angiogenina tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:200. La sensibilidad es de 3.17 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	La angiogenina está implicada en diversos procesos fisiopatológicos, como la tumorigénesis y la inflamación ^{LXVIII} . Se ha encontrado una correlación positiva entre los niveles de angiogenina y la presencia de metástasis en pacientes pediátricos con osteosarcoma ^{LXXI} .	LXXII. Sheng J, Xu Z. Three decades of research on angiogenin: a review and perspective. <i>Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)</i> . 2016;48(5):399-410. LXXIII. Savitskaya YA, Rico-Martínez G, Linares-González LM, et al. Serum tumor markers in pediatric osteosarcoma: a summary review. <i>Clin Sarcoma Res.</i> 2012;2:9.
65	Angiopoyetina-1	Agonista del receptor TIE-2 en células	Resultado mediante ensayo Luminex de	La interacción de angiopoyetina-1 y angiopoyetina-	LXXIV. Al-Abd AM, Alamoudi AJ, Abdel-Naim AB, Neamatallah

		<p>endoteliales, recluta pericitos a segmentos prematuros de neovasos^{LXXIV}.</p>	<p>angiopoyetina-1 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 9.43 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.</p>	<p>2 con el receptor TIE-2 resulta en crecimiento intratumoral de células endoteliales y remodelado vascular [2]. Junto con otros factores angiogénicos, su expresión se ha encontrado elevado en glioblastomas y ependimomas intracraneales en pacientes pediátricos^{LXXV}.</p>	<p>TA, Ashour OM. Anti-angiogenic agents for the treatment of solid tumors: Potential pathways, therapy and current strategies. <i>J Adv Res.</i> 2017; 8(6): 591–605.</p> <p>LXXV. Wagemakers M, Sie M, Hoving EW, Molema G, Bont ESJM de, Dunnen WFA den. Tumor vessel biology in pediatric intracranial ependymoma: Clinical article. <i>Journal of Neurosurgery: Pediatrics.</i> 2010;5(4):335-341.</p>
66	Angiopoyetina-2	<p>Agonista parcial del receptor TIE-2 en células endoteliales, induce la permanencia de los pericitos y expone a las células endoteliales a otros factores angiogénicos^{LXXI}.</p>	<p>Resultado mediante ensayo Luminex de angiopoyetina-2 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 17.1 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.</p>	<p>Además de su papel en la angiogénesis tumoral, angiopoyetina-2 se ha asociado a invasión tumoral y pobre pronóstico clínico^{LXXVI}. En un análisis sistemático de neuroblastoma en niños, se encontró una alta expresión de VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, FGF-2, angiopoyetina-2, TGF-alfa y PDGF-A. Los mismos también tuvieron una fuerte correlación con neuroblastoma en</p>	<p>LXXIV. Al-Abd AM, Alamoudi AJ, Abdel-Naim AB, Neamatallah TA, Ashour OM. Anti-angiogenic agents for the treatment of solid tumors: Potential pathways, therapy and current strategies. <i>J Adv Res.</i> 2017; 8(6): 591–605.</p> <p>LXXVI. Ribatti D, Vacca A, Nico B, De Falco G, Giuseppe Montaldo P, Ponzoni M. Angiogenesis and anti-angiogenesis in neuroblastoma. <i>Eur J Cancer.</i> 2002;38(6):750-757.</p>

				etapas avanzadas ^{LXXII} .	
67	ANGPTL3	Proteína angiogénica, así como proteína reguladora de los niveles plasmáticos de lípidos mediante regulación de la lipoproteína lipasa y la lipasa endotelial ^{LXXVII} .	Resultado mediante ensayo Luminex de ANGPTL3 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 23.0 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	La familia de proteínas ANGPTL en conjunto, además de su papel en angiogénesis y en diversas vías metabólicas, estimulan inflamación y fomentan el desarrollo de células tumorales mediante carcinogénesis inflamatoria. En este contexto ANGPTL3 funge como proteína proinflamatoria y promotora del crecimiento e invasión tumoral ^{LXXVIII} .	LXXVII. Tikka A, Jauhainen M. The role of ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism. <i>Endocrine</i> . 2016;52(2):187-193. LXXVIII. Carbone C, Piro G, Merz V, et al. Angiopoietin-Like Proteins in Angiogenesis, Inflammation and Cancer. <i>Int J Mol Sci</i> . 2018;19(2).
68	ANGPTL6	Proteína moduladora de angiogénesis, metabolismo de lípidos y metabolismo de glucosa ^{LXXVIII} .	Resultado mediante ensayo Luminex de ANGPTL6 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 12.0 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	La familia de proteínas ANGPTL en conjunto, además de su papel en angiogénesis y en diversas vías metabólicas, estimulan inflamación y fomentan el desarrollo de células tumorales mediante carcinogénesis inflamatoria. ANGPTL6 juega un papel importante como promotor del crecimiento	LXXVIII. Carbone C, Piro G, Merz V, et al. Angiopoietin-Like Proteins in Angiogenesis, Inflammation and Cancer. <i>Int J Mol Sci</i> . 2018;19(2).

				tumoral y metástasis ^{LXXVIII} .	
69	BAFF/BLyS	Proteína que ejerce importantes funciones reguladoras en supervivencia y maduración de células B, así como el desarrollo de órganos linfoides ^{LXXIX} .	Resultado mediante ensayo Luminex de BAFF/BLyS tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 1.01 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	BAFF es un factor de supervivencia necesario para el desarrollo de linfocitos T normales; sin embargo, en el contexto de linfocitos neoplásicos funciona como un potenciador de la vía de señalización NF-κB, creando un ciclo de retroalimentación positiva que aumenta sus niveles, impidiendo una adecuada regulación del crecimiento y supervivencia de los linfocitos malignos ^{LXXX} .	LXXIX. Restrepo Escobar M, María Vásquez G. Factor activador de célula B perteneciente a la familia del TNF (BAFF): Blanco terapéutico por su papel en autoinmunidad. <i>Inmunologia</i> . 2008;27(3):118-126. LXXX. Pérez-Galán P, Dreyling M, & Wiestner A. Mantle cell lymphoma: biology, pathogenesis, and the molecular basis of treatment in the genomic era. <i>Blood</i> . 2011; 117(1): 26–38.
70	CD30	Marcador de expresión presente en linfocitos T y B activados; linfocitos NK, monocitos y diversas neoplasias linfoides ^{XVIII} .	Resultado mediante ensayo Luminex de CD30 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 0.100 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	La sobre-expresión de CD30 resulta en una señalización independiente de ligando, que perpetuamente activa la transcripción de NF-κB y AP-1, promoviendo la proliferación tumoral. En pacientes pediátricos con linfoma de Hodgkin está	XVIII. Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S. <i>Cellular and Molecular Immunology E-Book</i> . Elsevier Health Sciences; 2014. LXXXI. Nagpal P, Akl MR, Ayoub NM, Tomiyama T, Cousins T, et al. Pediatric Hodgkin lymphoma– biomarkers, drugs, and clinical trials for translational science and medicine. <i>Oncotarget</i> . 2016; 7(41):

				asociado como marcador diagnóstico, y se relaciona a estadios avanzados y masa tumoral ^{LXXXI} .	67551–67573.
71	CD163	Marcador presente del sistema fagocítico mononuclear. Tiene un papel anti-inflamatorio, promoviendo el aclaramiento de ligandos proinflamatorios y fomentando la generación de metabolitos anti-inflamatorios heme. Así mismo, su contraparte soluble se libera en un contexto pro-inflamatorio, funcionando como un biomarcador de inflamación ^{LXXXII} .	Resultado mediante ensayo Luminex de CD163 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 530 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Los macrófagos M2 son CD163+. Comúnmente se recluyen al nido tumoral para promover la progresión tumoral o son diferenciadas in situ con ayuda de la IL-10. Niveles elevados de expresión se asocian a un peor pronóstico en múltiples neoplasias hematológicas ^{LXXXIII} .	LXXXII. Etzerodt A, Moestrup SK. CD163 and inflammation: biological, diagnostic, and therapeutic aspects. <i>Antioxid Redox Signal</i> . 2013;18(17):2352-2363. LXXXIII. de Charette M, & Houot R. Hide or defend, the two strategies of lymphoma immune evasion: potential implications for immunotherapy. <i>Haematologica</i> . 2018; 103(8): 1256–1268.
72	DPPIV/CD26	Antígeno de superficie de células T activadas, con actividad enzimática que lisa dipéptidos amino-terminales. Juega un papel importante en el metabolismo de	Resultado mediante ensayo Luminex de DPPIV/CD26 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:50. La sensibilidad es de 78.7 pg/mL. Se realizará una comparación entre	DPP-IV tiene actividad dipeptidasa, y por este motivo tiene la habilidad de funcionar como supresor tumoral o promotor. Se puede asociar a factores de crecimiento, quimiocinas, y	LXXXIV. Klemann C, Wagner L, Stephan M, von Hörsten S. Cut to the chase: a review of CD26/dipeptidyl peptidase-4's (DPP4) entanglement in the immune system. <i>Clin Exp Immunol</i> . 2016;185(1):1-21. LXXXV. Havre PA, Abe

		glucosa, inactivación de incretinas, y un rol integral en el sistema inmune, particularmente en la activación de células T ^{LXXXIV} .	ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	dependiendo de la presencia de otros ligandos facilitar o disminuir la invasión tumoral en la matriz extracelular. Por ende, juega un papel importante en la biología tumoral y es un marcador útil para diversas neoplasias ^{LXXXV} .	M, Urasaki Y, Ohnuma K, Morimoto C, Dang NH. The role of CD26/dipeptidyl peptidase IV in cancer. <i>Front Biosci.</i> 2008;13:1634-1645
73	Endocan/ES M-1	Proteoglicano soluble que se expresa en endotelio vascular. Se ha implicado como un regulador importante de la adhesión celular, desórdenes inflamatorios y progresión tumoral ^{LXXXVI} .	Resultado mediante ensayo Luminex de Endocan/ESM-1 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 1.08 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Los niveles séricos de endocan se han evidenciado como un potencial biomarcador para leucemia aguda, ya que se encuentra elevado al momento del diagnóstico y se asocia al estatus de la enfermedad, disminuyendo tras quimioterapia y aumentando con recaídas ^{LXXXVII} .	LXXXVI. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. <i>Biochim Biophys Acta.</i> 2006;1765(1):25-37. LXXXVII. Xu Z, Zhang S, Zhou Q, Wang Y, Xia R. Endocan, a potential prognostic and diagnostic biomarker of acute leukemia. <i>Mol Cell Biochem.</i> 2014;395(1-2):117-123.
74	Glucagón	Hormona del tipo polipéptido, liberada por células alfa del páncreas endócrino. Al contrario de la insulina, es una enzima catabólica que principalmente promueve la	Resultado mediante ensayo Luminex de glucagón tomado en plasma. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos	El receptor para el glucagón tiene actividad cruzada con vías de señalización que regulan la supervivencia de células cancerígenas. De esta manera, promueve el crecimiento	XXXIV. Javorsky BR, Aron DC, Findling JW, Tyrrell J. Hypothalamus and Pituitary Gland. In: Gardner DG, Shoback D. eds. <i>Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 10e</i> New York, NY: McGraw-Hill; http://0-accessmedicine.mhmedical.com/millennium.itesm

		liberación de glucosa a partir de las reservas de glucógeno para mantener niveles de glucemia pre-prandiales dentro de rangos normales. Su liberación de suprime con altos niveles de glucosa y ácidos grasos, y se estimula por la liberación de catecolaminas, algunos aminoácidos y otras hormonas gastrointestinales XXXIV.	para cada grupo.	tumoral mediante desactivación de la vía AMPK y activación de la vía MAPK ^{LXXXVIII} .	.mx/content.aspx?bookid=2178§ionid=166247162. Accessed August 15, 2019. LXXXVIII. Yagi T, Kubota E, Koyama H, Tanaka T, Kataoka H, et al. Glucagon promotes colon cancer cell growth via regulating AMPK and MAPK pathways. <i>Oncotarget</i> . 2018; 9(12):10650–10664.
75	IFN-β	interferón del tipo I, producido por fibroblastos. Exhibe propiedades anti-virales, anti-proliferativas y regula la expresión del CMH ^{XX} .	Resultado mediante ensayo Luminex de IFN-β tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 0.476 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Citocina que ejerce efectos directos anti-proliferativos y pro-apoptóticos en células tumorales in vitro e in vivo. Se ha usado como tratamiento de tumores sólidos y hematológicos ^{LXXXIX} .	XX. Feghali-Bostwick C, Wright TM. Cytokines acute and chronic inflammation. <i>Frontiers in bioscience: A journal and virtual library</i> . 1997;2:d12-26. LXXXIX. Tracey L, Streck C, Du Z, et al. NF-Î ^B activation mediates resistance to IFNÎ ² in MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia</i> . 2010;24(4):806-81
76	IL-6Rα	Subunidad del complejo receptor para la citocina pro-inflamatoria IL-6 ^{XXII} .	Resultado mediante ensayo Luminex de IL-6Rα tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de	El receptor IL-6Rα se expresa en altas cantidades en células tumorales. También se ha postulado que se libera en su	XXII. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. <i>Nat Immunol</i> . 2015;16(5):448-457. XC. Mumm JB, Oft M. Cytokine-based

			0.6 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	forma soluble, estimulando su trans-señalización en células vecinas también ^{XC} .	transformation of immune surveillance into tumor-promoting inflammation. <i>Oncogene</i> . 2008;27(45):5913-5919.
77	IL-7	Citocina involucrada en la respuesta humoral inflamatoria crónica, estimulando el desarrollo de células pre-B y pre-T ^{XX} .	Resultado mediante ensayo Luminex de IL-7 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 0.410 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Modula la supervivencia y proliferación de las células T normales y malignas ^{XCI} .	XX. Feghali-Bostwick C, Wright TM. Cytokines acute and chronic inflammation. <i>Frontiers in bioscience: A journal and virtual library</i> . 1997;2:d12-26. XCI. Buffière A, Uzan B, Aucagne R, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia displays autocrine production of Interleukin-7. <i>Oncogene</i> . August 2019.
78	IL-11	Citocina involucrada en las reacciones de inflamación aguda, fungen como homólogo funcional a IL-6, promoviendo la proliferación de células plasmocitoides de induciendo la producción de proteínas de fase aguda ^{XX} .	Resultado mediante ensayo Luminex de IL-11 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 24.7 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	La inflamación crónica, a través de producción de ROS, produce mutaciones y proliferación de células mutadas. Citocinas pro-inflamatorias que promueven el crecimiento tumoral incluyen: IL-6, IL-11, TNF α , IL-1 β , IL-23, y otras, su papel variando según el tipo de tumor específico y estadio ^{XCI} .	XX. Feghali-Bostwick C, Wright TM. Cytokines acute and chronic inflammation. <i>Frontiers in bioscience: A journal and virtual library</i> . 1997;2:d12-26. XCII. Deng T, Lyon CJ, Bergin S, Caligiuri MA, Hsueh WA. Obesity, Inflammation, and Cancer. <i>Annu Rev Pathol</i> . 2016;11:421-449.

79	IL-19	Citocina parte de la familia de citocinas IL-10; involucrada en la vía de diferenciación Th2, tiene un papel anti-inflamatorio ^{XCIII} .	Resultado mediante ensayo Luminex de IL-19 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 64.3 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Citocinas de la familia IL-6, IL-10 (IL-19, entre otros) y factores de crecimiento inducen el crecimiento tumoral mediante activación de STAT3 en células tumorales ^{XCIV} .	XCIII. Autieri MV. IL-19 and Other IL-20 Family Member Cytokines in Vascular Inflammatory Diseases. <i>Front Immunol.</i> 2018;9. XCIV. Grivennikov SI, Karin M. Inflammation and oncogenesis: a vicious connection. <i>Curr Opin Genet Dev.</i> 2010;20(1):65-71.
80	LIF	Polipéptido similar en estructura y función a la IL-6. Se ha implicado en múltiples funciones, desde la diferenciación de células mieloides, efectos sobre el metabolismo óseo, inflamación y desarrollo neural. Forma parte de la interface entre el sistema nervioso y el sistema inmune ^{XCV} .	Resultado mediante ensayo Luminex de LIF tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 9.31 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Entre las neoplasias hematológicas, IL-6 y LIF son requeridos para el desarrollo de células B, inhibiendo por otra parte el crecimiento de células mieloides. También sus niveles se encuentran elevados en otras neoplasias sólidas en niños, como el meduloblastoma ^{XCVI} .	XCV. Knight D. Leukaemia inhibitory factor (LIF): a cytokine of emerging importance in chronic airway inflammation. <i>Pulm Pharmacol Ther.</i> 2001;14(3):169-176. XCVI. Liu J, Li JW, Gang Y, Guo L, Li H. Expression of leukemia-inhibitory factor as an autocrinal growth factor in human medulloblastomas. <i>J Cancer Res Clin Oncol.</i> 1999;125(8-9):475-480.
81	M-CSF	Principal factor de crecimiento que regula el crecimiento, proliferación y diferenciación de células hematopoyéticas incluyendo	Resultado mediante ensayo Luminex de M-CSF tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 38.1 pg/mL. Se realizará una	La sobre-expresión de M-CSF está dada por secreción de células inmunes que infiltrando el nido tumoral, promoviendo angiogénesis y	XCVII. Chockalingam S, Ghosh SS. Macrophage colony-stimulating factor and cancer: a review. <i>Tumour Biol.</i> 2014;35(11):10635-10644.

		monoblastos, promonocitos, macrófagos y osteoclastos ^{XCVII} .	comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	metástasis en muchos tumores ^{XCVII} .	
82	MMP-1	Las metaloproteinasas de la matriz extracelular contribuyen al remodelado de tejido adiposo mediante degradación de la matriz y control de adipogénesis ^{XCVII} .	Resultado mediante ensayo Luminex de MMP-1 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 2.7 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	En niños y adolescentes con carcinoma de tiroides, se encuentran usualmente niveles elevados de metaloproteinasas de matriz extracelular, específicamente MMP-1, MT1-MMP y TIMP-1 ^{XCVIII} .	XCVIII. Patel A, Straight AM, Mann H, et al. Matrix metalloproteinase (MMP) expression by differentiated thyroid carcinoma of children and adolescents. <i>J Endocrinol Invest.</i> 2002;25(5):403-408.
83	MMP-2	Las metaloproteinasas de la matriz extracelular contribuyen al remodelado de tejido adiposo mediante degradación de la matriz y control de adipogénesis ^{LX} .	Resultado mediante ensayo Luminex de MMP-2 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:50. La sensibilidad es de 108 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	En 31 pacientes pediátricos con neuroblastoma, se encontró una expresión elevada de MMP-2, el cual también se asoció a etapas clínicas más avanzadas ^{LXXVI} .	LX. Boumiza S, Bchir S, Ben Nasr H, Abbassi A, Jacob MP, et al. Role of MMP-1 (-519A/G, -16071G/2G), MMP-3 (Lys45Glu), MMP-7 (-181A/G), and MMP-12 (-82A/G) Variants and Plasma MMP Levels on Obesity- Related Phenotypes and Microvascular Reactivity in a Tunisian Population. <i>Dis Markers.</i> 2017; 2017: 6198526. LXXVI. Ribatti D, Vacca A, Nico B, De Falco G, Giuseppe Montaldo P, Ponzoni M. Angiogenesis and anti-angiogenesis in neuroblastoma. <i>Eur J</i>

					<i>Cancer</i> . 2002;38(6):750-757.
84	Oncostatina M	Citocina producida en tejido adiposo. Inicialmente conocido por sus propiedades oncostáticas, también es secretado por células T activadas y macrófagos y tiene un papel pro-inflamatorio ^{LXI} .	Resultado mediante ensayo Luminex de oncostatina M tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 44.3 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Estimula el crecimiento de diversas neoplasias mediante señalización ERK-2, PI3K, JAK/STAT3, angiogénesis, degradación de matriz extracelular para fomentar la invasión ^{LXI} .	LXI. Spyrou N, Avgerinos KI, Mantzoros CS, & Dalamaga M. Classic and Novel Adipocytokines at the Intersection of Obesity and Cancer: Diagnostic and Therapeutic Strategies. <i>Curr Obes Rep</i> . 2018.
85	Osteopontina	Adipocina pro-inflamatoria. Induce la activación de MMP-2 y MMP-9. Entre sus funciones biológicas, está involucrado en la mineralización ósea, inflamación y remodelado de ME. Además, sus niveles se han asociado a obesidad, DM y NASH ^{LXI} .	Resultado mediante ensayo Luminex de osteopontina tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 413 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	En un review sistemático de los niveles de osteopontina en neoplasias en niños y adultos jóvenes, se encontró que los niveles de osteopontina séricos, en líquido cefalorraquídeo y la expresión de de mRNA y del gen SPP1 estuvieron presentes en altas concentraciones en neoplasias agresivas y en estadios avanzados: incluyendo leucemia linfoblástica aguda, meduloblastoma	LXI. Spyrou N, Avgerinos KI, Mantzoros CS, & Dalamaga M. Classic and Novel Adipocytokines at the Intersection of Obesity and Cancer: Diagnostic and Therapeutic Strategies. <i>Curr Obes Rep</i> . 2018. XCIX. Karpinsky G, Fatyga A, Krawczyk MA, et al. Osteopontin: its potential role in cancer of children and young adults. <i>Biomark Med</i> . 2017;11(4):389-402.

				y la histiocitosis de células de Langerhans ^{XCIX} .	
86	Péptido C	Péptido liberado por excisión de la proinsulina ^{XXXIV} .	Resultado mediante ensayo Luminex de péptido C tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 2.83 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	El péptido C, como marcador más estable de glucosa en sangre, está asociado en la carcinogénesis relacionada a diabetes mellitus e hiperinsulinemia. En un estudio, los niveles más altos se encontraron en neoplasias urológicas y de hígado ^C .	XXXIV. Javorsky BR, Aron DC, Findling JW, Tyrrell J. Hypothalamus and Pituitary Gland. In: Gardner DG, Shoback D. eds. <i>Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 10e</i> New York, NY: McGraw-Hill; . http://0-accessmedicine.mhmedical.com/millennium.itesm.mx/content.aspx?bookid=2178&sectionid=166247162 . Accessed August 15, 2019. C. Hidaka A, Budhathoki S, Yamaji T, Sawada N, Tanaka-Mizuno S, et al. Plasma C-peptide and glycated albumin and subsequent risk of cancer: from a large prospective case-cohort study in Japan. <i>Int J Cancer</i> . 2018.
87	Proteína S / PROS1	La proteína S es una glicoproteína plasmática dependiente de vitamina K. Funciona como anticoagulante, ejerciendo como cofactor de la proteína C activa en la lisis del factor V y VIII activados ^{CI} .	Resultado mediante ensayo Luminex de Proteína S / PROS1 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:4000. La sensibilidad es de 8.15 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos	También juega un papel en proliferación, supervivencia, regulación de la liberación de citocinas pro-inflamatorias y tumorigénesis, crecimiento tumoral y angiogénesis ^{CI} .	CI. Suleiman L, Négrier C, Boukerche H. Protein S: A multifunctional anticoagulant vitamin K-dependent protein at the crossroads of coagulation, inflammation, angiogenesis, and cancer. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> . 2013; 88(3):637-54.

			para cada grupo.		
88	Quemerina	Pequeña proteína expresada en pulmón, hígado y tejido adiposo. Está involucrado en la inmunidad innata y adaptativa al adherirse al receptor CMLR1. Adicionalmente, juega un papel en adipogénesis y metabolismo del tejido graso ^{LXI} .	Resultado mediante ensayo Luminex de quemerina tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 69.0 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Se ha asociado a diversas neoplasias en niños, como el neuroblastoma. Sus propiedades cancerígenas se basan en inflamación, angiogénesis e inducción de metaloproteinasas de matriz extracelular ^{LXI} .	LXI. Spyrou N, Avgerinos KI, Mantzoros CS, & Dalamaga M. Classic and Novel Adipocytokines at the Intersection of Obesity and Cancer: Diagnostic and Therapeutic Strategies. <i>Curr Obes Rep.</i> 2018.
89	RANTES/CCL5	CCL5 pertenece a la familia de quimiocinas C-C. La activación de NF-KB induce su producción. Juega un papel importante reclutando células T, macrófagos, eosinófilos y basófilos a los sitios de inflamación ^{CII} .	Resultado mediante ensayo Luminex de CCL5 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:50. La sensibilidad es de 1.8 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Las interacciones de CCL5 con su receptor juega un papel en el desarrollo tumoral al: actuar como un factor de crecimiento, estimulando la angiogénesis, modulando la matriz extracelular, evasión inmunológica y tomando parte en el reclutamiento de células inflamatorias ^{CII} .	CII. Aldinucci D, Colombatti A. The Inflammatory Chemokine CCL5 and Cancer Progression. <i>Mediators of Inflammation.</i>
90	RBP4	Proteína ligadora de retinol. También es una adipocina implicada en la fisiopatología de la resistencia a la insulina, así	Resultado mediante ensayo Luminex de RBP4 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:4000. La sensibilidad es de 231 pg/mL. Se	Por otra parte, también tiene un papel en la oncogénesis al activar la vía JAK/STAT (mediante el receptor STRA6),	CIII. Kurananithi S, Levi L, DeVecchio J, Karagkounis G, Reizes O, et al. RBP4-STRA6 Pathway Drives Cancer Stem Cell Maintenance and Mediates High-Fat Diet-Induced Colon

		como la elevación de diversos marcadores cardiometabólicos implicados en enfermedades inflamatorias crónicas como obesidad, diabetes, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares ^{CIII} .	realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	potenciando la proliferación, migración e invasión tumoral ^{CIII} .	Carcinogenesis. <i>Stem Cell Reports</i> . 2017; 9(2):438-450.
91	TIMP-1	Parte de la mayor familia de proteínas involucradas en la inhibición de metaloproteinasas de matriz extracelular ^{CIV} .	Resultado mediante ensayo Luminex de TIMP-1 tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:50. La sensibilidad es de 3.42 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	Un aumento en las metaloproteinasas (secundario a un desbalance en su inhibición por la familia de TIMP) se ha descrito como una característica de muchas tumoraciones, asociándose con invasión tumoral y metástasis ^{CIV} .	CIV. Scrideli CA, Cortez MA, Yunes JA, Queiróz RG, Valera ET, et al. mRNA expression of matrix metalloproteinases (MMPs) 2 and 9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMPs) 1 and 2 in childhood acute lymphoblastic leukemia: potential role of TIMP1 as an adverse prognostic factor. <i>Leuk Res</i> . 2010; 34(1):32-7.
92	TWEAK	Receptor miembro de la superfamilia de TNF, el cual modula muerte celular, proliferación, diferenciación y migración, estimula angiogénesis e induce la		En un estudio transversal en niños con HLH primaria y secundaria se encontraron niveles elevados en suero de TWEAK soluble en; mientras que en individuos sanos no se	CV. hu G, Zen W, & Xia Y. TWEAK/Fn14 signaling in tumors. <i>Tumour Biol</i> . 2017;39(6):101042-8317714624. CVI. Nagasawa M, Yi Z, Imashuku S, et al. Soluble TWEAK is markedly elevated in

		expresión de citocinas pro-inflamatorias ^{CV} .		detectó la presencia de TWEAK ^{CVI} .	hemophagocytic lymphohistiocytosis. <i>Am J Hematol.</i> 2008;83(3):222-225.
93	VEGF/VEGF-A	Glicoproteína dimérica esencial para la angiogénesis es estados normales y anormales. Es el miembro de la familia de VEGF más específico y prominente. Estimula la proliferación del endotelio vascular, promueve la supervivencia y migración de células endoteliales ^{CVII} .	Resultado mediante ensayo Luminex de VEGF tomado en plasma, con una dilución del reactivo de 1:2. La sensibilidad es de 2.1 pg/mL. Se realizará una comparación entre ambos grupos (con y sin obesidad) para considerar en base a esto los valores positivos para cada grupo.	En un análisis sistemático de neuroblastoma en niños, se encontró una alta expresión de VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, FGF-2, angiopoyetina-2, TGF-alfa y PDGF-A. Los mismos también tuvieron una fuerte correlación con neuroblastoma en etapas avanzadas ^{LXXVI} .	CVII. Costache MI, Ioana M, Iordache S, Ene D, Costache CA, et al. VEGF Expression in Pancreatic Cancer and Other Malignancies: A Review of the Literature. <i>Rom J Intern Med.</i> 2015;53(3):199-208. LXXVI. Ribatti D, Vacca A, Nico B, De Falco G, Giuseppe Montaldo P, Ponzoni M. Angiogenesis and anti-angiogenesis in neuroblastoma. <i>Eur J Cancer.</i> 2002;38(6):750-757

Proceso de escritura y publicación del artículo

El presente trabajo se encuentra en curso, para su posterior escritura y publicación.

11. Sección 4. Proyecto en curso: Impacto de la obesidad en la evolución clínica y pronóstico de niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda.

11. Sección 4. Proyecto en curso: Impacto de la obesidad en la evolución clínica y pronóstico de niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda.

Marco teórico

Antecedentes

Leucemia linfoblástica aguda en Pediatría.

La LLA se define como una alteración citogenética que tiene como consecuencia la proliferación anormal de células precursoras de la serie linfoide. Es la neoplasia maligna más común en niños y adolescentes, con una incidencia de 78.1 por 1,000,000 por año y una prevalencia aproximada en México de hasta 49.8%.⁶⁶ El pico de presentación es a los 4 años. Su etiología es multifactorial, demostrándose en diversas investigaciones que el inicio y progresión de la enfermedad se debe principalmente a distintas mutaciones genéticas que alteran la función celular, causando mayor capacidad de autorrenovación, anomalías en el control de la proliferación, bloqueo en la diferenciación celular y mayor resistencia a las señales de apoptosis.^{121,122} Menos del 5% de los casos de LLA se relacionan con síndromes genéticos hereditarios (tales como síndrome de Down, ataxia-telangiectasia, síndrome de Bloom), exposición a radiación ionizante o antecedente de uso de ciertos medicamentos quimioterapéuticos.¹²³ Se han descrito otros factores predisponentes como la exposición a insecticidas o ser producto de madre fumadora durante el embarazo.

La presentación clínica de la LLA es variable y sus signos y síntomas son inespecíficos, estos pueden aparecer de manera progresiva o aguda.¹²⁵ Entre los más comunes se encuentran: fiebre, artralgias, malestar general, petequias, fatiga, palidez, equimosis en piel y mucosas, pérdida de peso y hepatomegalia.^{121,125,126}

En los estudios de laboratorio se observan alteraciones en la biometría hemática (anemia, trombocitopenia, leucopenia o leucocitosis) y pueden existir datos de lisis tumoral. Una vez que se sospecha clínicamente el diagnóstico en base a las manifestaciones clínicas, exploración física y hallazgos de laboratorio, el diagnóstico de certeza se realiza mediante el análisis de una muestra de médula ósea y al encontrar la presencia de $\geq 25\%$ de blastos de características linfoides.^{122,127} El diagnóstico además se clasifica en base a los siguientes aspectos, siendo importante distinguir el tipo de leucemia de una leucemia mieloide aguda (LMA):^{127,128}

- Morfológico: En base a los criterios internacionales.
- Inmunológico: Se clasifica de acuerdo al porcentaje de positividad de los anticuerpos monoclonales en precursor de células B (pre B tempranas, pre B y pre B transicional), B maduras, o células T.
- Citogenética: Se clasifican las alteraciones numéricas en grupos de ploidía y las alteraciones estructurales se dividirán en traslocaciones (más frecuentes), deleciones, inversiones, etc.

Como parte de los estudios de valoración para infiltración de la enfermedad, se realiza un análisis de LCR mediante punción lumbar para evaluar si existe afectación del SNC. En los casos en los que se encuentre un par craneal afectado o que el paciente haya presentado crisis convulsivas, se debe realizar igualmente una resonancia magnética de cerebro.¹²⁸

Una vez realizado el diagnóstico, cada caso es clasificado en un grupo de riesgo, lo que servirá para determinar el tipo de tratamiento que recibirá el paciente, así como el riesgo de recaída que presenta. A continuación se mencionan los 3 grupos en los que se clasifican

dichos factores de riesgo de recaída, describiendo entre paréntesis el criterio que se considera de mayor riesgo para cada factor:²⁷

1. Relacionados al niño

- a. Edad (<1 año o >10 años).
- b. Sexo (masculino).

2. Relacionados a la enfermedad

- a. Cuenta leucocitaria al diagnóstico (>50,000/ μ L).
- b. Inmunofenotipo (linaje T).
- c. Citogenética convencional (haploidía, hipodiploidía, triploidía, tetraploidía).
- d. Citogenética molecular [iAMP21, anomalía de 17p, pérdida de 13 q, t(9;22)(q34;q11) BCR-ABL1, t(4;11)(q21;q23) MLL-AFF1].
- e. Infiltración extramedular (masa mediastinal, blastos en LCR, parálisis de uno o más pares craneales, masa cerebral en estudios de imagen, aumento de volumen y consistencia testicular).

3. Relacionados a la respuesta al tratamiento

- a. Respuesta al periodo de ventana esteroidea (leucocitos \geq 1,000/ μ L al final de la ventana).
- b. Respuesta a la inducción [falla a la inducción con blastos >5% en médula ósea o enfermedad mínima residual (EMR \geq 0.01%).

El tratamiento de la LLA se divide en 3 fases principales.^{125,129}

1. Inducción a la remisión. Es la fase inicial del tratamiento cuyo objetivo es reducir la carga leucémica de 100 a 1,000 veces (2 a 3 logaritmos), eliminando en lo posible las células con resistencia primaria. La remisión se ve reflejada en la desaparición clínica de enfermedad detectable, en la recuperación hematológica, en la disminución de los blastos en MO a <5%, ausencia de blastos en el LCR y un nivel de EMR detectable por PCR o citometría de flujo menor a 10^{-5} . Lo anterior puede ser logrado en el 98% de los casos empleando una combinación de 4 a 6 fármacos en un programa intensivo durante las primeras 4-6 semanas, e incluye el uso de quimioterapia intratecal.
2. Consolidación. Uno de sus principales objetivos es intensificar de manera temprana el tratamiento a sitios santuario (principalmente SNC y testículos), empleando altas dosis de antimetabolitos.
3. Mantenimiento. El objetivo de esta fase es eliminar la enfermedad residual que persiste al final de la inducción y erradicar la clona leucémica. Esta fase debe contemplar el uso de tratamiento presintomático al SNC, una fase de re-intensificación y esquemas de continuación dirigidos al grupo de riesgo.

Debido a la complejidad de la enfermedad, es necesaria la presencia de un equipo multidisciplinario durante todo el tratamiento oncológico que cubra las necesidades de los pacientes y promueva una utilización eficiente de los recursos con los que se cuentan, buscando mejorar la calidad de vida.¹²⁹

Obesidad en Pediatría.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad se define como la acumulación anormal o excesiva de grasa corporal que puede resultar perjudicial para el bienestar físico, psicológico y/o social.¹³⁰ En la población pediátrica, los puntos de corte para la clasificación de obesidad están establecidos en los criterios de crecimiento infantil de la OMS.¹³⁰ En niños de 0 a 4 años de edad se considera como obesidad cuando el peso para la estatura es superior a 3 desviaciones estándar (DE) por encima de la mediana mientras que en niños y adolescentes de 5 a 19 años se utiliza como referencia el IMC para la edad y el punto de corte es >2 DE por encima de la mediana.¹³⁰ Por otro lado, considerando las gráficas de crecimiento (peso para la estatura o IMC para la edad) establecidas por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) para niños y adolescentes hasta los 20 años de edad, el diagnóstico de obesidad es dado por un valor superior al percentil 95.¹³¹

Entre los muchos efectos de la obesidad infantil, es un factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, dislipidemia, hígado graso, y enfermedades cardiovasculares como hipertensión arterial.¹³¹ Dentro de los efectos adversos psicológicos se incluyen el aumento de los niveles de depresión y ansiedad, baja autoestima, aislamiento social, evasión de acudir a los servicios de atención médica, disminución de actividad física, victimización por el peso corporal y mayor riesgo de presentar trastorno por atracón.¹³¹

Por lo anterior, la detección, evaluación e implementación de estrategias efectivas tanto de prevención como de tratamiento pueden tener un gran impacto en la calidad de vida a largo plazo.¹³¹

Efectos de la obesidad en los niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda.

Dentro de los factores de riesgo de recaída de la LLA, continúa siendo controversial el hecho de considerar a la obesidad como un factor para clasificar al paciente pediátrico con LLA como de alto riesgo. Esto a pesar de que se ha descrito que los cambios en la composición corporal influyen de manera directa en la evolución clínica y pronóstico de los pacientes.²⁷ La malnutrición al momento del diagnóstico y durante más del 50% del tiempo entre el final de la fase de inducción y el inicio de la fase de mantenimiento disminuye la SLE.²⁹ Se ha observado que durante el tratamiento oncológico hay un aumento del peso corporal, siendo más pronunciado en el primer año.^{47,132-134} En diversas cohortes la presencia de obesidad se ha asociado de manera significativa con mayor riesgo de presentar complicaciones, recaída y menor supervivencia global.^{30,135} Sin embargo, el papel de la obesidad como factor pronóstico continúa siendo controversial.⁷⁸

Distintos factores influyen en el incremento del peso durante el tratamiento, entre los cuales el estilo de vida es considerado como el principal responsable.⁴⁷ La disminución de los niveles de actividad física se puede relacionar a un menor interés por parte del niño o adolescente, sobreprotección del cuidador primario, o neuropatía secundaria al tratamiento.⁴⁷ Además, medicamentos como corticosteroides, metotrexato o 6-mercaptopurina pueden tener efecto en los cambios de composición corporal y en la ingesta calórica.⁴⁷

Existe evidencia de que la presencia simultánea de obesidad en el diagnóstico de LLA aumenta el riesgo de hepatotoxicidad y pancreatitis en niños y adolescentes ≥ 10 años.⁵⁰ En otro estudio se demostró que durante el tratamiento previo a la fase de mantenimiento, la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión, hiperglucemia y admisiones hospitalarias por neutropenia febril.⁸⁰ Asimismo, en una revisión sistemática

realizada por Amankwah y colaboradores, se concluyó que un IMC más alto en el momento del diagnóstico se asocia significativamente con una supervivencia global inferior en los pacientes pediátricos con LLA.¹³⁶

Es importante considerar también que la dosificación de medicamentos se basa principalmente en el área de superficie corporal y, por lo tanto, los cambios fisiológicos por consecuencia de la obesidad modifican la farmacocinética.^{135,136} También, los niveles elevados de adiposidad afectan en el volumen de distribución de los fármacos, lo cual puede ocasionar cambios tanto en la concentración máxima como en la biodisponibilidad, impactando de manera directa la eficacia o aumentando la toxicidad de un fármaco.¹³⁵ Además, alteraciones hepáticas, renales o gastrointestinales asociadas con la obesidad pueden alterar aún más la farmacocinética y farmacodinamia.^{128,135}

Justificación

La obesidad en la edad pediátrica es un problema de salud pública que ha ido incrementando en la actualidad a nivel mundial. De acuerdo con los resultados obtenidos en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) en el año 2018, la prevalencia de obesidad y sobrepeso en la población mexicana de 5 a 11 años fue del 35.6% (sobrepeso 17.5% y obesidad 18.1%) mientras que en la población 11 a 19 años fue de 38.4% (sobrepeso 23.8% y obesidad 14.6%).¹³⁷ Por otro lado, el papel de la obesidad en la LLA se ha estudiado en los últimos años y se estima que actualmente hay una prevalencia del 14% al momento del diagnóstico.

A pesar de que el papel de la obesidad como factor pronóstico en niños y adolescentes con LLA aún es controversial, existe evidencia científica que ha demostrado que los cambios

fisiológicos ocasionados por el aumento de grasa corporal afectan de manera directa la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos incrementando el riesgo de presentar complicaciones como hepatotoxicidad, pancreatitis, hipertensión, hiperglucemia, dislipidemia, entre otras. Además, la probabilidad de recaída es mayor, disminuye la supervivencia global y aumenta el riesgo de presentar obesidad en edad adulta.³¹ Considerando lo anterior, la obesidad es un factor de riesgo modificable que requiere de intervenciones terapéuticas y de estilo de vida por un equipo multidisciplinario desde el diagnóstico del paciente pediátrico y a lo largo del tratamiento oncológico, ya que puede mejorar de manera significativa su eficacia y la supervivencia global, así como disminuir el riesgo de recaída y las complicaciones relacionadas con la obesidad y la LLA. En esto se manifiesta la importancia del presente protocolo de investigación, buscando no solamente la ampliación del conocimiento, sino la implementación de una evaluación nutricional temprana, que permita la elaboración e implementación de intervenciones nutricionales y terapéuticas centradas en mejorar la calidad de vida a corto, mediano y largo plazo en niños y adolescentes con diagnóstico de LLA y obesidad.

Planteamiento del problema

La LLA es el tipo de cáncer más común en pediatría y conforma alrededor del 25% hasta el 50% de los casos de cáncer en Pediatría. Los avances en el tratamiento de la enfermedad han tenido resultados positivos logrando una SLE en más del 80% de los casos en países de altos ingresos. No obstante, los niños y adolescentes diagnosticados con LLA presentan un mayor riesgo de desarrollar obesidad en algún momento del curso de la enfermedad por factores conductuales, psicológicos, sociales y por el tipo de tratamiento al que son sometidos. A pesar de que el papel de la obesidad como factor pronóstico aún es controversial, existe evidencia científica que ha demostrado que los cambios fisiológicos

ocasionados por el aumento de grasa corporal afectan de manera directa la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos, incrementando el riesgo de presentar complicaciones como hepatotoxicidad, pancreatitis, hipertensión, hiperglucemia, dislipidemia, entre otras. Además, la probabilidad de recaída es mayor, disminuye la supervivencia global y aumenta el riesgo de presentar obesidad en edad adulta.

Por lo anterior, con dicho planteamiento del problema en el que se enmarca el estudio se buscará evaluar el impacto que tiene la obesidad en la evolución clínica y pronóstico de niños y adolescentes con LLA y obesidad.

Objetivo general

Comparar la evolución clínica y pronóstico de niños y adolescentes con LLA y obesidad durante el tratamiento oncológico.

Objetivos específicos

1. Describir el estado nutricional de niños y adolescentes de 1 a 17 años con diagnóstico de LLA por medio del registro del peso, talla e IMC, utilizando los criterios de la OMS para establecer los grupos con y sin obesidad.
2. Comparar si existen diferencias en la evolución clínica de los niños y adolescentes con diagnóstico de LLA con y sin obesidad, con base en el tipo, número de eventos y grado de toxicidad durante el tratamiento oncológico.
3. Comparar si existen diferencias en el pronóstico de los niños y adolescentes con diagnóstico de LLA con y sin obesidad, con base en eventos de recaída y muerte.

Hipótesis

Hipótesis del estudio (alterna)

La evolución clínica y pronóstico de niños y adolescentes con LLA y obesidad durante el tratamiento oncológico no es favorable.

Hipótesis nula

La evolución clínica y pronóstico de niños y adolescentes con LLA sin obesidad durante el tratamiento oncológico es favorable.

La hipótesis nula es rechazada si el valor $p < 0.05$.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se realizará un estudio de casos y controles, el cual será observacional, analítico, retrospectivo y longitudinal. La base de datos se ensamblará por pacientes pediátricos de 1 a 17 años con diagnóstico de LLA realizado de enero de 2010 a diciembre de 2020, y que hayan recibido tratamiento y seguimiento en la UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

Sitio

El estudio es un proyecto de colaboración entre Fundación IMSS, la UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI y la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud (EMCS) de TecSalud del Tecnológico de Monterrey.

La base de datos de los pacientes se obtendrá de aquéllos que hayan sido atendidos en la IMA Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, que es un hospital de tercer nivel de atención médica, que cuenta con un área de hospitalización y consulta externa de especialidades y

subespecialidades de pediatría. Se llevará a cabo específicamente en el Departamento de Oncología el cual es un centro de referencia de neoplasias malignas que brinda métodos de detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes.

El procesamiento de los datos se llevará a cabo en la EMCS de TecSalud del Tecnológico de Monterrey, con apoyo de los investigadores de Fundación IMSS y de la UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

Población

Población objetivo: Niños y adolescentes con LLA.

Población elegible: El grupo de pacientes estará formado por niños y adolescentes de cualquier sexo de 1 a 17 años, nacidos en México, con diagnóstico y tratamiento de LLA bajo cualquier protocolo de tratamiento en la UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, con valoración del estado nutricional con base en peso, talla e IMC para clasificar en uno de dos grupos [con obesidad (considerando los criterios de la OMS) y sin obesidad], en el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2020.

Criterios de inclusión y exclusión de los participantes

Criterios de inclusión:

- Niños y adolescentes de 1 a 17 años nacidos en México.
- Ambos sexos.
- Diagnóstico de LLA entre enero de 202 y diciembre de 2022.
- Que hayan recibido tratamiento oncológico bajo cualquier protocolo.

- Valoración del estado nutricional con base en el peso, talla e IMC para clasificación en uno de dos grupos: 1) con obesidad y 2) sin obesidad, con base en los criterios de la OMS.

Criterios de exclusión:

- Niños y adolescentes con antecedentes personales patológicos de síndrome de Down, asma, enfermedades autoinmunes, enfermedades reumatológicas, o que hayan estado bajo tratamiento con esteroides en los 3 meses previos a su diagnóstico de LLA.
- Niños y adolescentes previamente tratados para LLA.
- Niños y adolescentes que no cuenten con expedientes médicos completos.

Metodología

Se realizará una revisión de expedientes clínicos para conformar la base de datos con casos de niños y adolescentes entre 1 a 17 años que hayan sido diagnosticados con LLA en el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2020. En todos los casos se obtendrá información con respecto a antecedentes demográficos, clínicos, de tratamiento, complicaciones y seguimiento. Se realizará un análisis del seguimiento de 36 meses a partir del diagnóstico de LLA, viendo el comportamiento en la fase de inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento. Con base en la valoración del estado nutricional al momento del diagnóstico oncológico, se estudiarán a los grupos con y sin obesidad en relación con el tipo, número de eventos y grado de toxicidad que haya presentado el niño o adolescente durante el tratamiento oncológico, así como eventos de recaída o muerte.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables del estudio se dividirán como sigue, y según su relación con:

1. Características clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico de la enfermedad y 36 meses posteriores.

a. Relacionados al niño(a)

- i. Edad*
- ii. Sexo*
- iii. Obesidad*

b. Relacionados a la enfermedad

- i. Cuenta leucocitaria al diagnóstico*
- ii. Inmunofenotipo*
- iii. Ploidía*
- iv. Citogenética*
- v. Infiltración extramedular*

c. Relacionados al riesgo metabólico

- i. Glucosa*
- ii. Triglicéridos*
- iii. Colesterol*

d. Relacionadas a evolución clínica y pronóstico

- i. Número de eventos, tipo y grado de toxicidad (Tabla 17)*
 - 1. Toxicidad hematológica
 - 2. Toxicidad gastrointestinal

3. Toxicidad hepática
4. Toxicidad renal
5. Toxicidad cardíaca
6. Toxicidad neurológica

ii. *Eventos de recaída y muerte*

Tabla 17. Tipos y grados de toxicidad a los que se dará seguimiento en los niños y adolescentes con diagnóstico de LLA, de acuerdo con los CTCAE (Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos, por sus siglas en inglés).

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA						
Parámetro / Grado de toxicidad	0	1	2	3	4	5
Hemoglobina (Hgb)	Valor normal para edad y sexo	>10 g/dL — valor normal	8 — 10 g/dL	6.5 — 7.9 g/dL	<6.5 g/dL	Muerte
Leucocitos	$\geq 4,000/\text{mm}^3$	3,000 — 3,999/ mm^3	2,000 — 2,999/ mm^3	1,000 — 1,999/ mm^3	<1,000/ mm^3	Muerte
Neutrófilos	$\geq 2,000/\text{mm}^3$	1,500 — 1,999/ mm^3	1,000 — 1,499/ mm^3	500 — 999/ mm^3	<500/ mm^3	Muerte
Linfocitos	$\geq 2,000/\text{mm}^3$	800 — 1,999/ mm^3	500 — 799/ mm^3	200 — 499/ mm^3	<200/ mm^3	Muerte
Plaquetas	$\geq 150,000/\text{m}^3$	75,000 — 149,999/ mm^3	50,000 — 74,999/ mm^3	25,000 — 49,999/ mm^3	<25,000/ mm^3	Muerte
TOXICIDAD GASTROINTESTINAL						
Parámetro / Grado de toxicidad	0	1	2	3	4	5
Náusea	No	Pérdida de apetito, capaz de comer	Disminución de ingesta oral sin pérdida de peso o deshidratación significativas	Ingesta calórica o de líquidos vía oral inadecuada	Nula ingesta vía oral	Muerte
Vómito	No	1 episodio en 24	2-5 episodios	6-10	>10	Muerte

		horas	en 24 horas	episodios en 24 horas	episodios en 24 horas	
Diarrea	No	Incremento <4 evacuaciones al día del número base	Incremento 4-6 evacuaciones al día del número base; evacuaciones nocturnas y cólico	Incremento 7-9 evacuaciones al día del número base; incontinencia, cólico intenso	Incremento ≥ 10 evacuaciones al día del número base; hematoquecia	Muerte
Constipación	No	Síntomas ocasionales o intermitentes; uso ocasional de laxantes, modificación de la dieta, o enemas	Síntomas persistentes aun con el uso regular de laxantes	Síntomas que interfieren con las actividades de la vida diaria	Consecuencias que ponen en riesgo la vida (obstrucción, megacolon tóxico)	Muerte
Mucositis / Estomatitis - Cavid ad oral - Recto / Ano	No	Eritema de la mucosa; dolor muy leve; tolera dieta normal	Úlceras en parches o pseudo - membranas; puede comer	Úlceras o pseudo - membranas que confluyen; sangrado con trauma menor; no puede comer	Necrosis tisular; sangrado espontáneo significativo; consecuencias que ponen en peligro la vida; requieren soporte enteral o parenteral	Muerte
Íleo (obstrucción funcional del intestino, p. ej. Neuroconstipación)	No	Asintomático; hallazgos solamente en radiografía	Con síntomas; función gastrointestinal alterada	Con síntomas; función gastrointestinal severamente alterada	Consecuencias que ponen en riesgo la vida	Muerte
Colitis infecciosa (p. ej. Clostridium difficile)	No	Asintomático; hallazgos patológicos o radiográficos	Dolor abdominal con moco y/o sangre en la evacuación	Indicación de antibióticos IV o	Consecuencias que ponen en riesgo la vida (perforación, sangrado,	Muerte

					isquemia, necrosis, megacolon tóxico)	
Tiflitis (inflamación cecal)	No	Asintomático; sólo hallazgos patológicos o radiológicos	Dolor abdominal; moco o sangre en las evacuaciones	Dolor abdominal, fiebre, cambio en los hábitos intestinales con íleo; signos peritoneales	Consecuencias que ponen en riesgo la vida (perforación, sangrado, isquemia, necrosis)	Muerte
Pancreatitis	No	Asintomático; elevación de enzimas y/o hallazgos radiológicos	Con síntomas; indicación de tratamiento médico	Con síntomas; indicación de tratamiento de radiología intervencionista o quirúrgico	Consecuencias que ponen en riesgo la vida (choque, hemorragia, sepsis)	Muerte
TOXICIDAD HEPÁTICA						
Parámetro / Grado de toxicidad	0	1	2	3	4	5
Bilirrubina (hiperbilirrubinemia)	No	Elevación ≤ 1.5 veces del límite superior normal	Elevación 1.6 — 3.0 veces del límite superior normal	Elevación 3.1 — 10.0 veces del límite superior normal	Elevación > 10 veces del límite superior normal	---
Transaminasas (elevación de ALT y/o AST)	No	Elevación ≤ 2.5 veces del límite superior normal	Elevación 2.6 — 5.0 veces del límite superior normal	Elevación 5.1 — 20 veces del límite superior normal	Elevación > 20 veces del límite superior normal	---
Fosfatasa alcalina	No	Elevación ≤ 2.5 veces del límite superior normal	Elevación 2.6 — 5.0 veces del límite	Elevación 5.1 — 20 veces del	Elevación > 20 veces del límite	---

			superior normal	límite superior normal	superior normal	
TOXICIDAD RENAL						
Parámetro / Grado de toxicidad	0	1	2	3	4	5
Creatinina	No	Elevación ≤ 1.5 veces del límite superior normal	Elevación 1.6 — 3.0 veces del límite superior normal	Elevación 3.1 — 6 veces del límite superior normal	Elevación > 6 veces del límite superior normal	Muerte
Proteinuria	No	1+ ó 0.15 – 1.0 g/24 hrs	2+ a 3+ ó > 1.0 – 3.5 g/24 hrs	4+ ó > 3.5 g/24 hrs	Síndrome nefrótico	Muerte
TOXICIDAD CARDIACA						
Parámetro / Grado de toxicidad	0	1	2	3	4	5
Disritmia	No	Asintomático, transitorio, no requiere tratamiento	Recurrente o persistente, pero no requiere tratamiento	Con síntomas, sin control con tratamiento médico; requiere tratamiento con marcapasos	Requiere tratamiento por riesgo de la vida (insuficiencia cardiaca congestiva, hipotensión síncope, choque)	Muerte
Función cardiaca	No	Asintomático, FEVI 50 – 60%; fracción de acortamiento 24 – 30%	Asintomático, FEVI 40 – 49%; fracción de acortamiento 15 – 24%	Con síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva que responden al tratamiento ; FEVI 20 –	Insuficiencia cardiaca congestiva refractaria o pobremente controlada; FEVI $< 20\%$;	Muerte

				39% fracción de acortamient o <15%		
Isquemia cardiaca	No	Estenosis arterial asintomática sin isquemia; onda T aplanada inespecífica	Asintomático; onda T y segmento ST con cambios que sugieren isquemia; angina estable	Con síntomas; onda T y segmento ST con cambios que sugieren isquemia angina inestable	Infarto agudo al miocardio	Muerte
Pericardio	No	Derrame asintomático; no requiere tratamiento	Pericarditis, dolor retroesternal, con cambios en el ECG	Derrame sintomático que requiere drenaje	Taponamie nto cardiaco que requiere drenaje urgente	Muerte
TOXICIDAD NEUROLÓGICA						
Parámetro / Grado de toxicidad	0	1	2	3	4	5
Neuropatía sensorial	No	Asintomático; leve parestesia; pérdida de reflejos osteotendinosos profundos	Parestesias moderadas; pérdida sensorial moderada que interfiere con la función	Pérdida sensorial grave que interfiere con las actividades de la vida diaria	Discapacidad	Muerte

Neuropatía motora	No	Asintomático, debilidad sólo a la exploración física	Leve debilidad objetiva, que interfiere con la función	Debilidad objetiva, que interfiere con las actividades de la vida diaria	Parálisis	Muerte
Neurocortical	No	Leve somnolencia y agitación	Moderada somnolencia y agitación	Intensa somnolencia, agitación, alucinaciones, desorientación, confusión	Coma, convulsiones, psicosis tóxica	Muerte
Neurocerebelar	No	Leve incoordinación, disdiadococinesia	Temblor de intención, dismetría, nistagmo, lenguaje confuso	Ataxia locomotora	Necrosis cerebelar	Muerte
Cefalea	No	Leve	Moderada, pero transitoria	Severa; requiere tratamiento	---	---
Visión (borrosa, fosfenos, fotofobia)	No	Con síntomas, no interfiere con la función	Con síntomas, interfiere con la función	Con síntomas, interfiere con las actividades de la vida diaria	Pérdida subtotal sintomática de la visión	Ceguera

Definición operacional de variables

1. Variables dependientes (Tabla 18).

Tabla 18. Variables dependientes del estudio.

Variable	Definición	Categoría	Forma de medición	Unidad de medición
Toxicidad hematológica	Manifestación de ≥ 1 de los siguientes signos de laboratorio: Anemia, leucopenia, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia.	Catagórica Ordinal	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter® con toma de muestra de 150 μ L	Grado 1-5, según los CTCAE
Toxicidad gastrointestinal	Manifestación de ≥ 1 de los siguientes signos clínicos: Náusea, vómito, diarrea, constipación, mucositis oral/anal, íleo, colitis infecciosa, tiflitis, pancreatitis.	Catagórica Ordinal	Interrogatorio dirigido; exploración física	Grado 1-5, según los CTCAE
Toxicidad hepática	Manifestación de ≥ 1 de los siguientes signos de laboratorio: Hiperbilirrubinemia, elevación de transaminasas (ALT, AST) y/o fosfatasa alcalina.	Catagórica Ordinal	Perfil bioquímico realizado en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter®, con toma de muestra de 20 μ L	Grado 1-5, según los CTCAE
Toxicidad renal	Manifestación de ≥ 1 de los siguientes signos de laboratorio: Elevación de creatinina, proteinuria.	Catagórica Ordinal	Química sanguínea y EGO realizados en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter®, con toma de muestra de 20 μ L	Grado 1-5, según los CTCAE
Toxicidad cardíaca	Manifestación de ≥ 1 de los siguientes signos clínicos o de imagen: Disritmia, disminución de FEVI, isquemia, derrame pericárdico.	Catagórica Ordinal	Exploración física, ECG, ecocardiograma.	Grado 1-5, según los CTCAE

Toxicidad neurológica	Manifestación de ≥ 1 de los siguientes signos clínicos: Neuropatía sensorial / motora, neurocortical, neurocerebelar, cefalea, alteraciones de la visión.	Categoría Ordinal	Interrogatorio dirigido; exploración física	Grado 1-5, según los CTCAE
Recaída	<ul style="list-style-type: none"> - A médula ósea: Presencia de blastos en MO de $\geq 25\%$ o EMR $> 0.01\%$ durante el tratamiento oncológico. - A sistema nervioso central: LCR obtenido por punción lumbar y citocentrifugado, con > 5 leucocitos / μL, con presencia de blastos. - Extramedular: Testicular (hallazgos sugestivos por clínica y ultrasonido, corroborados por patología mediante realización de biopsia testicular) u otros sitios (ovario, piel, otros). - Combinada: Recaída a MO y SNC, u otro sitio extramedular (p. ej. testículos). 	Cualitativa Nominal	Revisión del expediente por 36 meses posterior al diagnóstico de LLA.	<ul style="list-style-type: none"> - Aislada (MO, SNC, extramedular) - Combinada
Muerte	Extinción del proceso homeostático y, por ende, el fin de la vida.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Expediente clínico o certificado de defunción.	Presente o ausente.

2. Variables independientes (Tabla 19).

Tabla 19. Variables independientes del estudio.

Variable	Definición	Categoría	Forma de medición	Unidad de medición
Obesidad	<p>Exceso en la masa grasa lo suficientemente importante como para incrementar la morbilidad y/o mortalidad, y alterar el bienestar físico, psicológico, o social.</p> <p>Se utilizarán los criterios de la OMS para realizar la clasificación de obesidad como sigue:</p> <p>1) Para menores de 5 años: Se clasificará como <i>obesidad</i> si el IMC o el peso para la longitud/talla es mayor a 3 DE.</p> <p>2) Para niños y adolescentes de 5 a 19 años: Se clasificará como <i>obesidad</i> si el IMC para la edad es mayor a 2 DE (equivalente al percentil 97, y a un IMC de 30 kg/m² a los 19 años)] (ver Anexo 1).</p>	Cualitativa Nominal Dicotómica	Báscula con estadímetro, estadímetro, cinta métrica.	Sin / con obesidad, según la OMS
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del niño o adolescente hasta la actualidad	Cuantitativa De intervalo	Fecha de nacimiento del expediente	Años
Sexo	Género biológico del niño o adolescente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración física	Masculino / Femenino
Cuenta leucocitaria al diagnóstico	Número absoluto de leucocitos por mm ³ al diagnóstico	Cuantitativa Continua	Biometría hemática	Número por mm ³

Inmunofenotipo	Estudio mediante el cual se asigna el linaje a la población blástica una vez definido el diagnóstico morfológico	Cualitativa Nominal	Citometría de flujo	Pro-B, pre-B temprano, pre-B tardío, B madura, pro-T, pre-T, T cortical, T madura
Ploidía	Alteraciones estructurales numéricas	Cuantitativa Continua	Cariotipo, índice de ADN por citometría de flujo	<ul style="list-style-type: none"> - Hipodiploidía (IADN <0.95 y <46 cromosomas) - Cerca de haploidía (24-31 cromosomas) - Hipodiploidía baja (32—39 cromosomas) - Hipodiploidía alta (40-43 cromosomas) - Diploidía (46 cromosomas) - Pseudodiploidía (46 cromosomas con anormalidades numéricas o estructurales) - Hiperdiploidía baja (47-50 cromosomas) - Hiperdiploidía alta (IADN 1.16-1.6 y 51-68 cromosomas) - Cerca de triploidía (69-81 cromosomas) y cerca de tetraploidía (81-94 cromosomas)
Citogenética molecular	Determinación de rearrreglos genómicos	Cualitativa Nominal	RT-PCR	Anormalidades cromosómicas estructurales
Infiltración extramedular	Enfermedad en sitios extramedulares (SNC, masa mediastinal, testículos)	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración física, examen citológico de LCR, RMN de cerebro, radiografía de tórax, US testicular	Presente / Ausente
Niveles de glucosa	Nivel de glucosa en sangre	Cuantitativa Continua	PBQ24	mg/dL

Niveles de triglicéridos	Nivel de triglicéridos en sangre	Cuantitativa Continua	PBQ24	mg/dL
Niveles de colesterol	Nivel de colesterol en sangre	Cuantitativa Continua	PBQ24	mg/dL
Tensión arterial	Fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias	Cuantitativa Continua	Baumanómetro	mmHg
Parámetros cardíacos	Parámetros estructurales y de funcionamiento hemodinámico del corazón	Cuantitativa Continua	Ecocardiograma	mm, mL, %
Esteatosis hepática	Acumulación excesiva de grasa en forma de triglicéridos a nivel de los hepatocitos	Cualitativa Ordinal	US abdominal	Grados

Tamaño de la muestra

En base al estudio realizado por Withycombe y colaboradores (2009), sabemos que en el grupo de pacientes pediátricos con LLA, la proporción de obesidad es el 23%. Se utilizó la fórmula para el cálculo de tamaño de la muestra de diferencia de proporciones de 2 poblaciones con proporciones a dos colas, como se muestra a continuación:

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 (P_1Q_1 + P_2Q_2)}{(P_1 - P_2)^2}$$

donde:

n = Tamaño de la muestra

Z_{α} = Nivel de significancia del 95% para una prueba de 2 colas ($Z_{\alpha}=1.96$)

Z_{β} = Nivel de significancia del 80% para una prueba de 2 colas ($Z_{\beta}=1.20$)

P_1 = Prevalencia reportada en base al estudio de Withycombe y colaboradores (2009) de obesidad niños y adolescentes con LLA ($P_1 = 0.23$)

P_2 = Prevalencia reportada en base al estudio de Withycombe y colaboradores (2009) de niños y adolescentes con LLA sin obesidad ($P_2 = 0.77$)

Q_1 = Diferencia de 1 - P_1 ($Q_1 = 0.77$)

Q_2 = Diferencia de 1 - P_2 ($Q_2 = 0.23$)

Por lo anterior, para el grupo de estudio con obesidad (casos) se requieren 12 pacientes, y para el grupo de estudio sin obesidad (controles) se requieren 24 pacientes,

buscando tener una relación de 2:1, para evitar la influencia de los sesgos en el resultado de la investigación, con un total de 36 pacientes para el estudio.

Análisis estadístico

Se realizará un análisis univariado de pruebas de tendencia central para conocer las características de la población de estudio, el estado nutricional, los eventos de toxicidad, recaída y muerte presentados durante el tratamiento oncológico; se reportarán los datos en cuadros y se graficarán en la forma conveniente a cada análisis con cajas y bigotes o barras.

Se realizará un análisis multivariado para establecer si existe una relación entre la obesidad y eventos de toxicidad, recaída y muerte de la población en estudio; si la variable de respuesta es cuantitativa se realizará regresión lineal multivariante, si la variable es cualitativa se realizará un análisis de regresión logística multivariante.

Para realizar correlaciones, si las variables siguen la distribución normal, para las variables numéricas se calcularán los coeficientes de correlación de Pearson y/o regresión lineal. Si una variable es de tipo cuantitativo y la otra es cualitativa, se utilizará test de la t de Student cuando la variable cualitativa tenga 2 niveles, y el ANOVA cuando la variable cualitativa tenga 3 niveles o más. En el caso de que las variables no sigan la distribución normal y si las variables a relacionar son ambas numéricas, se aplicará la prueba de correlación de Spearman; si una variable es cuantitativa y la otra cualitativa se aplicará test de la U de Mann-Whitney cuando la variable cualitativa tenga 2 niveles, y test de Kruskal-Wallis si la medición cualitativa está formada por 3 niveles o más. Si ambas variables son

de tipo cualitativo, no es necesario indicar la comprobación de normalidad; en este caso se utilizará el test de la χ^2 (en tablas $r \times s$) o el test de Fisher (en tablas 2×2). En tablas 2×2 se indicará además el cálculo del riesgo relativo. La supervivencia se analizó mediante curvas de Kaplan-Meier comparando grupos mediante la prueba de log-rank.

Se considerará como significativa una $p \leq 0,05$, y los datos serán analizados con los paquetes estadísticos SPSS y Graphpad.

Proceso de escritura y publicación del artículo

El presente trabajo se encuentra en curso, para su posterior escritura y publicación.

12. Conclusiones

Cáncer en niños y adolescentes: Educación sobre cáncer en Pediatría y desarrollo de biomarcadores de toxicidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y obesidad.

12. Conclusiones

En los últimos años se ha descrito una gran cantidad de factores que pueden influir en realizar un diagnóstico oportuno de cáncer en Pediatría; sin embargo, se requiere aun el fortalecimiento de las acciones preventivas y de diagnóstico temprano de cáncer en niños y adolescentes, así como de campañas públicas de educación a padres y cuidadores sobre signos y síntomas de cáncer que pueden detectar en sus hijos, buscando siempre disminuir el retraso en la búsqueda de atención especializada y, por lo tanto, de un diagnóstico definitivo y oportuno, un mejor pronóstico y menor número de complicaciones. En el futuro, el uso de herramientas como aplicaciones en el celular que ayuden en la educación de un mayor número de padres y cuidadores contribuirá a fortalecer el conocimiento. Además, impulsar la generación de iniciativas de leyes relacionadas a la educación de la población y el diagnóstico oportuno del cáncer en niños y adolescentes será de suma importancia.

Por otro lado, a pesar de que los Hematólogos y Oncólogos Pediatras en México reconocen la importancia de la obesidad en niños y adolescentes con LLA en la práctica clínica, continúa siendo un área de oportunidad el realizar un abordaje adecuado e individualizado del estado nutricional de este grupo de población durante su tratamiento oncológico y posteriormente. Existe además la necesidad de afrontar este reto tanto por el grupo multidisciplinario de subespecialistas como por los padres, buscando generar acciones como el diseño de guías clínicas sobre evaluación y seguimiento nutricional en niños con cáncer, un mejor entrenamiento nutricional de los subespecialistas durante su

formación oncológica, así como generar estrategias educativas e innovadoras en las que participen tanto el equipo multidisciplinario como los padres.

Finalmente, será de suma importancia comprobar o descartar si los niños y adolescentes con LLA y obesidad de un centro de referencia de México tienen una mayor cuantificación de marcadores de respuesta inflamatoria, y si esto se relaciona con un mayor número de eventos y grado de toxicidad durante el tratamiento. Además, lograr determinar el impacto de la obesidad en la evolución clínica y pronóstico de niños y adolescentes de 1 a 17 años con diagnóstico de LLA en otro centro de referencia puede contribuir para realizar una intervención nutricional temprana y oportuna en este grupo de población.

13. Perspectivas a futuro

Cáncer en niños y adolescentes: Educación sobre cáncer en Pediatría y desarrollo de biomarcadores de toxicidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y obesidad.

13. Perspectivas a futuro

En cuanto a las perspectivas a futuro sobre la presente tesis, se tiene lo siguiente:

1. Culminar los proyectos y las publicaciones en curso.
2. Ponencias en congresos nacionales e internacionales.
3. Extender los proyectos a otras regiones de México.
4. Actualización de guías actualizadas y/o desarrollo de aplicación de celular para padres y cuidadores enfocadas en la detección oportuna de cáncer infantil.
5. Desarrollo de guías y/o aplicación de celular para la evaluación y seguimiento nutricional en niños y adolescentes con LLA y obesidad.
6. Creación de políticas públicas para que la atención integral del niño y adolescente con LLA incluya el seguimiento nutricional.
7. Oportunidad de medicina personalizada en base a los hallazgos de biomarcadores de toxicidad en pacientes pediátricos con LLA y obesidad.

14. Bibliografía

Cáncer en niños y adolescentes: Educación sobre cáncer en Pediatría y desarrollo de biomarcadores de toxicidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y obesidad.

14. Bibliografía

1. Childhood cancer. World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>. Published 2021. Accessed May 16, 2022.
2. INEGI. Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido. 2018. <https://www.inegi.org.mx/sistemas/olap/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>. Accessed April 15, 2020.
3. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia. Programa de Cáncer en la Infancia y la Adolescencia. <https://www.gob.mx/salud/censia/acciones-y-programas/programa-cancer-en-la-infancia-y-la-adolescencia>. Published 2019. Accessed May 16, 2022.
4. Rivera-Luna R, Zapata-Tarres M, Shalkow-Klincovstein J, et al. The burden of childhood cancer in Mexico: Implications for low- and middle-income countries. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(6):1-7. doi:10.1002/pbc.26366
5. Dang-Tan T, Franco EL. Diagnosis delays in childhood cancer: A review. *Cancer*. 2007;110(4):703-713. doi:10.1002/cncr.22849
6. Gramatges MM, O'Brien MM, Rabin KR. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Blaney SM, Adamson PC, Helman LJ, eds. *Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology*. Eighth edi. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021:419-453.
7. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*.

Cáncer en niños y adolescentes: Educación sobre cáncer en Pediatría y desarrollo de biomarcadores de toxicidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y obesidad.

2020;105(11):2524-2539. doi:10.3324/haematol.2020.247031

8. Jiménez-Hernández E, Jaimes-Reyes EZ, Arellano-Galindo J, et al. Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Dana-Farber Cancer Institute 00-01. *Biomed Res Int.* 2015;2015:9. doi:<https://doi.org/10.1155/2015/576950>.
9. Jaime-Pérez JC, López-Razo ON, García-Arellano G, et al. Results of Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in a Low-middle Income Country: 10 Year Experience in Northeast Mexico. *Arch Med Res.* 2016;47(8):668-676. doi:10.1016/j.arcmed.2017.01.004
10. Muñoz-Aguirre P, Zapata-Tarrés M, Espinosa-Tamez P, Sánchez-Blas H, Brochier M, Lamadrid-Figueroa H. Childhood acute lymphoblastic leukemia in Mexico: mortality trend analysis, 1998-2018. *Salud Publica Mex.* 2022;64(1):26-34. doi:10.21149/13210
11. WHO. *Ambition and Action in Nutrition.*; 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255485/9789241512435-eng.pdf?ua=1>.
12. Shamah LT, Cuevas NL, Romero MM, et al. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19. Resultados Nacionales.*; 2020. <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/informes.php>.
13. Consultation WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Heal Organ - Tech Rep Ser.* 2000;894.

14. 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. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(6):978-985. doi:10.1093/ajcn/75.6.978
15. Pietrobelli A, Faith MS, Allison DB, Gallagher D, Chiumello G, Heymsfield SB. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: A validation study. *J Pediatr.* 1998;132(2):204-210. doi:10.1016/S0022-3476(98)70433-0
16. Hammer LD, Kraemer HC, Wilson DM, Ritter PL, Dornbusch SL. Standardized percentile curves of body mass index for children and adolescents. *American Journal of Disease of Child.* 1991;145:259-263.
17. Defining Childhood Obesity. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html>. Published 2016. Accessed January 1, 2021.
18. Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DJ, Scherer PE. Obesity and cancer - Mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(8):455-465. doi:10.1038/nrendo.2014.94
19. White M, Davies P, Murphy A. Validation of percent body fat indicators in pediatric oncology nutrition assessment. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30(2):124-129. doi:10.1097/MPH.0b013e31815cc3eb

20. Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM. Evaluation of muscle protein mass in children with solid tumors by muscle thickness measurement with ultrasonography, as compared with anthropometric methods and visceral protein concentrations. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52(6):402-406. doi:10.1038/sj.ejcn.1600574
21. Viani K, Trehan A, Manzoli B, Schoeman J. Assessment of nutritional status in children with cancer: A narrative review. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(S3):1-9. doi:10.1002/pbc.28211
22. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Body fat percentages measured by dual-energy x-ray absorptiometry corresponding to recently recommended body mass index cutoffs for overweight and obesity in children and adolescents aged 3-18 y. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(6):1416-1421. doi:10.1093/ajcn/76.6.1416
23. Karlage RE, Wilson CL, Zhang N, et al. Validity of anthropometric measurements for characterizing obesity among adult survivors of childhood cancer: A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer.* 2015;121(12):2036-2043. doi:10.1002/cncr.29300
24. Daniels SR, Khoury PR, Morrison JA. The utility of body mass index as a measure of body fatness in children and adolescents: Differences by race and gender. *Pediatrics.* 1997;99(6):804-807. doi:10.1542/peds.99.6.804
25. Weber DR, Moore RH, Leonard MB, Zemel BS. Fat and lean BMI reference curves in children and adolescents and their utility in identifying excess adiposity compared with BMI and percentage body fat. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(1):49-56.

doi:10.3945/ajcn.112.053611

26. Warner JT, Evans WD, Webb DKH, Gregory JW. Body composition of long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol.* 2002;38(3):165-172. doi:10.1002/mpo.1304
27. Blaney SM, Adamson PC, Helman LJ, eds. *Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology.* Eighth ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021.
28. Rivera GK, Ribeiro RC. Improving treatment of children with acute lymphoblastic leukemia in developing countries through technology sharing, collaboration and partnerships. *Expert Rev Hematol.* 2014;7(5):649-657. doi:10.1586/17474086.2014.949233
29. Orgel E, Sposto R, Malvar J, et al. Impact on survival and toxicity by duration of weight extremes during treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2014;32(13):1331-1337. doi:10.1200/JCO.2013.52.6962
30. Co-Reyes E, Li R, Huh W, Chandra J. Malnutrition and obesity in pediatric oncology patients: Causes, consequences, and interventions. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(7):1160-1167. doi:10.1002/pbc.24272
31. Withycombe J, Post-White J, Meza J, et al. Weight Patterns in Children With Higher Risk ALL: A Report From the Children's Oncology Group (COG) for CCG 1961. *Pediatr Blood Cancerlood cancer.* 2009;53:1249-1254. doi:10.1002/pbc.22237

32. Orgel E, Mueske NM, Sposto R, Gilsanz V, Freyer DR, Mittelman SD. Limitations of body mass index to assess body composition due to sarcopenic obesity during leukemia therapy. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(1):138-145. doi:10.3109/10428194.2015.1136741
33. Eisenkölbl J, Kartasurya M, Widhalm K. *Original Communication Underestimation of Percentage Fat Mass Measured by Bioelectrical Impedance Analysis Compared to Dual Energy X-Ray Absorptiometry Method in Obese Children*. www.nature.com/ejcn.
34. Loftin M, Nichols J, Going S, et al. Comparison of the validity of anthropometric and bioelectric impedance equations to assess body composition in adolescent girls. *Int J Body Compos Res*. 2007;5(1):1-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18163160><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2157570>.
35. Rodríguez G, Moreno LA, Blay MG, et al. Body fat measurement in adolescents: Comparison of skinfold thickness equations with dual-energy X-ray absorptiometry. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59(10):1158-1166. doi:10.1038/sj.ejcn.1602226
36. Brambilla P, Bedogni G, Heo M, Pietrobelli A. Waist circumference-to-height ratio predicts adiposity better than body mass index in children and adolescents. *Int J Obes*. 2013;37(7):943-946. doi:10.1038/ijo.2013.32
37. Wosje KS, Knipstein BL, Kalkwarf HJ. Measurement Error of DXA: Interpretation of Fat and Lean Mass Changes in Obese and Non-Obese Children. *J Clin Densitom*.

2006;9(3):335-340. doi:10.1016/j.jocd.2006.03.016

38. Cordero-MacIntyre ZR, Peters W, Libanati CR, et al. Reproducibility of DXA in obese women. *J Clin Densitom.* 2002;5(1):35-44. doi:10.1385/JCD:5:1:035
39. Aasen G, Fagertun H, Halse J. Body composition analysis by dual X-ray absorptiometry: In vivo and in vitro comparison of three different fan-beam instruments. *Scand J Clin Lab Invest.* 2006;66(8):659-666. doi:10.1080/00365510600898214
40. Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy X-ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One.* 2009;4(9):2-9. doi:10.1371/journal.pone.0007038
41. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2003;21(7):1359-1365. doi:10.1200/JCO.2003.06.131
42. Leukemias Trends in Age-Adjusted Incidence Rates, 1999-2018. National Childhood Cancer Registry. https://nccrexplorer.ccdi.cancer.gov/application.html?site=100&data_type=1&graph_type=2&compareBy=race&chk_race_6=6&sex=1&age_range=1&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&advopt_display=2. Published 2018. Accessed May 11, 2022.
43. Rivera-Luna R, Velasco-Hidalgo L, Zapata-Tarrés M, Cárdenas-Cardos R, Aguilar-

- Ortiz MR. Current outlook of childhood cancer epidemiology in a middle-income country under a public health insurance program. *Pediatr Hematol Oncol.* 2017;34(1):43-50. doi:10.1080/08880018.2016.1276236
44. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;311(8):806-814. doi:10.1001/jama.2014.732
45. HEALTH SITUATION: Mexico. World Health Organization (WHO). [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-children-and-adolescents-bmi-2-standard-deviations-above-the-median-\(crude-estimate\)-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-children-and-adolescents-bmi-2-standard-deviations-above-the-median-(crude-estimate)-(-)). Published 2017. Accessed May 11, 2022.
46. Esbenshade AJ, Simmons JH, Koyama T, Koehler E, Whitlock JA, Friendman DL. Body Mass Index and Blood Pressure Changes Over the Course of Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56(3):372-378. doi:10.1002/pbc.22782
47. Iughetti L, Bruzzi P, Predieri B, Paolucci P. Obesity in patients with acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Ital J Pediatr.* 2012;38(1):4. doi:10.1186/1824-7288-38-4
48. Zhang FF, Rodday AM, Kelly MJ, et al. Predictors of Being Overweight or Obese in Survivors of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(7):1263-1269. doi:10.1002/pbc.24960

49. Love E, Schneiderman JE, Stephens D, et al. A Cross-Sectional Study of Overweight in Pediatric Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(7):1204-1209. doi:10.1002/pbc.23010
50. Denton CC, Rawlins YA, Oberley MJ, Bhojwani D, Orgel E. Predictors of hepatotoxicity and pancreatitis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated according to contemporary regimens. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(3):1-9. doi:10.1002/pbc.26891
51. Abdelkhalek ER, Sherief LM, Kamal NM, Soliman RM. Factors Associated with Delayed Cancer Diagnosis in Egyptian Children. *Clin Med Insights Pediatr*. 2014;8:CMPed.S16413. doi:10.4137/cmped.s16413
52. Berhane A, Hailu T, Mulugeta A. Determinants of delayed diagnosis among pediatric cancer patients from ayder comprehensive specialized hospital, Mekelle, northern ethiopia. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):1-8. doi:10.1186/s12887-019-1848-1
53. Vasquez L, Oscanoa M, Tello M, Tapia E, Maza I, Geronimo J. Factors associated with the latency to diagnosis of childhood cancer in Peru. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(11):1959-1965. doi:10.1002/pbc.26134
54. Pan American Health Organization. *Early Diagnosis of Childhood Cancer Early Diagnosis of Childhood Cancer*.; 2015.
55. Pritchard-Jones K, Pieters R, Reaman GH, et al. Sustaining innovation and improvement in the treatment of childhood cancer: Lessons from high-income

countries. *Lancet Oncol.* 2013;14(3). doi:10.1016/S1470-2045(13)70010-X

56. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia. *Comportamiento Epidemiológico Del Cáncer En Menores de 18 Años. México 2008-2014.*; 2016. http://censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/cancer/20160601_Boletin-2014_SEDP12sep16_4.pdf.
57. Secretaría de Salud. *Cáncer En La Infancia y Adolescencia. 2013-2018.*; 2018.
58. Varela-ruiz M, Díaz-bravo L, García-durán R. Descripción y usos del método Delphi en investigaciones del área de la salud. *Investig en Educ Médica.* 2012;1(2):90-95.
59. Fajardo-Gutiérrez A, Sandoval-Mex AM, Mejía-Aranguré JM, Rendón-Macías ME, Martínez-García MDC. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. *Med Pediatr Oncol.* 2002;39(1):25-31. doi:10.1002/mpo.10100
60. Vega-Vega L. Cáncer en la infancia y adolescencia. *Gac Mex Oncol.* 2018;17(1):1-2. doi:10.24875/j.gamo.M18000134
61. Demirbağ BC, Kürtüncü M, Güven H. Knowledge of Turkish mothers with children in the 0-13 age group about cancer symptoms. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2013;14(2):1031-1035. doi:10.7314/APJCP.2013.14.2.1031
62. Charalabopoulos K, Makris G, Charalabopoulos A, Golias C, Athanasiou K. Public knowledge, beliefs and practices in Greece about cancer etiology and prevention. *East Mediterr Heal J.* 2011;17(05):392-397. doi:10.26719/2011.17.5.392

63. Pérez-Cuevas R, Doubova S V., Flores-Hernández S, Muñoz-Hernández O. Utilization of healthcare services among children members of Medical Insurance for a New Generation. *Salud Publica Mex.* 2012;54(SUPPL.1). doi:10.1590/s0036-36342012000700005
64. Gray WN, Szulczewski LJ, Regan SMP, Williams JA, Pai ALH. Cultural Influences in Pediatric Cancer: From Diagnosis to Cure/End of Life. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2014;31(5):252-271. doi:10.1177/1043454214529022
65. Teodorescu, Chiribucă. When the Future is Not Bright: Social and Political Stakes in Discussing Childhood Cancer in Romanian Media. *Children.* 2019;6(11):126. doi:10.3390/children6110126
66. Rivera-Luna R, Shalkow-Klincovstein J, Velasco-Hidalgo L, et al. Descriptive Epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. *BMC Cancer.* 2014;14(1):1-8. doi:10.1186/1471-2407-14-790
67. Chang JS. Parental smoking and childhood leukemia. *Methods Mol Biol.* 2009;472:103-137.
68. Chunxia D, Meifang W, Jianhua Z, et al. Tobacco smoke exposure and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia: A meta-Analysis. *Med (United States).* 2019;98(28). doi:10.1097/MD.00000000000016454
69. Amitay EL, Keinan-Boker L. Breastfeeding and childhood leukemia incidence: A meta-analysis and systematic review. *JAMA Pediatr.* 2015;169(6):1-9.

doi:10.1001/jamapediatrics.2015.1025

70. Massoud MN, Hassab HM, Ali AM, Mohamed DN. The Impact of Breastfeeding on the Childhood Acute Leukemia Risk Among Children Attending Alexandria University Children's Hospital. *Blood*. 2015;126(23):3733. doi:<https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.3733.3733>
71. Miranda Lora AL, Zapata Tarrés MM, Dorantes Acosta EM, et al. Estímulo iatrotópico y tiempo al diagnóstico en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2011;68:419-424.
72. Fragkandrea I, Nixon JA, Panagopoulou P. Signs and Symptoms of Childhood Cancer: A Guide for Early Recognition. *Am Fam Physician*. 2013;88(3):185-192.
73. Clarke RT, Jones CHD, Mitchell CD, Thompson MJ. "Shouting from the roof tops": A qualitative study of how children with leukaemia are diagnosed in primary care. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004640. doi:10.1136/bmjopen-2013-004640
74. Youlden DR, Frazier AL, Gupta S, et al. Stage at diagnosis for childhood solid cancers in Australia: A population-based study. *Cancer Epidemiol*. 2019;59:208-214. doi:10.1016/j.canep.2019.02.013
75. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):719-731. doi:10.1016/S1470-2045(17)30186-9
76. Di Cesare M, Sorić M, Bovet P, et al. The epidemiological burden of obesity in

- childhood: A worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Med.* 2019;17(1):1-20. doi:10.1186/s12916-019-1449-8
77. Foster KL, Kern KD, Chambers TM, et al. Weight trends in a multiethnic cohort of pediatric acute lymphoblastic leukemia survivors: A longitudinal analysis. *PLoS One.* 2019;14(5):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0217932
78. Eissa HM, Zhou Y, Panetta JC, et al. The effect of body mass index at diagnosis on clinical outcome in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J.* 2017;7(2):e531-7. doi:10.1038/bcj.2017.11
79. Butturini AM, Dorey FJ, Lange BJ, et al. Obesity and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):2063-2069. doi:10.1200/JCO.2006.07.7792
80. Meenan CK, Kelly JA, Wang L, Ritchey AK, Maurer SH. Obesity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia increases the risk of adverse events during pre-maintenance chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(2):1-7. doi:10.1002/pbc.27515
81. Nottage KA, Ness KK, Li C, Srivastava D, Robison LL, Hudson MM. Metabolic syndrome and cardiovascular risk among long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia - From the St. Jude Lifetime Cohort. *Br J Haematol.* 2014;165(3):364-374. doi:10.1111/bjh.12754
82. Marriott CJC, Beaumont LF, Farncombe TH, et al. Body composition in long-term

survivors of acute lymphoblastic leukemia diagnosed in childhood and adolescence: A focus on sarcopenic obesity. *Cancer*. 2018;124(6):1225-1231. doi:10.1002/cncr.31191

83. Rogers PC, Melnick SJ, Ladas EJ, Halton J, Baillargeon J, Sacks N. Children's Oncology Group (COG) Nutrition Committee. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:447-450. doi:10.1002/pbc.21414.
84. Ladas EJ, Mosby TT, Murphy AJ, Cohen J, Barr R, Rogers P. Meeting Report: Development of an International Committee on Nutrition & Health for Children With Cancer, International Society of Pediatric Oncology (SIOP). *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58:1008-1009. doi:10.1002/pbc.24107.
85. Vrooman LM, Silverman LB. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Prognostic Factors and Clinical Advances. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11(5):385-394. doi:10.1007/s11899-016-0337-y
86. Rabin KR, Gramatges MM, Margolin JF, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th editio. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016:463-497.
87. Curado MP, Pontes T, Guerra-Yi ME, De Camargo Cancela M. Leukemia mortality trends among children, adolescents, and young adults in Latin America. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal*. 2011;29(2):96-102. doi:10.1590/S1020-49892011000200004

88. Martín-Trejo JA, Núñez-Enríquez JC, Fajardo-Gutiérrez A, et al. Early mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in a developing country: the role of malnutrition at diagnosis. A multicenter cohort MIGICCL study. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(4):898-908. doi:10.1080/10428194.2016.1219904

89. INEGI, Pública IN de S. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. Presentación de Resultados.*; 2018. https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf.

90. INEGI. Encuesta Intercensal 2015. Derechohabiencia. <https://www.inegi.org.mx/temas/derechohabiencia/>. Published 2015.

91. Folta S, Chang W, Hill R, et al. Parent and Health Care Provider Perceptions for Development of a Web-Based Weight Management Program for Survivors of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Mixed Methods Study. *JMIR Cancer*. 2017;3(1):e2. doi:10.2196/cancer.6680

92. ENSANUT. Informe final de resultados medio camino. *Encuesta Nac Salud y Nutr Medio Camino 2016*. 2016;2016(Ensanut):47-50.

93. Stat bite: Estimated new leukemia cases in 2008. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(8):531. doi:10.1093/jnci/djn111

94. Herrera-Silva JC, Treviño-Moore A, Medina-Rosales H. Asociación entre marcadores de inflamación sistémica de bajo grado e índice de masa corporal en

niños con cáncer en quimioterapia. *Boletín Médico del Hosp Infant México (Ed española)*. 2008;65(3):167-178.

95. Fidler I. Angiogenesis and cancer metastasis. *Cancer J*. 2000;6 Suppl 2:S134-41.
96. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes*. 1998;22(12):1145-1158. doi:10.1038/sj.ijo.0800770
97. Visser M, Mcquillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-Reactive Protein Levels. 1999;282(22):2131-2135. doi:10.1001/jama.282.22.2131
98. Visser M, Bouter L, Mcquillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children: Impact of physical fitness. *Pediatrics*. 2001;107(1):E13.
99. Desideri G, De Simone M, Iughetti L, et al. Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3145-3152. doi:10.1210/jc.2004-1741
100. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796-1808. doi:10.1172/JCI200319246
101. Dietz WH. Health Consequences of Obesity in Youth: Childhood Predictors of Adult Disease. *Pediatrics*. 1998;101(3 Pt 2.):518-525. doi:https://doi.org/10.1542/peds.101.S2.518
102. Waki H, Tontonoz P. Endocrine functions of adipose tissue. *Annu Rev Pathol*.

2007;2:31-56. doi:10.1146/annurev.pathol.2.010506.091859

103. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425-432. doi:10.1038/372425a0
104. Cunningham MJ, Clifton DK, Steiner RA. Leptin's actions on the reproductive axis: Perspectives and mechanisms. *Biol Reprod*. 1999;60(2):216-222. doi:10.1095/biolreprod60.2.216
105. Lord G. Role of leptin in immunology. *Nutr Rev*. 2002;60(10 I):35-38. doi:10.1301/002966402320634913
106. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte - At the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology*. 2003;144(9):3765-3773. doi:10.1210/en.2003-0580
107. Wisse BE. The inflammatory syndrome: The role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(11):2792-2800. doi:10.1097/01.ASN.0000141966.69934.21
108. Crichton MB, Nichols JE, Zhao Y, Bulun SE, Simpson ER. Expression of transcripts of interleukin-6 and related cytokines by human breast tumors, breast cancer cells, and adipose stromal cells. *Mol Cell Endocrinol*. 1996;118(1-2):215-220. doi:10.1016/0303-7207(96)03761-6
109. Morgenstern DA, Anderson J. Inflammation: what role in pediatric cancer? *Pediatr*

Blood Cancer. 2012;58(5):659-664. doi:<https://doi.org/10.1002/pbc.24008>

110. Giordano P, Molinari AC, Del Vecchio GC, et al. Prospective study of hemostatic alterations in children with acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol*. 2010;85(5):325-330. doi:10.1002/ajh.21665
111. Leite JSM, Cruzat VF, Krause M, Homem de Bittencourt PI. Physiological regulation of the heat shock response by glutamine: implications for chronic low-grade inflammatory diseases in age-related conditions. *Nutrire*. 2016;41(1):1-34. doi:10.1186/s41110-016-0021-y
112. Vorwerk P, Wex H, Hohmann B, Mohnike K, Schmidt U, Mittler U. Expression of components of the IGF signalling system in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *J Clin Pathol - Mol Pathol*. 2002;55(1):40-45. doi:10.1136/mp.55.1.40
113. El-Baz HA, Mosa TE, Elabd EM, et al. Serum adiponectin and resistin levels in de novo and relapsed acute lymphoblastic leukemia children patients. *Iran J Public Health*. 2013;42(5):504-510.
114. Moschovi M, Trimis G, Vounatsou M, et al. Serial plasma concentrations of adiponectin, leptin, and resistin during therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32(1):e8-e13. doi:10.1097/MPH.0b013e3181b8a50c
115. Fayh APT, Gomes C de C, Schroeder HT, Muller CH de L, Lemos TM de AM, Krause M. Induction chemotherapy reduces extracellular heat shock protein 72

- levels, inflammation, lipoperoxidation and changes insulin sensitivity in children and adolescents newly diagnosed with acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget*. 2018;9(47):28784-28795. doi:10.18632/oncotarget.25609
116. Lobato-Mendizábal E, López-Martínez B, Ruiz-Argüelles GJ. A critical review of the prognostic value of the nutritional status at diagnosis in the outcome of therapy of children with acute lymphoblastic leukemia. *Rev Invest Clin*. 2003;55(1):31-35.
117. Hijjiya N, Panetta JC, Zhou Y, et al. Body mass index does not influence pharmacokinetics or outcome of treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006;108(13):3997-4002. doi:10.1182/blood-2006-05-024414
118. Rogers PC, Meacham LR, Oeffinger KC, Henry DW, Lange BJ. Obesity in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45(7):881-891. doi:10.1002/pbc.20451
119. Lange BJ, Gerbing RB, Feusner J, Skolnik J, Smith FO, Alonzo TA. Mortality in overweight and underweight children with acute myeloid leukemia. *J Am Med Assoc*. 2005;293(2):203-211. doi:10.1001/jama.293.2.203
120. Thompson PA, Rosner GL, Matthay KK, et al. Impact of body composition on pharmacokinetics of doxorubicin in children: A Glaser Pediatric Research Network study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;64(2):243-251. doi:10.1007/s00280-008-0854-z
121. Larson RA. Williams Hematology. In: 10th. McGraw Hill.
122. Keating AK, Knight-Perry J, Maloney K, et al. Current Diagnosis & Treatment:

- Pediatrics. In: Hay Jr WW, Levin MJ, Abzug MJ, Bunik M, eds. 25th ed. McGraw Hill.
123. Pui CH, Robison LL, Thomas Look A. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008;371:1030-1043. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60457-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60457-2)
 124. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review.pdf. *Env Heal Perspect*. 2007;115(1):138-145.
 125. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int*. 2018;60(1):4-12. doi:10.1111/ped.13457
 126. Baljevic M, Jabbour E, O'Brien S, Kantarjan HM. The MD Anderson Manual of Medical Oncology. In: 3rd ed. McGraw Hill.
 127. Hoelzer D. Harrison's Principles of Internal Medicine. In: McGraw Hill; 2018.
 128. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J*. 2017;7(6):e577. doi:10.1038/bcj.2017.53
 129. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq>. Published 2021.
 130. World Health Organization, ed. *WHO Child Growth Standards. Length/Height-for-Age, Weight-for-Age, Weight-for-Length, Weight-for-Height and Body Mass Index-for-Age. Methods and Development.*; 2006.

131. Gallagher D. A Guide to Methods for Assessing Childhood Obesity. National Collaborative on Childhood Obesity Research. <https://www.nccor.org/tools-assessingobesity>. Published 2020.
132. Jaime-Pérez JC, González-Llano O, Herrera Garza JL, Gutiérrez-Aguirre H, Vázquez-Garza E, Gómez-Almaguer D. Assessment of Nutritional Status in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia in Northern Mexico: A 5-Year Experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:506-508.
133. Chow EJ, Pihoker C, Hunt K, Wilkinson K, Friedman DL. Obesity and hypertension among children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2007;110(10):2313-2320. doi:10.1002/cncr.23050
134. Orgel E, Tucci J, Alhushki W, et al. Obesity is associated with residual leukemia following induction therapy for childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014;124(26):3932-3938. doi:10.1182/blood-2014-08-595389
135. Orgel E, Sea JL, Mittelman SD. Mechanisms by which obesity impacts survival from acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Cancer Inst - Monogr*. 2019;2019(54):152-156. doi:10.1093/jncimonographs/lgz020
136. Amankwah EK, Saenz AM, Hale GA, Brown PA. Association between body mass index at diagnosis and pediatric leukemia mortality and relapse: A systematic review and meta-Analysis. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(5):1140-1148. doi:10.3109/10428194.2015.1076815

137. Secretaría de Salud, Pública IN de S, Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Informe de Resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición - 2018. <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/informes.php>. Accessed April 4, 2022.

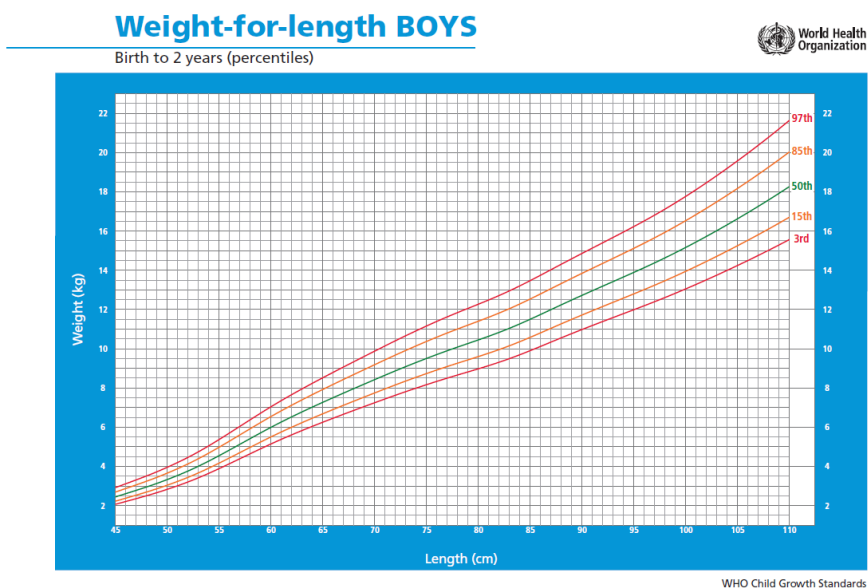
15. Anexos

Cáncer en niños y adolescentes: Educación sobre cáncer en Pediatría y desarrollo de biomarcadores de toxicidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y obesidad.

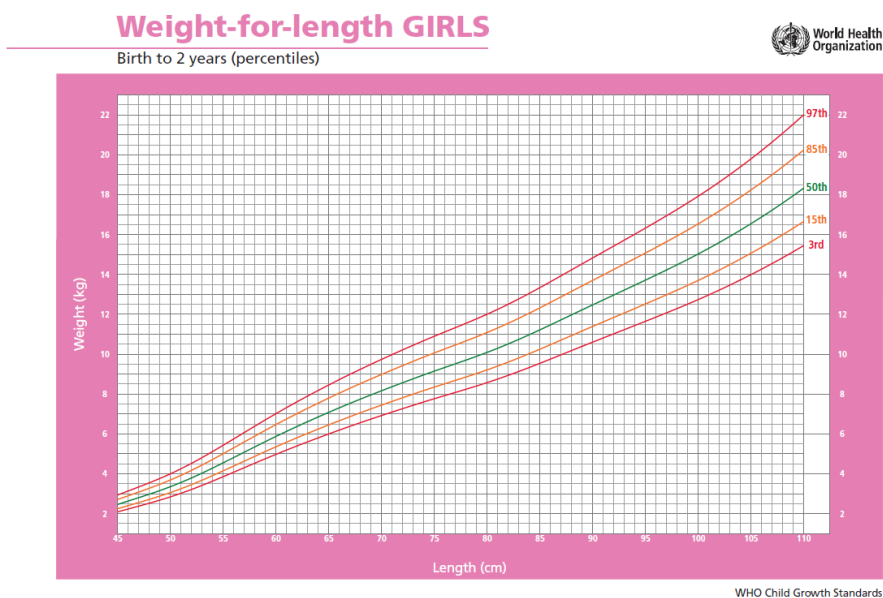
15. Anexos

Anexo 1: Gráficas de referencia de la OMS para clasificación de obesidad⁸⁵

Gráfica 1: Percentiles para peso para la longitud en niños del nacimiento a 2 años.

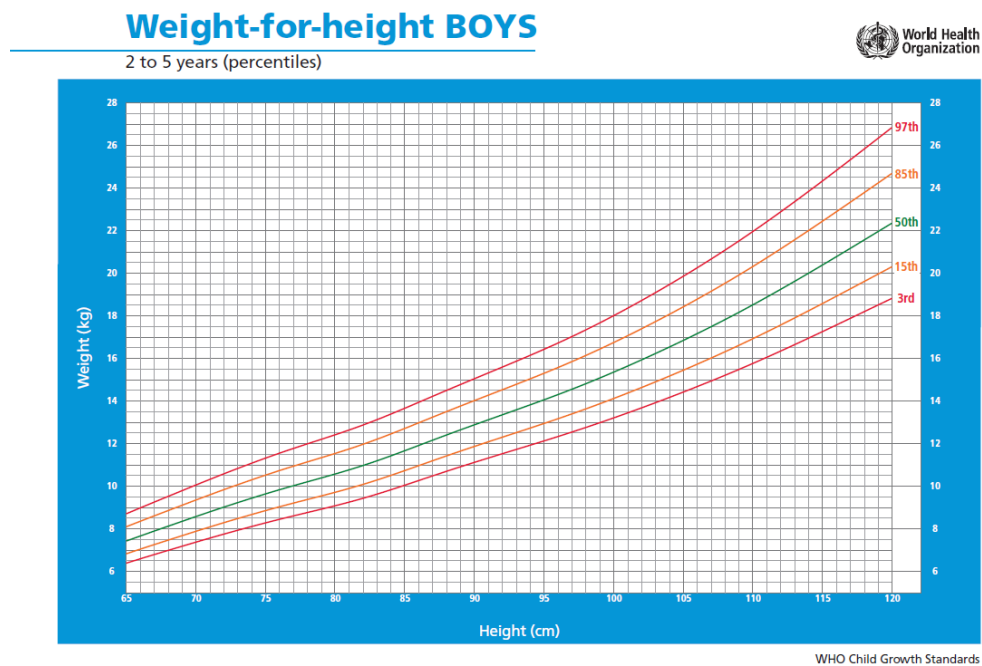


Gráfica 2: Percentiles para peso para la longitud en niñas del nacimiento a 2 años.

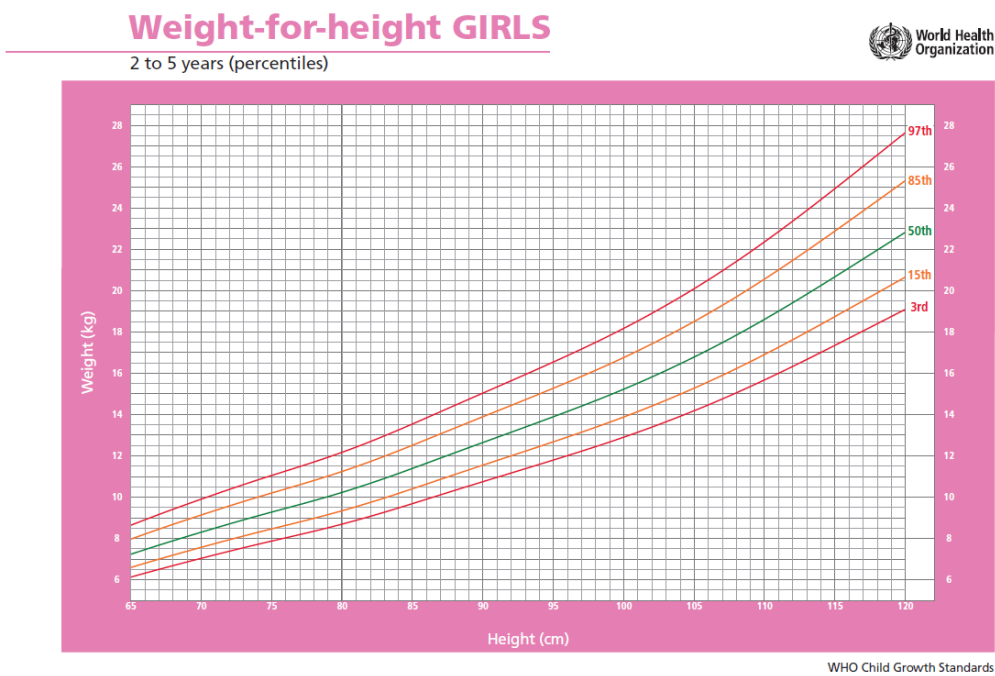


Cáncer en niños y adolescentes: Educación sobre cáncer en Pediatría y desarrollo de biomarcadores de toxicidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y obesidad.

Gráfica 3: Percentiles para peso para la longitud en niños de 2 a 5 años.

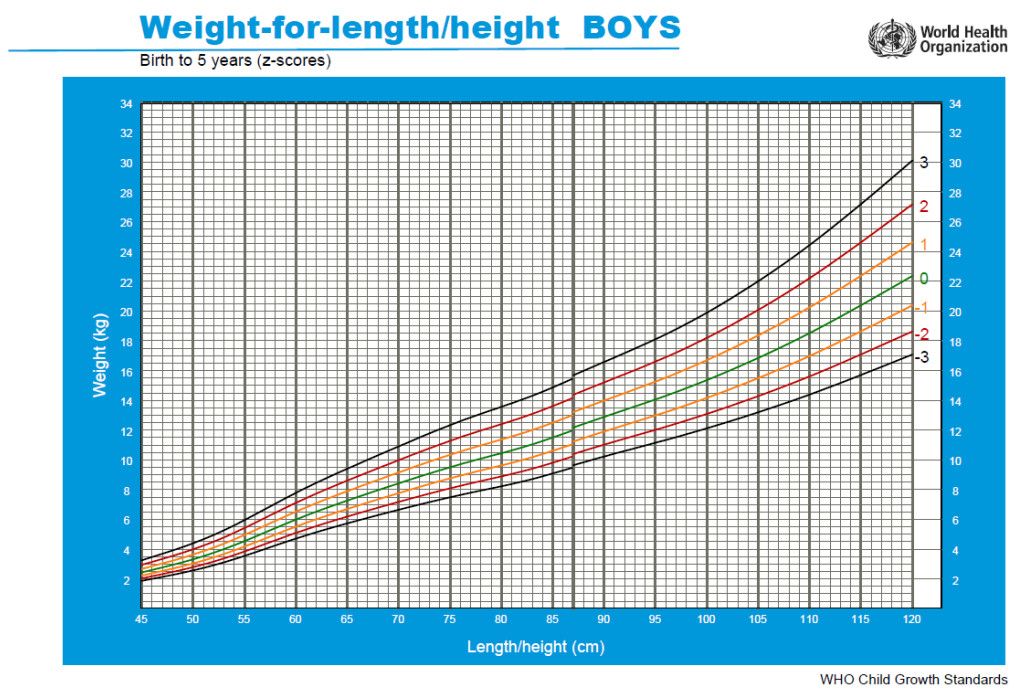


Gráfica 4: Percentiles para peso para la longitud en niñas de 2 a 5 años.

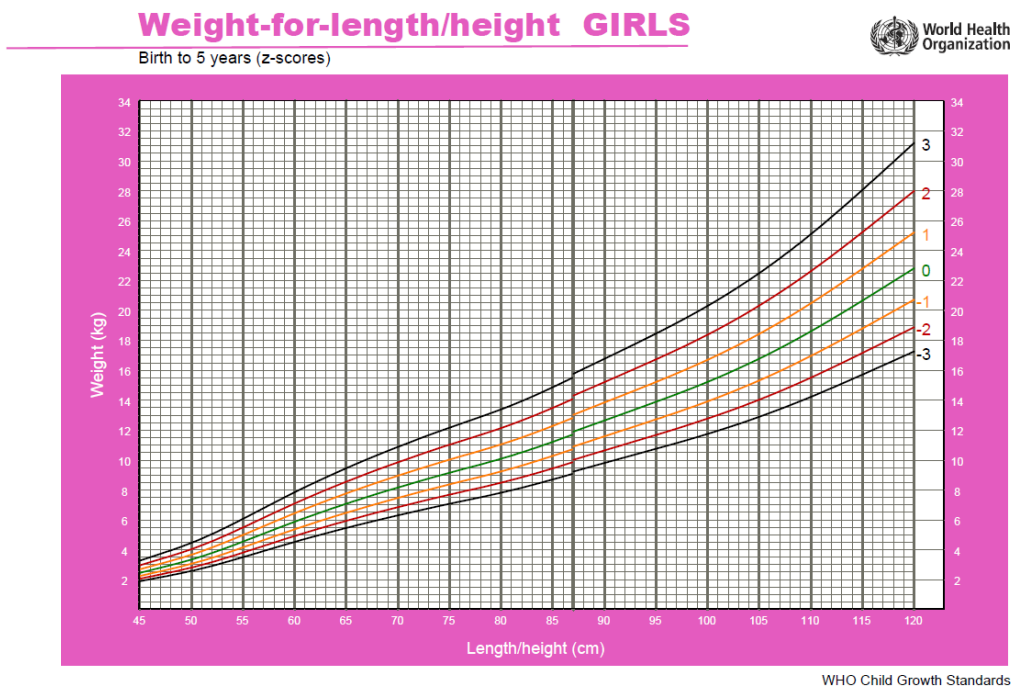


Cáncer en niños y adolescentes: Educación sobre cáncer en Pediatría y desarrollo de biomarcadores de toxicidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y obesidad.

Gráfica 5: Z-scores para peso para la longitud/talla en niños del nacimiento a 5 años.

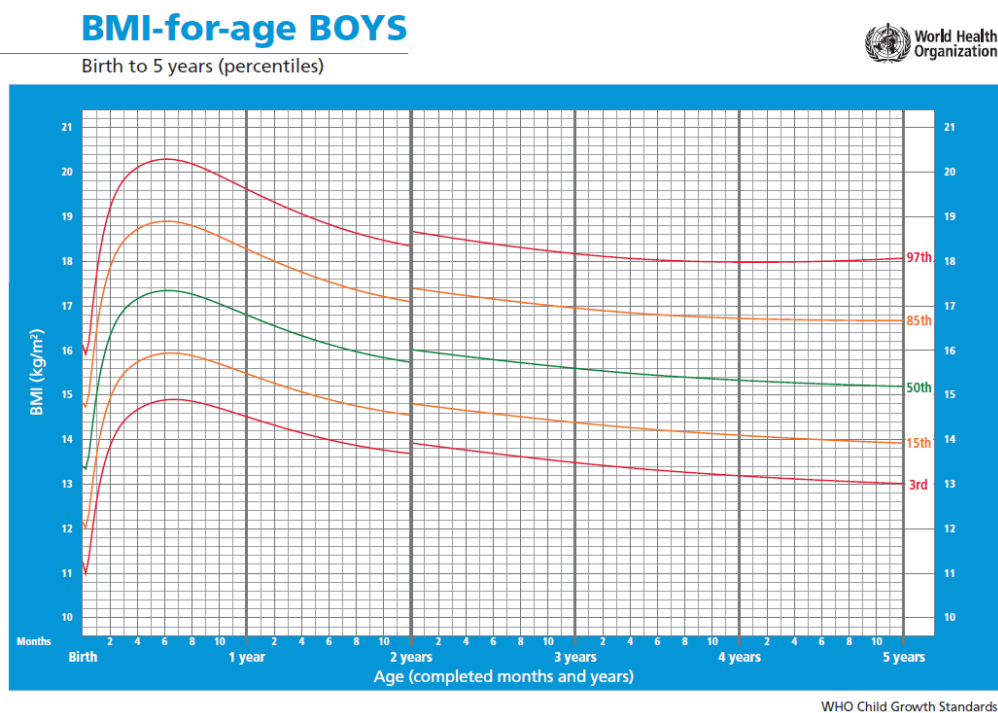


Gráfica 6: Z-scores para peso para la longitud/talla en niñas del nacimiento a 5 años.

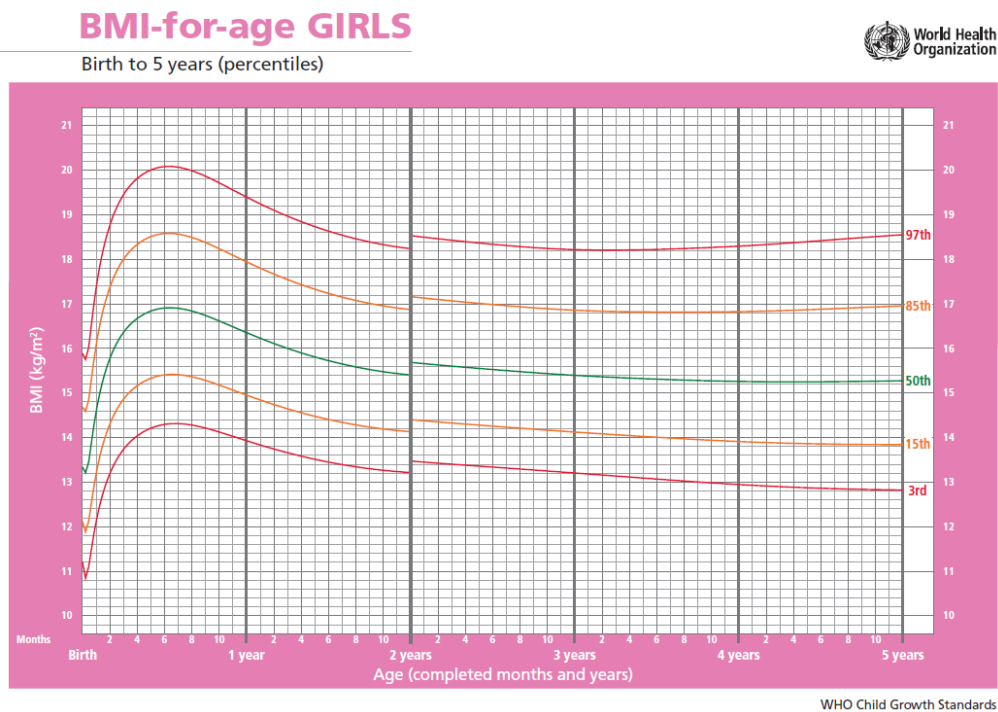


Cáncer en niños y adolescentes: Educación sobre cáncer en Pediatría y desarrollo de biomarcadores de toxicidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y obesidad.

Gráfica 7: Percentiles para IMC en niños del nacimiento a 5 años.

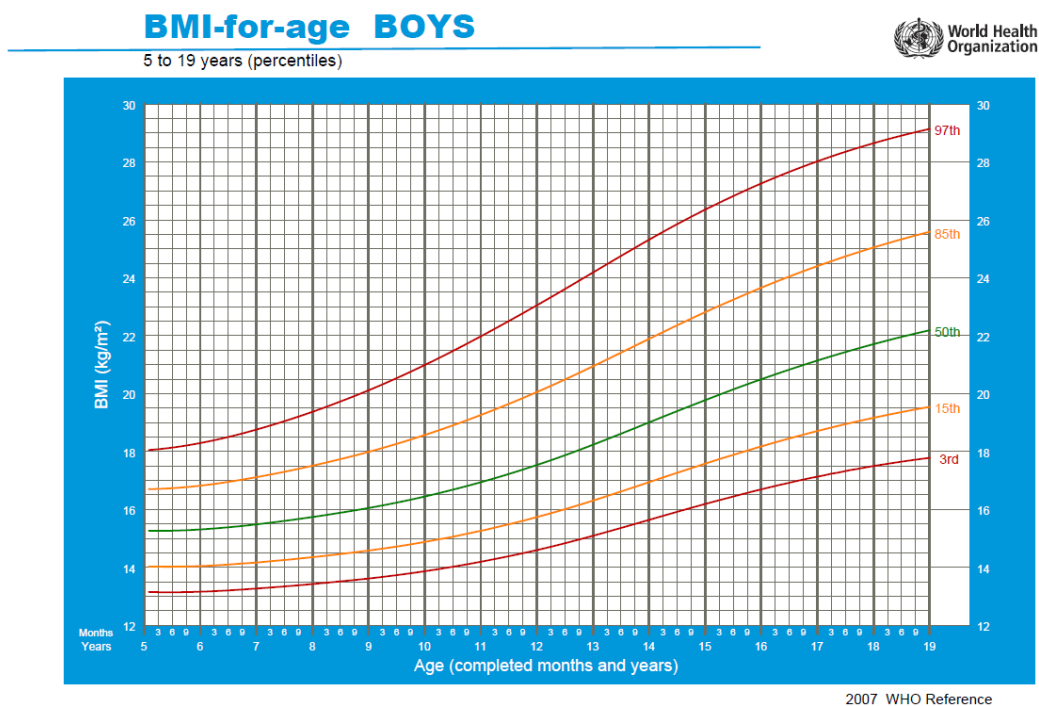


Gráfica 8: Percentiles para IMC en niñas del nacimiento a 5 años.

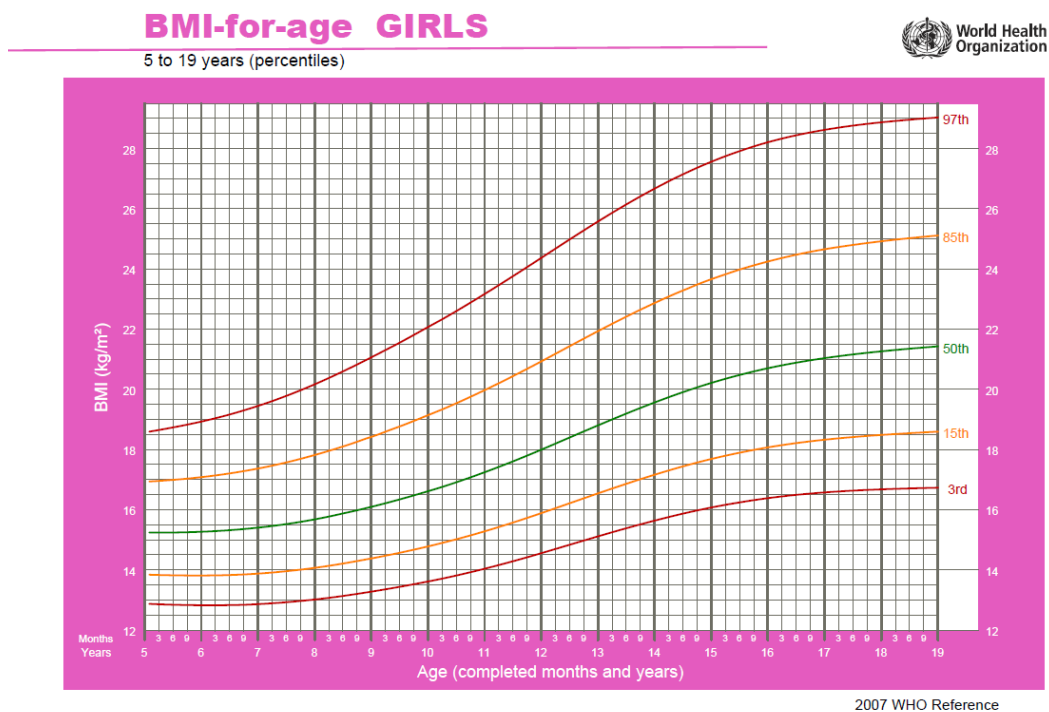


Cáncer en niños y adolescentes: Educación sobre cáncer en Pediatría y desarrollo de biomarcadores de toxicidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y obesidad.

Gráfica 9: Percentiles para IMC en niños de 5 a 19 años.



Gráfica 10: Percentiles para IMC en niñas de 5 a 19 años.



Cáncer en niños y adolescentes: Educación sobre cáncer en Pediatría y desarrollo de biomarcadores de toxicidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y obesidad.

16. Currículum vitae

Cáncer en niños y adolescentes: Educación sobre cáncer en Pediatría y desarrollo de biomarcadores de toxicidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y obesidad.

CURRÍCULUM VITAE ÚNICO

LESLIE VALERIA

URIBE

ORTIZ

Generado el : 28/jun/2022

1. Datos personales

Fecha de nacimiento: 10/abr/1986

País de nacimiento: México

Nacionalidad: Mexicana

Correo electrónico: dra.leslie.uribe@gmail.com

ORC ID: 0000-0002-5824-7108

CVU: 551657

Nivel SNI:

Empleo actual

Inicio: 01/ago/2017

Nombre del puesto: Profesora de Cátedra en Pregrado y Posgrado de TecSalud del Tecnológico de Monterrey

Institución: INSTITUTO TECNOLÓGICO Y DE ESTUDIOS SUPERIORES DE MONTERREY

Inicio: 01/jul/2017

Nombre del puesto: Coordinadora Académica de la Residencia de Pediatría del sistema Multicéntrico SSA-Tec de Monterrey

Institución: INSTITUTO TECNOLÓGICO Y DE ESTUDIOS SUPERIORES DE MONTERREY

Inicio: 01/mar/2017

Nombre del puesto: Oncóloga Pediatra

Institución: HOSPITAL SAN JOSE TEC SALUD

2. Grados académicos

Fecha de obtención: 07/feb/2011

Nivel de escolaridad: Licenciatura

Título: MÉDICO CIRUJANO

Institución: INSTITUTO TECNOLÓGICO Y DE ESTUDIOS SUPERIORES DE MONTERREY

Fecha de obtención: 12/feb/2015

Nivel de escolaridad: Especialidad

Título: PEDIATRA

Institución: INSTITUTO TECNOLÓGICO Y DE ESTUDIOS SUPERIORES DE MONTERREY

Fecha de obtención: 12/ene/2017

Nivel de escolaridad: Especialidad

Título: ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

Institución: INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Fecha de obtención: null

Nivel de escolaridad: Doctorado

Título: DOCTORADO EN CIENCIAS CLÍNICAS

Institución: INSTITUTO TECNOLÓGICO Y DE ESTUDIOS SUPERIORES DE MONTERREY

3. Trayectoria profesional

3.1 Experiencia laboral

Inicio: 19/ago/2019

Fin: 15/dic/2019

Nombre del puesto: Médico No Familiar - Pediatra

Institución: INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Inicio: 01/abr/2018

Fin: 31/ago/2018

Nombre del puesto: Coordinadora de las Sesiones Académicas de Pediatría de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud TecSalud del Tecnológico de

Institución: INSTITUTO TECNOLÓGICO Y DE ESTUDIOS SUPERIORES DE MONTERREY

Inicio: 01/jun/2017

Fin: 31/ene/2018

Nombre del puesto: Pediatra en Christus Muguerza CAM Cumbres Elite

Institución: ESTABLECIMIENTO DE SALUD. CHRISTUS MUGUERZA SISTEMAS HOSPITALARIOS, S.A. DE C.V.

4. Producción científica, tecnológica y de innovación

5. Formación de capital humano

5.1 Tesis dirigidas en PNPC

Fecha de aprobación:	26/oct/2018	Nombre:	María Ximena García Vícera
Programa PNPC:	Especialidad en Pediatría - Especialidad		
Título de la tesis:	Conocimiento de los criterios para la referencia de niños con sospecha de los cánceres más comunes de la infancia en un grupo de médicos		
Institución:	INSTITUTO TECNOLÓGICO Y DE ESTUDIOS SUPERIORES DE MONTERREY		
Estado de la tesis:	Terminada		
Fecha de aprobación:	26/nov/2020	Nombre:	Ivette Andrea Ramírez López
Programa PNPC:	Especialidad en Pediatría - Especialidad		
Título de la tesis:	Premedicación como prevención de reacciones inmunológicas agudas transfusionales en niños y adolescentes del Hospital Regional		
Institución:	INSTITUTO TECNOLÓGICO Y DE ESTUDIOS SUPERIORES DE MONTERREY		
Estado de la tesis:	Terminada		
Fecha de aprobación:	02/dic/2020	Nombre:	Ana Cecilia Vázquez Fernández
Programa PNPC:	Especialidad en Pediatría - Especialidad		
Título de la tesis:	Conocimiento de los padres de familia y cuidadores sobre el cáncer en los niños		
Institución:	INSTITUTO TECNOLÓGICO Y DE ESTUDIOS SUPERIORES DE MONTERREY		
Estado de la tesis:	Terminada		

6. Comunicación pública de la ciencia, tecnología y de innovación

7. Vinculación

7.2 Proyectos de investigación

Inicio:	01/jun/2006	Fin:	31/jul/2006
Nombre del proyecto:	Expression Of Putative Virulence Factors Of Community Associated Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus (CA-MRSA)		
Tipo de proyecto:	Investigación		
Institución:	INSTITUTE OF BIOSCIENCES AND TECHNOLOGY		

Colaboradores:

MAGNUS HÖÖK, MARÍA GABRIELA BOWDEN, MARÍA LABANDEIRA-REY, VANESSA VÁZQUEZ, ELENA MAGDA BARBU

8. Premios y distinciones

8.2 Distinciones no CONACYT

Año:	2004	Nombre de la distinción:	Mención honorífica de excelencia
Institución que otorgó premio o distinción:	INSTITUTO TECNOLÓGICO Y DE ESTUDIOS SUPERIORES DE MONTERREY		
País:	México		
Año:	2009	Nombre de la distinción:	Mención honorífica
Institución que otorgó premio o distinción:	INSTITUTO TECNOLÓGICO Y DE ESTUDIOS SUPERIORES DE MONTERREY		
País:	México		
Año:	2010	Nombre de la distinción:	Testimonio de Desempeño Satisfactorio en el Examen General para el Egreso de la
Institución que otorgó premio o distinción:	CENTRO NACIONAL DE EVALUACION PARA LA EDUCACION SUPERIOR, A.C. (GENEVAL)		
País:	México		
Año:	2015	Nombre de la distinción:	Residente Distinguida en la Especialidad de Pediatría en el Ciclo Académico 2011-
Institución que otorgó premio o distinción:	ESTABLECIMIENTO DE SALUD. HOSPITAL REGIONAL MATERNO INFANTIL		
País:	México		
Año:	2015	Nombre de la distinción:	2° lugar del trabajo libre: Hemangioendotelio epitelioide primario de lengua.
Institución que otorgó premio o distinción:	AGRUPACION MEXICANA DE ONCOHEMATOLOGIA PEDIATRICA, A.C.		
País:	México		
Año:	2017	Nombre de la distinción:	1er Lugar del trabajo "Molecular Subgroups in Childhood Medulloblastoma: A Study of
Institución que otorgó premio o distinción:	UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON (UANL)		
País:	México		
Año:	2018	Nombre de la distinción:	2° lugar en presentación de póster: "Ejection Fraction Alterations in Mexican Children
Institución que otorgó premio o distinción:	UNIVERSITY OF TEXAS HEALTH SCIENCE CENTER AT HOUSTON (UTHEALTH)		

País: United States of America

Año: 2020

Nombre de la distinción: Trascendencia en la formación de alumnos en el semestre febrero - junio 2020

Institución que otorgó premio o distinción:

INSTITUTO TECNOLÓGICO Y DE ESTUDIOS SUPERIORES DE MONTERREY

País: México