

Obesidad y riesgo de recaídas en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda: Estudio retrospectivo

CHRISTIAN OMAR RAMOS-PEÑAFIEL¹,
MÓNICA PATRICIA BEJARANO-ROSALES²,
ADÁN GERMÁN GALLARDO-RODRÍGUEZ³, DANIELA PÉREZ-SÁMANO¹,
HUGO ROBERTO LEYTON-RIVERA¹, IRMA OLARTE-CARRILLO⁴,
ADOLFO MARTÍNEZ-TOVAR⁴, VANESSA FUCHS TARLOVSKY²,
GILBERTO BARRANCO-LAMPÓN¹, KAROLINA ALVAREZ-ALTAMIRANO²

Obesity and risk of relapse in patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: A retrospective study

Background: Obesity has been associated with a low-grade proinflammatory state, and it has been related to the development of cancer in general, including hematologic cancer. **Aim:** The present work aimed to identify the association of the diagnosis of obesity according to the body mass index (BMI) with prognostic factors of adult patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). **Patients and Method:** This observational, retrospective study included hospitalized patients diagnosed with ALL of the B-cell lineages. BMI was estimated based on the weight and height registered on clinical records at the admission of the patients. The relapse risk and bone marrow relapse were determined, and the survival rate was measured. The statistical analysis included the Kaplan-Meier method using the log-Rank test. **Results:** This study included 128 clinical records of patients. Weight had no significant association with relapse risk. The frequency of bone marrow relapse was 43.8%. Obesity did not impact overall survival ($p = 0.640$) or disease-free survival ($p = 0.527$). The presence of obesity does not behave as a relapse risk variable ($p = 0.873$). BMI with a 30 kg/m² cut-off point did not influence relapse risk (OR 1.078). **Conclusion:** Obesity is not an independent risk factor for the prognosis of adult patients with Acute Lymphoblastic Leukemia B-lineage.

(Rev Med Chile 2023; 151: 600-609)

Key words: Leukemia; Obesity; Survival.

RESUMEN

Antecedentes: La obesidad se ha asociado con estado proinflamatorio de bajo grado que se ha relacionado con el desarrollo del cáncer en general incluyendo el hematológico. **Objetivos:** El presente trabajo tiene el objetivo de identificar la asociación del diagnóstico de obesidad acorde al índice de masa corporal (IMC) con indicadores pronóstico de pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda (LAL). **Pacientes y Método:** Se trata de un estudio observacional, retrospectivo que incluyó pacientes hospitalizados con diagnóstico de

¹Servicio de Hematología. Hospital General de México. "Dr. Eduardo Liceaga". Ciudad de México, México.

²Servicio de Nutrición Clínica, Escuela Superior de Medicina, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Ciudad de México, México.

³Estudiante de Doctorado, Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México, México.

⁴Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Hematología. Hospital General de México. "Dr. Eduardo Liceaga". Ciudad de México, México.

Las opiniones expresadas en el presente manuscrito son propias de los autores y no una posición oficial de nuestra institución, así también el presente trabajo no cuenta con institución financiadora alguna.

Los autores declaran que el presente manuscrito no ha sido enviado a otra revista y que no existe conflicto de interés en la publicación del presente manuscrito.

Recibido el 23 de junio de 2022, aceptado el 20 de abril de 2023.

Correspondencia a:
Karolina Alvarez-Altamirano.
Investigador en Ciencias B,
Servicio de Nutrición Clínica,
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".
Dr. Balmis No. 148, Col.
Doctores, Delegación
Cuauhtémoc, CP: 06720, Ciudad
de México. México.
nutkarolina@gmail.com

LAL de linaje de células B. Se estimó el IMC con base al peso y talla registrado al ingreso de los pacientes. Se determinó el riesgo de recaídas, recaídas a médula ósea y supervivencia. Se utilizó el método de Kaplan-Meier mediante el test log-Rank en el análisis estadístico. Resultados: Se incluyeron 128 pacientes. El peso y el IMC no mostraron una asociación significativa con el riesgo de recaídas. La frecuencia de recaída a médula ósea fue del 43,8%. La obesidad no impactó con la supervivencia global ($p = 0,640$) ni en la supervivencia libre de enfermedad ($p = 0,527$). La presencia de obesidad no se comportó como una variable de riesgo de recaída ($p = 0,873$). El IMC con punto de corte de 30 kg/m^2 no se comportó como un factor de riesgo de recaída (OR 1.078). Conclusión: La obesidad no es un factor de riesgo independiente para el pronóstico de los pacientes adultos portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B.

Palabras clave: Leucemia; Obesidad; Recurrencia; Sobrevida.

El cáncer es una de las principales causas de muerte alrededor del mundo. Se estima un total de 9,9 millones de muertes relacionadas al cáncer en el 2020¹. Se ha observado una relación entre la elevación de la prevalencia de cáncer con el aumento en las cifras de obesidad, especialmente en cáncer de mama, cervicouterino y algunos tipos de cáncer del tracto gastrointestinal²⁻⁴. En América Latina cada vez son más las personas que padecen sobrepeso o algún grado de obesidad (60% en México, 68% en Paraguay, 53% en Perú), en gran medida por malos hábitos alimenticios, mayor urbanización, poca movilidad y un mal estilo de vida⁵.

La asociación de obesidad y cáncer se describe en dos grandes aspectos. El primero es el efecto de la adiposidad como un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer, y el segundo como factor pronóstico, en especial por sus posibles efectos en relación con el peso a utilizado para calcular la dosis de quimioterapia^{4,6}. Debido a que no hay pautas específicas sobre los ajustes a realizar en las dosificaciones de quimioterapias en torno a la obesidad, las recomendaciones para el tratamiento de cualquier tipo de cáncer incluyen un estricto control de peso con la finalidad de reducir posibles complicaciones^{7,8}.

Se sabe que el exceso de tejido adiposo funciona como un órgano endocrino independiente, libera diversas señales tanto proinflamatorias (por ejemplo, la proteína HMGB1, del inglés High-mobility group box 1) que inducen fibrosis⁹⁻¹⁰, y angiogénesis que puede promover el

crecimiento de una diversidad de tumores¹¹⁻¹². Incluso, las señales derivadas del tejido adiposo pueden influir en la progresión tumoral debido a que se ha observado una resistencia a fármacos quimioterapéuticos, generando modificaciones metabólicas por el efecto enzimático sobre el fármaco principalmente por las aldo-keto-reductasas 1C3 (AKR1C3), condicionando una menor citotoxicidad en el microambiente del tumor¹³⁻¹⁵.

En el caso del paciente con cáncer de tipo hematológico, el éxito del tratamiento médico depende tanto de factores clínicos, como de alteraciones moleculares asociadas a la enfermedad, así como del estado nutricional del paciente, influyendo este último en la supervivencia a 5 años¹⁶⁻¹⁹. En pacientes con leucemia mieloide aguda incluida la leucemia promielocítica aguda, se ha identificado al índice de masa corporal (IMC) en rangos de obesidad como un factor de riesgo independiente tanto para el desarrollo de un síndrome de diferenciación (HR 1,53) como para una menor supervivencia (HR 1,77)²⁰⁻²¹. Un estudio retrospectivo realizado por la clínica mayo que estudió a una población de pacientes con diagnóstico de Leucemia aguda linfoblástica (LAL), indicó que la obesidad (IMC > 30 kg/m^2) es un factor de riesgo de mortalidad a 5 años (HR 1,6) en estos pacientes, estableciendo una mayor relación en pacientes con fenotipo de células T22.

Son conocidos los efectos de la obesidad sobre algunos tipos de cáncer sin embargo, en el paciente con LAL los criterios de estratificación

se basan principalmente en la edad, anomalías genéticas, conteo de blastos, etc., pero no incluyen a la obesidad o exceso de peso como factor pronóstico. En América Latina existen pocos datos acerca de la asociación de obesidad y sus implicaciones en el paciente con cáncer hematológico, específicamente en pacientes con diagnóstico de LAL. Debido a esto el objetivo de este estudio fue identificar si el IMC influye en el pronóstico de los pacientes adultos con LAL.

Pacientes y Método

Selección de pacientes

Se trató de un estudio observacional, anidado en una cohorte retrospectiva de pacientes tratados en el servicio de hematología de un hospital público en México. Se recabaron los registros clínicos de pacientes durante los años 2015-2018 que presentaron diagnóstico de LAL de linaje B, philadelphia negativo, sometidos a protocolo de estudio de remisión, > 18 años, de ambos sexos, en tratamiento de preinducción con prednisona y que en el tratamiento de inducción a la remisión, que contaran durante el diagnóstico con datos del conteo de blastos en médula ósea (> 20%), linfocitos séricos, confirmación del diagnóstico por citometría de flujo. Se excluyeron todos los casos que presentaran alteraciones genéticas de mal pronóstico o con alteraciones fenotípicas adversas como: BCR-ABL1, LLA con marcador mielóide positivo o infiltración en otros tejidos durante el diagnóstico.

Aspectos éticos

Este trabajo fue aprobado por el comité de Ética e Investigación local a la institución con el número de identificación: DI/08/204/04/17. Se identificó a los pacientes por su número de registro dentro del hospital y se les asignó un número para el análisis de datos mantener la privacidad de sus datos personales. Dado que se trata de un estudio retrospectivo, los pacientes no firmaron consentimiento informado de su participación.

Tratamiento de selección

Se seleccionaron pacientes que contaran con

pretratamiento de inicio a base de dosis progresivas de esteroide y que la inducción a la remisión se haya realizado mediante la administración de daunorrubicina 45 mg/m² más vincristina 1,2 mg/m² los días +1, +8, +15 del tratamiento en conjunto con prednisona 60 mg/m² del día +1 al día +28 del tratamiento. Todos los pacientes recibieron quimioterapia vía intratecal durante la etapa de inducción. Durante la etapa de consolidación se utilizó un esquema basado en dosis altas de metotrexato en conjunto con bloques subsecuentes los cuales incluyeron la administración de etopósido, así como de citarabina. El tiempo de duración de la etapa final fue alrededor de 2 años, y se utilizó la administración tanto de 6-mercaptopruina por vía oral diariamente como dosis de metotrexato por vía intramuscular semanal. La dosificación de los fármacos reportados fueron realizados por superficie corporal (m²) acorde al peso actual de cada paciente. En la Tabla 1 se describe el tratamiento acorde al esquema institucional²³.

Clasificación de obesidad

El peso y la talla fueron determinados al momento del diagnóstico. Se clasificaron a los casos acorde a IMC según los criterios de la OMS: Bajo peso: < 18,5 kg/m², normopeso: 18,5-24,9 kg/m², sobrepeso: 25-29,9 kg/m², obesidad I: 30-34,9 kg/m², obesidad tipo: II: 35-39,9 kg/m², Obesidad III: > 40 kg/m² ²⁴.

Indicadores pronósticos

Se clasificaron aquellos pacientes con una "respuesta favorable" a la prednisona (tratamiento de preinducción) si las cifras de blastos en sangre periférica fueron < 1.000% al término del pretratamiento. Todos los pacientes fueron considerados con "riesgo habitual" de recaída a excepción de aquellos que presentaron edad >35 años; leucocitos > 30 x 10³/μL para linajes B que fueron considerados como "riesgo alto". Posterior al tratamiento de remisión, se clasificó como "recaída" de los pacientes en quienes presentaron un recuento de blastos con una concentración mayor al 5% en médula ósea. Se determinó la supervivencia global de los pacientes independientemente de la conducta terapéutica ajustada a la clasificación de IMC.

Tabla 1. Descripción del tratamiento de preinducción e inducción de los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica

Tipo de tratamiento	Dosis (m ² /SC)	Ruta	Días de administración
Inducción a la remisión (Fase I)			
Daunorrubicina	60 mg	IV	+1, +8, +15
Vincristina	1,5 mg	IV	+1, +8, +15
Prednisona	60 mg	VO	+1 al +28
Inducción a la remisión (Fase II)			
Ciclofosfamida	650 mg	IV	+1, +8
Cítarabina	65 mg	IV	1-4, 8-11
6-mercaptopurina	50 mg	VO	+1 - +15
Consolidación I			
Metotrexato	1,5 g	IV	+1, +15, +45
Intensificación			
Doxorrubicina	30 mg	IV	+1, +8, +15
Vincristina	1,5 mg	IV	+1, +8, +15, +22
Prednisona	60 mg	VO	+1 al +28
Consolidación II			
Etopósido	100 mg	IV	+1 al +15, +28 al 32
Cítarabina	75 mg	IV	+1 al +15, +28 al 32
Mantenimiento (2 años)			
6-mercaptopurina	50 mg	VO	Diariamente
Metotrexato	30 mg	IM	Una vez por semana

SC: Superficie corporal; IM: intramuscular; IV: Intravenosa; VO: Vía oral. Al final de cada bloque de tratamiento se administra quimioterapia intratecal con Metotrexato 15mg Intratecal, durante el mantenimiento la quimioterapia intratecal se administra bimensual.

Análisis estadístico

Se utilizó el *software* estadístico SPSS versión 20.0 (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp), identificando la asociación de los diferentes factores de riesgo tanto clínicos (cuenta de leucocitos, edad, riesgo) como asociados al peso (grado de obesidad acorde a la OMS) sobre el éxito del tratamiento. El impacto de las variables sobre el pronóstico se identificó mediante el análisis de regresión Cox. Las curvas de supervivencia se realizaron mediante el método de Kaplan-Meier y las diferencias entre los grupos se identificó mediante el test *log-Rank*. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron como valores significativos con una confianza del 95%.

Resultados

Se estudiaron un total de 128 pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica de linaje B que iniciaron protocolo de inducción a la remisión acorde a los lineamientos institucionales. En cuanto al sexo, el predominio fue masculino (58,6%) y la media de edad general fue de $32,2 \pm 12,7$ años (16 - 68 años), siendo significativamente mayor para el sexo femenino con una media de 36 años vs 28 años en hombres ($p < 0,0001$).

Las características clínicas de los pacientes se describen en la Tabla 2. En cuanto al diagnóstico todas las leucemias correspondieron a linaje de linfocitos B excluyendo a aquellos casos que expresaran marcadores de mal pronóstico tanto clí-

Tabla 2. Características generales de los pacientes

Variables	n = (%)
Edad (años)	32 (16- 68 años)
< 35 años (%)	84 (65,6%)
> 35 años (%)	44 (34,4%)
Género	
Masculino (%)	75 (58,6)
Femenino (%)	53 (41,4)
Cuenta de leucocitos (x 10 ³ /μl)	65,2 (0,1- 443,80)
< 30 x 10 ³ /μl	88 (68,8)
> 30 x 10 ³ /μl	40 (31,3)
Tipo de Riesgo	
Riesgo habitual	88 (68,8)
Riesgo alto	40 (31,2)
Peso (kg)	71,25 (41-122)
Índice de Masa corporal (IMC)	26,57 (17,10-45,65)
Estratificación acorde al IMC	
Bajo Peso	5 (03,9)
Peso normal	50 (39,1)
Sobrepeso	42 (32,8)
Obesidad grado I	23 (18,0)
Obesidad grado II	07 (05,5)
Obesidad grado III	01 (0,8)
Estratificación acumulada por Obesidad general	31 (24,2)

nicos, moleculares o por citometría de flujo (por ejemplo, BCR-ABL1, LLA MY+ o infiltración al diagnóstico a sistema nervioso central). La media de la cuenta de leucocitos al diagnóstico fue de $65,2 \pm 6,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ (rango de 0,1 - $443 \times 10^3/\mu\text{l}$), al estratificar acorde al riesgo por cuenta de leucocitos la mayoría de los pacientes contaban con cuentas menores de $30 \times 10^3/\mu\text{l}$ (n = 88, 68,8%).

Al combinar las diferentes variables clínicas para establecer el riesgo (cuenta de leucocitos, edad, respuesta a las 4 semanas) la mayor parte de los casos correspondieron a un riesgo habitual de recaída (68,8%), el restante se consideró como de riesgo alto de recaída (31,2%).

Asociación del peso con la presentación clínica

El peso promedio de todos los casos fue de

71,2 kg (41-122 kg). El sexo masculino (p = 0,001) presentó cifras significativamente mayores con 75,3 kg y un rango de 45 a 122 kg, en comparación con el femenino: 65,4 kg, rango 41-100 kg. Al analizar el índice de masa corporal, se obtuvo una media de IMC de $26,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ (rango de 17,10 a $45,6 \text{ kg}/\text{m}^2$) sin identificar diferencias significativas entre sexos ($26,6 \text{ kg}/\text{m}^2$ vs $26,5 \text{ kg}/\text{m}^2$, p = 0,895). Acorde a la OMS, el 39,1% de los pacientes contaban con diagnóstico de normopeso, el 32,8% con sobrepeso y el 18% con obesidad grado I. Solo un caso contó con obesidad grado III (IMC > 40) al momento del diagnóstico (0,8%) y 5 casos se clasificaron como bajo peso (3,9%).

Tras el diagnóstico, el análisis de la asociación del IMC con variables de riesgo clínico no mostró asociaciones significativas. La edad > 35 años (p = 0,099), la cuenta de leucocitos por encima de $30 \times 10^3/\mu\text{l}$ (p = 0,547) o el tipo de riesgo (p = 0,547),

no presentaron diferencias estadísticas significativas.

Relación de las variables clínicas con el pronóstico

La media de seguimiento fue de 393 días de seguimiento de forma global y de 372 días (10-1.198 días) acorde al período libre de enfermedad. La supervivencia global estimada convertida a meses fue de 13 meses en el 57,8% de los casos. La curva de supervivencia global y libre de enfermedad se describen en la Figura 1 y 2. El análisis de la clasificación de sobrepeso y obesidad en comparación con IMC normal, sobre la supervivencia global no mostró una asociación directa tanto sobre la supervivencia global ($p = 0,640$) como en la supervivencia libre de enfermedad ($p = 0,527$). En la Figura 3 y 4 se muestra la supervivencia acorde al grado de obesidad y a la estratificación por IMC.

La frecuencia de recaída a médula ósea fue del 43,8% ($n = 56$) para una mortalidad del 42,2% ($n = 54$) durante todo el seguimiento. El análisis multivariado no identificó una asociación directa de la obesidad con el pronóstico en general ($p = 0,855$) ni sobre la posibilidad de recaída a médula ósea ($p = 0,873$). El impacto de las diferentes variables clínicas sobre la recaída se describe en la Tabla 3. De forma adicional, el riesgo de la obesidad sobre la recaída a médula ósea, la presencia de cualquier grado de obesidad (I a III) no se comportó como un factor de riesgo de falla (OR: 1.078, rango: 0,478 - 2.432, $p = 0,855$).

Discusión

La obesidad influye en todos los aspectos del tratamiento oncológico, dificultando el cálculo correcto de dosis de quimioterapia hasta incrementar el riesgo de la asociación con comorbilidades que merman la calidad de vida y reducen las posibilidades de ser tratados mediante regímenes más eficaces²⁵. Nuestros resultados muestran que la mitad (50,8%) de nuestra población presentó algún tipo de exceso de peso, ya sea sobrepeso u obesidad. Acorde a la Sociedad Americana de Oncología (ASCO) cerca de 40% de los pacientes que reciben quimioterapia presentan

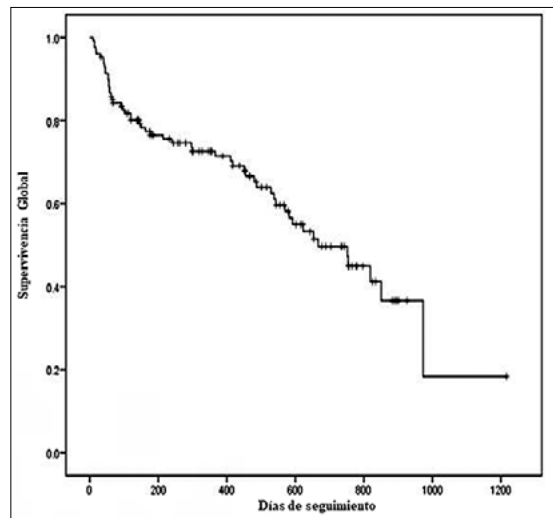


Figura 1. Supervivencia global en pacientes con leucemia aguda linfoblástica.

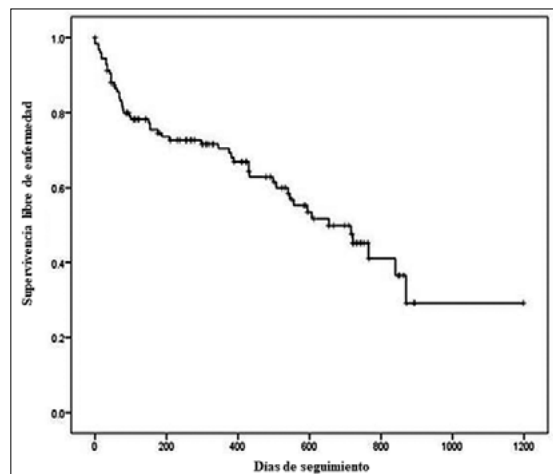


Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con leucemia aguda linfoblástica.

obesidad, cifras mayores a las que reportamos en nuestros resultados²⁶.

Son pocos los estudios que toman cuenta la presencia de obesidad para modificar los diferentes regímenes terapéuticos (mayor toxicidad hematológica en tumores sólidos)²⁷, especialmente la influencia que tiene sobre la efectividad de las quimioterapias. Al evaluar el objetivo principal de nuestro estudio, no se logró identificar una relación del IMC y la obesidad con el pronóstico

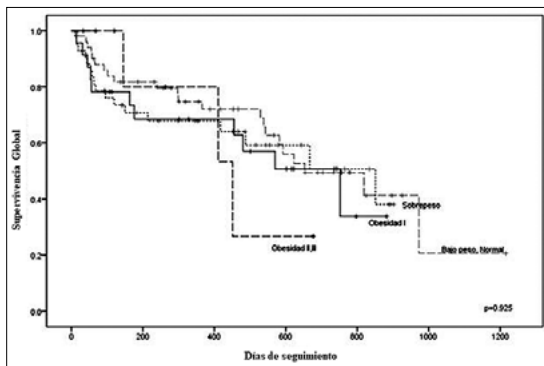


Figura 3. La supervivencia global acorde al grado de obesidad y el índice de masa corporal.

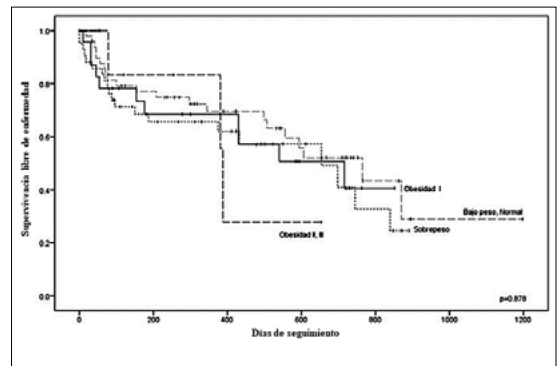


Figura 4. Supervivencia libre de enfermedad acorde al grado de obesidad y al índice de masa corporal.

Tabla 3. Análisis multivariado del riesgo de recaída

Variable	OR	Rango	Valor de p
Obesidad	0.888	0,4074- 1,9378	0,514
Leucocitos > 35 x 10 ³ /mcl	1.247	0,5884- 2,6432	0,327
Edad > 30 años	1.952	0,9313-4,0829	0,045*
Riesgo	1.247	0,5884-2,6432	0,327

del paciente en el riesgo de recaídas o la recaída a medula ósea reportada. Los resultados de Kamimura y cols²⁸, que estudiaron la asociación de la obesidad (IMC ≥ 35) con diferentes drogas citotóxicas (docetaxel, carboplatino, paclitaxel, carboplatino) utilizadas para diversos tumores ginecológicos, al igual que nuestros resultados, no identificaron a la obesidad como factor de riesgo de mielosupresión. Sin embargo, si reportan un incremento en el nadir del conteo de leucocitos, plaquetas, neutrófilos y hemoglobina asociado a la quimioterapia con relación al IMC.

Dentro de los efectos de la obesidad sobre la resistencia a fármacos, Sheng y cols, identificaron en líneas celulares de LAL (BV173, RS4;11, Nalm6) que al cultivarlas con adipocitos, las células leucémicas inducen en estos la formación de radicales libres y los adipocitos como respuesta secretan factores solubles que generan resistencia a la daunorrubicina en las células con LAL²⁹.

Aunque se limitaron los sesgos en nuestro estudio al seleccionar una población en particular LAL con fenotipo B, no se logró identificar alguna relación entre el índice de masa corporal y la supervivencia. Estos datos son semejantes a

los identificados por Heiblig y cols. en donde al evaluar la asociación del IMC (> 25) sobre el pronóstico, se logró identificar una asociación sobre la supervivencia libre de enfermedad, sin embargo fue desarrollado en pacientes con leucemia linfoblástica de fenotipo T30. Hasta el momento no existe una evidencia sólida en relación al impacto del exceso de peso al igual que la utilidad de la modificación de la dosis acorde a la superficie corporal. Al analizar los resultados de diferentes cohortes de seguimiento, se identificó que la obesidad no incremento en la toxicidad relacionada a la quimioterapia, concluyendo que más que asociación directa es la suma de las comorbilidades lo que ensombrece el pronóstico de los pacientes obesos con neoplasias hematológicas³¹⁻³².

En leucemias son diversos los fármacos que pueden inducir un incremento significativo de peso (por ejemplo, esteroides). La mayoría de las recomendaciones de grupos cooperativos sugieren intervenciones nutricionales tempranas, limitar la dosis de esteroide o evitar la radioterapia para reducir las complicaciones tardías cardiovasculares en especial en los pacientes supervivientes de la enfermedad³³⁻³⁵. Asociado a esto, Marriott y

cols.³⁶ describieron en pacientes supervivientes de LAL (10 años de diagnóstico) los defectos no solo sobre la adiposidad sino sobre la calidad de la masa muscular. De los 75 pacientes analizados se identificó la prevalencia de obesidad sarcopénica fue de alrededor de un 43%, la cual condiciona no solo un mayor riesgo de alteraciones metabólicas sino de un mayor riesgo de secuelas asociadas a la fragilidad³⁶. Nuestro estudio no valoró los cambios de peso reportados tras el diagnóstico o al final del tratamiento, lo cual resultaría interesante documentar de forma prospectiva para poder tener mayor claridad a fin de conocer mejor los factores no solo de riesgo sino protectores de los efectos de las quimioterapias acorde a la variabilidad biológica que presentan los rangos de IMC.

Una de nuestras limitantes es el uso del IMC como método diagnóstico de obesidad. Este indicador es de bajo costo de aplicación, sus limitantes de uso radican en que no diferencia la masa libre de grasa, la masa magra, ni la grasa visceral o total. Además, no detecta variaciones relacionados a la composición corporal entre razas²⁷. Un estudio coreano realizado en 311 pacientes con carcinoma renal metastásico que recibieron un tratamiento quimioterapéutico con inhibidores de la quinasa como terapia de primera línea, indican que no solo el IMC > 23 kg/m² es un factor de riesgo de toxicidad a la quimioterapia sino también la acumulación de masa grasa visceral³⁷.

En conclusión, aunque la obesidad adiciona un estatus proinflamatorio mayor, nuestros resultados indican que cuando se determina el grado de obesidad por medio de la ponderación de peso y talla o sea IMC, no se observan cambios en el pronóstico clínico, es decir, en el riesgo de recaída de la enfermedad a médula ósea y en la supervivencia de los pacientes. Es necesario enfocar de forma prospectiva futuros estudios que midan con diferentes metodologías las reservas corporales, sus cambios a través del tiempo y su influencia en el pronóstico clínico de los pacientes.

Agradecimientos: Agradecemos al personal administrativo del servicio de hematología por facilitarnos el espacio para poder recolectar los datos de los expedientes de los pacientes.

Los autores no recibimos financiamiento por la publicación del presente manuscrito.

Referencias

1. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex: Mexico. [Documento de internet] (Consultado el 01 de junio de 2020). Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
2. Hunt BR. Breast Cancer Prevalence and Mortality among Hispanic Subgroups in the United States, 2009-2013. *J Cancer Epidemiol.* 2016; 2016: 1-5. doi: 10.1155/2016/8784040
3. Özdemir BC, Dotto GP. Racial Differences in Cancer Susceptibility and Survival: More Than the Color of the Skin? *Trends Cancer.* 2017; 3 (3): 181-197. doi: 10.1016/j.trecan.2017.02.002
4. Bonan N., DeCicco-Skinner K. Obesity as a Promoter of Cancer Development and Progression. En: Çakmur, H. Editor: Obesity [Internet]. London: IntechOpen; 2018 [cited 2022 Jun 22]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/63165> doi: 10.5772/intechopen.80516
5. Filozof C, González C, Sereday M, Mazza C, Braguinsky J. Obesity prevalence and trends in Latin-American countries. *Obes Rev.* 2001; 2(2): 99-106. doi: 10.1046/j.1467-789x.2001.00029.x
6. Renehan AG, Harvie M, Cutress RI, Leitzmann M, Pischon T, Howell S, et al. How to Manage the Obese Patient With Cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 34 (35): 4284-4294. doi: 10.1200/JCO.2016.69.1899
7. Curado MP, de Souza DL. Cancer burden in Latin America and the Caribbean. *Ann Glob Health.* 2014; 80 (5): 370-377. doi: 10.1016/j.aogh.2014.09.009
8. Abdulhussein D, Amin E. Translation of the link between cancer and obesity to patients. *Lancet.* 2018 Jan 13;391(10116):121-122. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30014-X
9. Reggiani F, Bertolini F. Roles of obesity in the development and progression of breast cancer. *Discov Med.* 2017; 24 (133): 183-90.
10. Wagner M. A dangerous duo in adipose tissue: high-mobility group box 1 protein and macrophages. *Yale J Biol Med.* 2014 6; 87(2): 127-33.
11. Bertolini F, Orecchioni S, Petit JY, Kolonin MG. Obesity, proinflammatory mediators, adipose tissue progenitors, and breast cancer. *Curr Opin Oncol.* 2014 Nov;26(6): 545-550. doi: 10.1097/CCO.0000000000000130
12. Cozzo AJ, Fuller AM, Makowski L. Contribution of Adipose Tissue to Development of Cancer. *Compr Physiol.* 2017; 8 (1): 237-282. doi:10.1002/cphy.c170008
13. Sheng X, Parmentier JH, Tucci J, Pei H, Cortez-Toledo O, Dieli-Conwright CM, et al. Adipocytes Sequester

- and Metabolize the Chemotherapeutic Daunorubicin. *Mol Cancer Res*. 2017; 15 (12): 1704-1713. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0338
14. Duong MN, Geneste A, Fallone F, Li X, Dumontet C, Muller C. The fat and the bad: Mature adipocytes, key actors in tumor progression and resistance. *Oncotarget*. 2017; 8 (34): 57622-57641. doi: 10.18632/oncotarget.18038
 15. Biondo LA, Lima Junior EA, Souza CO, Cruz MM, Cunha RD, Alonso-Vale MI, et al. Impact of Doxorubicin Treatment on the Physiological Functions of White Adipose Tissue. *PLoS One*. 2016; 11(3) e0151548: 1-14. doi: 10.1371/journal.pone.0151548
 16. Barr RD, Gómez-Almaguer D, Jaime-Pérez JC, Ruiz-Arguelles GJ. Importance of Nutrition in the Treatment of Leukemia in Children and Adolescents. *Arch Med Res*. 2016; 47 (8): 585-592. doi: 10.1016/j.arcmed.2016.11.013
 17. 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
 18. Razzouk BI, Rose SR, Hongeng S, Wallace D, Smeltzer MP, Zacher M, et al. Obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007; 25 (10): 1183-1189. doi: 10.1200/JCO.2006.07.8709
 19. Pribnow AK, Ortiz R, Báez LF, Mendieta L, Luna-Fineman S. Effects of malnutrition on treatment-related morbidity and survival of children with cancer in Nicaragua. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64 (11). doi: 10.1002/pbc.26590
 20. Castillo JJ, Mulkey F, Geyer S, Kolitz JE, Blum W, Powell BL, et al. Relationship between obesity and clinical outcome in adults with acute myeloid leukemia: A pooled analysis from four CALGB (alliance) clinical trials. *Am J Hematol*. 2016; 91 (2): 199-204. doi: 10.1002/ajh.24230
 21. Li S, Chen L, Jin W, Ma X, Ma Y, Dong F, et al. Influence of body mass index on incidence and prognosis of acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2017; 7 (1):1-10. doi: 10.1038/s41598-017-18278-x
 22. Liu Q, Major B, Le-Rademacher J, Al-Kali AA, Alkhatteeb H, Begna K, et al. The Impact of Obesity on the Outcomes of Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia - A Single Center Retrospective Study. *Blood Lymphat Cancer*. 2021; 11: 1-9. doi: 10.2147/BLCTT.S269748
 23. Ramos-Peñañiel CO, Cabrera-García Á, Rozen-Fuller E, González-León G, Balderas C, Kassack-Ipiña JJ, et al. Comparación del Hyper-CVAD con un régimen institucional en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda del adulto en un hospital de México. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014; 31 (3): 525-9.
 24. WHO (World Health Organization). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). 2000. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>
 25. Pérez-Segura P, Palacio JE, Vázquez L, Monereo S, de Las Peñas R, de Icaya PM, et al. Peculiarities of the obese patient with cancer: a national consensus statement by the Spanish Society for the Study of Obesity and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol*. 2017; 19 (6): 682-694. doi: 10.1007/s12094-016-1601-2
 26. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam JJ, Hryniuk WM, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2012; 30(13):1553-61. doi: 10.1200/JCO.2011.39.9436
 27. Silvestris N, Argentiero A, Natalicchio A, D'Oronzo S, Beretta GD, Acquati S, et al. Antineoplastic dosing in overweight and obese cancer patients: an Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM)/Associazione Medici Diabetologi (AMD)/Società Italiana Endocrinologia (SIE)/Società Italiana Farmacologia (SIF) multidisciplinary consensus position paper. *ESMO Open*. 2021; 6 (3): 100153. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100153
 28. Kamimura K, Matsumoto Y, Zhou Q, Moriyama M, Saijo Y. Myelosuppression by chemotherapy in obese patients with gynecological cancers. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016 Sep;78(3):633-41. doi: 10.1007/s00280-016-3119-2
 29. Sheng X, Tucci J, Parmentier JH, Ji L, Behan JW, Heisterkamp N, et al. Adipocytes cause leukemia cell resistance to daunorubicin via oxidative stress response. *Oncotarget*. 2016; 7 (45): 73147-73159. doi: 10.18632/oncotarget.12246
 30. Heiblig M, Elhamri M, Nicolini FE, Wattel E, Michallet M, Salles G, et al. Effect of Initial Body Mass Index on Survival Outcome of Patients With Acute Leukemia: A Single-Center Retrospective Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015; 15 Suppl: S7-13. doi: 10.1016/j.clml.2015.02.005
 31. Mapp S, Sandhu G, Carrington C, Hennig S. A systematic review of treatment outcomes with weight-based dosing of chemotherapy in obese adult patients with acute leukemia or lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(4):981-4. doi: 10.3109/10428194.2015.1087520
 32. Bray WM, Bivona C, Rockey M, Henry D, Grauer D, Abhyankar S, et al. Outcomes for newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia dosed on actual or adjusted body weight. *Cancer Chemother Pharmacol*.

- 2015; 76 (4): 691-697. doi: 10.1007/s00280-015-2829-1
33. Touyz LM, Cohen J, Neville KA, Wakefield CE, Garnett SP, Mallitt KA, et al. Changes in body mass index in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated without cranial radiation and with reduced glucocorticoid therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Apr;64(4). doi: 10.1002/pbc.26344
34. Zhang FF, Liu S, Chung M, Kelly MJ. Growth patterns during and after treatment in patients with pediatric ALL: A meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Aug;62(8):1452-60. doi: 10.1002/pbc.25519
35. Bakk I, Koch T, Stanek J, O'Brien SH, Reed S. Steroid-induced Hypertension During Induction Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in US Children's Hospitals. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018; 40 (1): 27-30. doi: 10.1097/MPH.0000000000000997
36. Marriott CJC, Beaumont LF, Farncombe TH, Cranston AN, Athale UH, Yakemchuk, 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
37. Park JS, Koo KC, Chung DY, Kim SI, Kim J, Oh CK, et al. Visceral Adiposity as a Significant Predictor of Sunitinib-Induced Dose-Limiting Toxicities and Survival in Patients with Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020; 12 (12): 1-11. doi: 10.3390/cancers12123602