



ARTÍCULO REVISIÓN

Síndrome metabólico en sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda infantil

Metabolic syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors

Giselys Rosales-Alvarez¹✉, Mirta Caridad Campo-Díaz², Tomás Valle-Pimienta¹

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado". Pinar del Río. Cuba

²Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital Pediátrico Docente "Pepe Portilla". Pinar del Río. Cuba

Recibido: 28 de febrero de 2022

Aceptado: 22 de abril de 2022

Publicado: 5 de septiembre de 2022

Citar como: Rosales-Alvarez G, Campo-Díaz MC, Valle-Pimienta T. Síndrome metabólico en sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda infantil. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso]; 26(5): e5515. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5515>

RESUMEN

Introducción: la leucemia comprende un grupo heterogéneo de malignidades hematológicas que afectan la diferenciación de los leucocitos en la médula ósea. El incremento de la supervivencia a la enfermedad se acompaña de efectos adversos a largo plazo, por lo que el síndrome metabólico es uno de los problemas más importantes.

Objetivo: describir los componentes del síndrome metabólico en los sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda infantil.

Métodos: se realizó una búsqueda de los principales artículos científicos de los últimos años, así como de la literatura impresa que incluye el tema, se seleccionaron los contenidos más relevantes para la confección del artículo.

Resultados: el síndrome metabólico incrementa su aparición en los sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda, sus principales componentes: la obesidad, la hipertensión, la dislipidemia y la insulinoresistencia asociada o no a diabetes mellitus tipo 2, aumentan el riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Conclusiones: la leucemia linfoblástica aguda es la forma clínica más frecuente de cáncer en la infancia. Debido a los actuales y eficaces tratamientos se observa un incremento en la supervivencia, sin embargo, se asocia a síndrome metabólico en un número elevado de casos, lo que influye en la calidad de vida de estos pacientes y constituye un problema real de salud. La aparición temprana del síndrome metabólico y sus componentes entre los sobrevivientes de leucemia aguda exige una detección precoz y continua para identificar las personas en riesgo e implementar medidas preventivas por el equipo multidisciplinario de médicos especialistas en pediatría, hematología y endocrinología.

Palabras clave: Leucemia Linfoblástica Aguda; Neoplasias; Síndrome Metabólico; Enfermedades Del Sistema Endocrino; Factores De Riesgo.

ABSTRACT

Introduction: leukemia comprises a heterogeneous group of hematological malignancies that affect the differentiation of leukocytes in the bone marrow. The increase in disease survival is accompanied by long-term adverse effects with metabolic syndrome being one of the most important problems.

Objective: to describe the components of metabolic syndrome in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia.

Methods: a search was made of the main scientific articles of the last years, as well as of the printed literature that includes the subject, being selected the most relevant contents for the preparation of the article.

Results: metabolic syndrome increases its appearance in survivors of acute lymphoblastic leukemia, its main components: obesity, hypertension, dyslipidemia and insulin resistance associated or not with type 2 diabetes mellitus increase the risk of cardiovascular complications.

Conclusions: acute lymphoblastic leukemia is the most frequent clinical form of cancer in childhood. However, it is associated with metabolic syndrome in a high number of cases, which influences the quality of life of these patients and constitutes a real health problem. The early appearance of metabolic syndrome and its components among acute leukemia survivors requires early and continuous detection to identify those at risk and implement preventive measures by the multidisciplinary team of physicians specializing in pediatrics, hematology and endocrinology.

Keywords: Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma; Neoplasm; Metabolic Syndrome; Endocrine System Diseases; Risk Factors.

INTRODUCCIÓN

La leucemia es una hemopatía maligna donde la célula madre hematopoyética pierde la capacidad de continuar su proceso normal de maduración y se desencadena una proliferación clonal de células inmaduras denominadas blastos. Según las características morfológicas, citoquímicas e inmunológicas que expresen, se clasifican en linfoide, mieloides o de linaje ambiguo de acuerdo a la célula progenitora afectada.⁽¹⁾ Su etiología multifactorial involucra factores genéticos y ambientales.⁽²⁾

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud la tasa de incidencia de cáncer estandarizada por edad en el mundo se incrementó un 13 % en el período de 2001 a 2010 con cifras de 140,6 casos por millón en niños de cero a cuatro años; la leucemia es el cáncer más común (tasa de 46,4 casos por millón), seguida por los tumores del sistema nervioso central (SNC) y los linfomas.^(3,4)

En 2018 se diagnosticaron en menores de 15 años, 7 745 casos nuevos de leucemia en América Latina y el Caribe, con tasas de 49 casos por millón, solo superada por América del Norte y Europa (58 y 50 casos por millón respectivamente).⁽²⁾ Alrededor de tres de cada cuatro casos se corresponden con leucemia linfoblástica aguda (LLA), el resto, en su mayoría, con leucemia mieloides aguda (LMA).

Las leucemias crónicas son poco comunes en los niños.⁽⁵⁾ En Estados Unidos son diagnosticados cada año alrededor de 3 600 niños y adolescentes con LLA, lo que representa una tasa anual de 30 a 40 casos por millón, con un pico de incidencia entre los tres a cinco años.⁽⁶⁾ En Cuba se reportó una incidencia de leucemia (2006-2015) de 2,9 por 100 000 niños y en la provincia de Pinar del Río alcanzó valores de 3,6 por 100 000 niños, en igual período.⁽⁷⁾

El número de sobrevivientes a largo plazo de leucemia aguda infantil ha aumentado drásticamente en las últimas décadas gracias al desarrollo de quimioterapia eficaz, radioterapia y trasplante de células madres, combinado con una estratificación optimizada del tratamiento y mejores regímenes de atención de apoyo. Las tasas de supervivencia a los cinco años son de 85 % en niños con LLA y aproximadamente 55 a 60 % entre los niños con LMA. Por lo tanto, el estado de salud a largo plazo de estos pacientes se ha convertido en un importante tema de interés para la salud pública.^(8,9)

Dentro de los efectos tardíos relacionados con el cáncer o su terapia, las endocrinopatías son algunas de las complicaciones más comunes, afectan entre el 40 y 60 % de los sobrevivientes según el tipo de cáncer, su localización, la edad al diagnóstico y protocolo de tratamiento. Estas incluyen trastornos tiroideos, hipofisarios, disfunción reproductiva, y síndrome metabólico (SM).^(10,11)

MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica con el empleo de la literatura nacional e internacional, en formato electrónico e impreso en el buscador de acceso libre SciELO, PubMed, Ebsco y Springer con la utilización de los siguientes operadores lógicos: leucemia linfoblástica Aguda; síndrome metabólico; factores de riesgo.

La búsqueda de fuentes de información se realizó entre los meses de octubre 2021 y enero 2022. Se empleó un total de 29 referencias bibliográficas. Como criterio de selección de las literaturas se estableció que el 75 % de las referencias empleada correspondiera a los últimos cinco años.

DESARROLLO

Definición

El SM también conocido como síndrome X o resistencia a la insulina, es definido por la OMS como la condición patológica caracterizada por obesidad abdominal, resistencia a la insulina, hipertensión, e hiperlipidemia. Esta nueva enfermedad no trasmisible se ha convertido en el mayor peligro para la salud del mundo moderno. Sus dos fuerzas básicas propulsoras son el aumento del consumo de comida rápida alta en calorías y baja en fibras y la disminución de la actividad física. El síndrome origina enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2, las enfermedades coronarias, los accidentes cerebrovasculares y otras discapacidades.⁽¹²⁾

Varias organizaciones lo han definido de manera diferente. Las tres definiciones más populares,⁽¹²⁾ utilizadas para encuestas y planes de atención médica son:

OMS 1999:

Presencia de resistencia a la insulina o glucosa > 6.1 mmol / L (110 mg / dl), glucosa a las 2 h > 7.8 mmol (140 mg / dl) (requerido) junto con dos o más de los siguientes:

1. Colesterol HDL <0,9 mmol / L (35 mg / dl) en hombres, <1,0 mmol / L (40 mg / dl) en mujeres.
2. Triglicéridos > 1,7 mmol / L (150 mg / dl).
3. Relación cintura / cadera > 0,9 (hombres) o > 0,85 (mujeres) o IMC > 30 kg / m²

4. Presión arterial > 140/90 mmHg.

NCEP (Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol) ATP3 2005:

Presencia de tres o más de los siguientes:

1. Glucosa en sangre superior a 5,6 mmol / L (100 mg / dl) o tratamiento farmacológico para la glucemia elevada.
2. Colesterol HDL <1.0 mmol / L (40 mg / dl) en hombres, <1.3 mmol / L (50 mg / dl) en mujeres o tratamiento farmacológico para HDL-C bajo.
3. Triglicéridos en sangre > 1,7 mmol / L (150 mg / dl) o tratamiento farmacológico para triglicéridos elevados.
4. Cintura > 102 cm (hombres) o > 88 cm (mujeres).
5. Presión arterial > 130/85 mmHg o tratamiento farmacológico para la hipertensión.

FID (Federación Internacional de Diabetes) 2006:

Cintura > 94 cm (hombres) o > 80 cm (mujeres) junto con la presencia de dos o más de los siguientes:

1. Glucosa en sangre superior a 5,6 mmol / L (100 mg / dl) o diabetes diagnosticada.
2. Colesterol HDL <1.0 mmol / L (40 mg / dl) en hombres, <1.3 mmol / L (50 mg / dl) en mujeres o tratamiento farmacológico para HDL-C bajo.
3. Triglicéridos en sangre > 1,7 mmol / L (150 mg / dl) o tratamiento farmacológico para triglicéridos elevados.
4. Presión arterial > 130/85 mmHg o tratamiento farmacológico para la hipertensión.

Otras organizaciones como la Asociación Estadounidense de Endocrinólogo Clínico (AAACE) 2003 y el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR) utilizaron definiciones ligeramente diferentes, pero no se utilizan con tanta frecuencia.

Epidemiología

Su prevalencia suele ser mayor en poblaciones urbanas. Según una encuesta mundial sobre obesidad en 195 países, realizada en 2015, 604 millones de adultos y 108 millones de niños eran obesos. Desde 1980, la prevalencia de la obesidad se duplicó en 73 países y aumentó en la mayoría de los demás países. Es más preocupante el incremento mayor en la obesidad infantil.⁽¹³⁾

Según la IDF (Federación Internacional de Diabetes), la prevalencia mundial de diabetes es del 8,8 % (415 m) en 2015 y se espera que aumente al 10,4 % (642 m) para 2040. La mayor prevalencia de diabetes se registró en la región de América del Norte y el Caribe (11,5 %). Más de la mitad de todas las personas con diabetes vivían en la región del sudeste asiático y el Pacífico occidental. La prevalencia es todavía relativamente baja en la región de África, pero en los próximos 25 años se espera que algunas de las tasas de crecimiento más altas de la diabetes se produzcan en África subsahariana y Oriente Medio / África del Norte (141 y 104 %, respectivamente).⁽¹⁴⁾

El SM es aproximadamente tres veces más común que la diabetes y se puede estimar que su prevalencia es aproximadamente una cuarta parte de la población mundial, con más de mil millones de personas en el mundo afectadas.⁽¹²⁾

Se reconoce como un riesgo de salud mayor y creciente en adultos, así como en niños y adolescentes. En la población pediátrica su prevalencia oscila entre un 6-39 %. Hasta la fecha no existe consenso sobre su definición. La mayoría de los autores coinciden en sus componentes esenciales como obesidad central, resistencia a la insulina con prediabetes o diabetes, dislipidemia e hipertensión arterial. Dichos criterios de definición deben considerar la edad, el sexo, la etapa de la pubertad o el origen étnico. Cada uno de ellos representa un riesgo de enfermedad cardiovascular.

La identificación temprana de factores de riesgo, la detección de alteraciones metabólicas y la disponibilidad de nuevas terapias son los principales objetivos para reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el SM. La modificación de la dieta y la actividad física son actualmente los únicos enfoques de tratamiento adoptados. Las terapias farmacológicas y la cirugía bariátrica son contradictorias y, por tanto, solo se recomiendan en casos seleccionados de alto riesgo.^(15,16,17)

Etiopatogenia

La patogenia del SM es multifactorial, con la interacción de factores ambientales, nutricionales y genéticos. La inflamación crónica de bajo grado junto con el tejido adiposo visceral, la disfunción de los adipocitos y la resistencia a la insulina juegan un papel importante en la progresión del síndrome al afectar la homeostasis de los lípidos y la glucosa en los tejidos sensibles a la insulina como el hígado, los músculos y los adipocitos.

Las citoquinas inflamatorias derivadas del tejido adiposo y los ácidos grasos no esterificados establecen el vínculo entre la obesidad central, la insulinoresistencia, la inflamación y la aterogénesis. Varios estudios han informado una asociación entre SM y rasgos relacionados con polimorfismos de un solo nucleótido de diferentes genes de susceptibilidad.⁽¹⁸⁾

El aumento del riesgo de SM entre los sobrevivientes de cáncer infantil se observó por primera vez en 1996, se informó posteriormente un incremento en su prevalencia.⁽¹⁹⁾

Los componentes del SM pueden ser detectados durante el primer año de la terapia de mantenimiento de la leucemia aguda y empeoran significativamente con el transcurso del tiempo. Su prevalencia aumenta a un ritmo más rápido en estos enfermos que en la población general.⁽²⁰⁾

Entre los mecanismos a través de los que la radioterapia y la quimioterapia intensiva durante un período vulnerable del desarrollo del niño provocan la aparición de complicaciones cardiometabólicas se encuentran aquellos que dañan directamente los órganos endocrinos así como otros que inducen disfunción endotelial y/o perturban el metabolismo del tejido adiposo.⁽²¹⁾

Componentes

1- Obesidad

La obesidad es el principal contribuyente al desarrollo del SM debido a que las cantidades excesivas de ácidos grasos libres generan resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa. El tejido adiposo es la principal fuente de una variedad de citocinas proinflamatorias y protrombóticas (aumento de proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral alfa e interleucina-6) que agravan la disfunción metabólica y conducen al desarrollo de cambios cardiovasculares ateroscleróticos.

En sobrevivientes de LLA, se ha demostrado la presencia de inflamación sistémica y una mayor activación del sistema inmunológico. Varios estudios han encontrado altos niveles de adipocinas y citoquinas pro-inflamatorias durante la quimioterapia hasta cinco años después del inicio del tratamiento.⁽²²⁾

El exceso de tejido adiposo que acompaña a la obesidad altera la liberación de adipocinas, incluidas leptina y adiponectina, que afectan la sensibilidad a la insulina y la funcionalidad vascular; esto aumenta el riesgo de alteraciones metabólicas. De hecho, se observan concentraciones bajas de adiponectina y altas de leptina en niños con SM y resistencia a la insulina. Este desequilibrio entre las adipocinas pro y antiinflamatorias provoca una inflamación sistémica de bajo grado, principalmente asociada con la resistencia a la insulina. Tanto la hipoadiponectinemia como la hiperleptinemia se consideran factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares.⁽²³⁾

El mecanismo subyacente al mayor riesgo de obesidad y al desarrollo de estas alteraciones metabólicas en los sobrevivientes de leucemia no está claro. Recientemente se ha determinado que la deficiencia de hormona de crecimiento (GH) inducida por radiación o agentes quimioterápicos es la causa más importante.^(11,19) El hipotálamo ejerce funciones neuroendocrinas centrales que controlan el hambre y la saciedad. La irradiación del SNC con lesión hipotalámica también podría provocar modificaciones en la ingesta de alimentos y en el equilibrio energético.⁽⁹⁾

Por su parte, la radioterapia causa daño directo a los órganos dependiente de la dosis. La deficiencia aislada de GH puede ser inducida por dosis de 18-24 Gy, que se utilizan con frecuencia para la radioterapia craneal en pacientes con LLA y afectación del sistema nervioso central. Los pacientes que se someten a trasplantes de células madres hematopoyéticas (TCMH) con irradiación corporal total como régimen de acondicionamiento, tienen mayores riesgos de diabetes y enfermedades cardiovasculares.^(19,24)

En el caso de tratamiento con quimioterapia aislada, también aumenta el riesgo de SM entre los sobrevivientes de leucemia aguda. Esto es importante pues hoy en día, la mayoría de los niños tratados por esta condición recibirán solo quimioterapia, sin irradiación ni TCMH. Varios mecanismos explican cómo se desarrolla el SM después del tratamiento con quimioterapia. Los agentes alquilantes inducen disfunción mitocondrial y citotoxicidad endotelial, lo que puede provocar resistencia a la insulina, esteatosis e hipertensión.

Las antraciclinas y los antimetabolitos también pueden causar disfunción mitocondrial y endotelial. Los esteroides pueden inducir hiperglucemia y dislipidemia. Los alcaloides de la vinca inducen toxicidad endotelial y pueden causar hiperglucemia por inhibición de la translocación de vesículas GLUT2/4. Por último, la sobrecarga de hierro, una complicación frecuente después de múltiples transfusiones en los pacientes tratados por leucemia aguda, también podría aumentar el riesgo de SM a través de toxicidad hepática.⁽⁹⁾

2- Resistencia a la insulina / Diabetes

Muchos estudios sobre la aparición de diabetes después de la terapia del cáncer presumen que los sobrevivientes tienen riesgo incrementado de diabetes tipo 2. De hecho, este tipo de diabetes se caracteriza por hiperglucemia y resistencia a la insulina en el contexto de sobrepeso y obesidad. Los sobrevivientes de LLA expuestos a dosis suprafisiológicas de corticosteroides exógenos, pueden tener riesgo de diabetes y disfunción metabólica. Si bien la hiperglucemia transitoria inducida por esteroides en niños con cáncer a menudo desaparece después de

suspender el tratamiento, se ha informado de hiperglucemia prolongada con progresión a diabetes permanente.⁽²⁵⁾

Algunos estudios sugieren que los corticosteroides y la radioterapia craneal pueden no ser el principal determinante en la alta prevalencia de resistencia a la insulina entre los sobrevivientes de LLA. La carga de la enfermedad representada por el recuento de leucocitos en el momento del diagnóstico, podría estar implicada en la fisiopatología del desarrollo de resistencia a la insulina. La activación del sistema inmunológico y los procesos de inflamación pueden detectarse mediante un aumento de varios marcadores, incluido el recuento leucocitario y se ha encontrado un vínculo entre el número elevado de leucocitos y la diabetes tipo 2 en diferentes poblaciones.

Un metanálisis realizado en 2010, mostró que niveles más altos de granulocitos y linfocitos, pero no de monocitos, se asociaron con la aparición de diabetes tipo 2. Por su parte en una investigación se reportó que todos los subtipos de leucocitos se asociaron de forma independiente con la resistencia a la insulina. Este hallazgo podría explicarse porque los títulos altos de leucocitos causan una infiltración tisular generalizada y grave, que desencadena un ciclo de retroalimentación para la inflamación crónica. También se demostró la asociación entre el recuento de leucocitos en el momento del diagnóstico y los efectos endocrinos cardiometabólicos a largo plazo en los sobrevivientes, incluida la resistencia a la insulina, si se considera que este parece ser un factor predictivo de la resistencia a la insulina en este grupo de pacientes.⁽²³⁾

3-Dislipidemia

El 50 % de los sobrevivientes de LLA presenta dislipidemia caracterizada por aumento de triglicéridos plasmáticos y LDL-colesterol así como una disminución del HDL-colesterol.⁽²²⁾ La infiltración y retención de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la íntima arterial inicia un proceso endotelial inflamatorio que conduce a la formación de la placa aterosclerótica.⁽²⁶⁾

La radioterapia craneal se ha relacionado con dislipidemia en diferentes cohortes de sobrevivientes de LLA y se ha señalado que la misma se asocia con un mayor riesgo de valores anormales de LDL-colesterol triglicéridos y HDL-colesterol. Se ha descrito el impacto negativo de altas dosis de corticosteroides sobre el perfil lipídico y que la coadministración de asparaginasa y esteroides causa cambios significativos en los niveles de lípidos séricos durante el tratamiento con LLA.⁽²¹⁾

Finalmente, existen genes de susceptibilidad relacionados con la aparición de SM. Las variaciones de la presión arterial, la resistencia a la insulina, el índice de masa corporal y los niveles de lípidos se explican por componentes genéticos. Los estudios de asociación de todo el genoma revelan que ellos codifican las adipocinas o proteínas implicadas en el metabolismo de las lipoproteínas y la inflamación y están relacionados con la patogenia de este trastorno. La obesidad por su parte, está influenciada por variantes en los genes que regulan la ingesta de alimentos, el metabolismo energético y las vías neuroendocrinas.⁽²⁷⁾

La incidencia de SM también aumenta con la edad y está influenciada por el sexo, el país de origen, el nivel socioeconómico y académico.⁽⁹⁾ Las dietas inadecuadas, la inactividad física, el consumo de alcohol, el tabaquismo y el estrés son factores relacionados con el estilo de vida que contribuyen a un fenotipo cardiometabólico adverso.⁽²⁵⁾

Tratamiento

El tratamiento del SM consiste en intervenciones en el estilo de vida con o sin farmacoterapia. Las dietas saludables, el incremento de la actividad física, evitar el hábito de fumar, reducir los niveles de colesterol, especialmente los niveles de LDL-c y TG, y el control de la presión arterial son los objetivos principales. Inicialmente se recomiendan las intervenciones sobre el estilo de vida, pero si son insuficientes, pueden estar indicadas las terapias con medicamentos según los factores de riesgo individuales.⁽¹⁷⁾

Los sobrevivientes de LLA tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones crónicas a largo plazo y expresan siete veces más probabilidades que sus hermanos de desarrollar complicaciones cardíacas como insuficiencia cardíaca e infarto del miocardio, por lo que es prudente que adopten hábitos alimenticios saludables. Sin embargo, algunos estudios muestran una escasa adherencia a las pautas dietéticas, la no ingestión suficiente de frutas, verduras, productos lácteos, cereales integrales, calcio y vitamina D, así como un elevado consumo de sodio, carne y alimentos procesados.⁽²⁸⁾

Una revisión realizada recientemente mostró que, en dosis relativamente elevadas, muchos polifenoles influyen favorablemente en diversas características del SM. La isoflavona de soja, los productos cítricos, la hesperidina y la quercetina mejoraron el metabolismo de los lípidos, y el suplemento de cacao disminuyó la magnitud de la hipertensión y la elevación de la glucosa en sangre. El té verde redujo significativamente el índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura, con mejoría en el metabolismo de los lípidos.⁽¹²⁾

En el estudio de cohorte PETALE (*Prévenir les effets tardifs des traitements de la leucémie lymphoblastique chez l'enfant*), realizado en el Centro de Salud de la Universidad Sainte-Justine (SJUHC) en Montreal, los participantes que consumían una dieta más proinflamatoria, tenían un mayor riesgo de tener un alto índice de resistencia insulínica, y niveles elevados de los biomarcadores inflamatorios TNF- α , IL-6, con disminución de la adiponectina. De este modo, la dieta es un contribuyente importante en el desarrollo de la diabetes tipo 2, y la resistencia a la insulina y otras enfermedades relacionadas con la inflamación.

Una mejor adherencia a la dieta mediterránea se asoció inversamente con el riesgo de tener HDL-c bajo, mientras que, se encontraron asociaciones positivas con una dieta más proinflamatoria y una mayor ingesta de alimentos ultraprocesados. Las partículas de HDL desempeñan un papel protector en la salud cardiovascular por su participación en el transporte inverso del colesterol y sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antitrombóticas. Varios componentes dietéticos pueden mejorar esta función de HDL. Por ejemplo, los polifenoles contenidos en el aceite de oliva pueden aumentar el tamaño de las partículas y promover una mejor estabilidad al reducir el contenido de triglicéridos y mejorar el estado redox. Por otra parte, altas dosis de ácido eicosapentaenoico incrementan el transporte inverso de colesterol y mejoran las funciones antiinflamatorias y antioxidantes de HDL. Al considerar que los sobrevivientes de LLA tienen más probabilidades de presentar un nivel disminuido de HDL-c, la mejoría de la calidad de la dieta debe convertirse en un aspecto importante en el manejo de la atención a largo plazo.⁽²⁸⁾

La actividad física y el ejercicio son componentes claves del gasto energético y su equilibrio, pero el beneficio del ejercicio para prevenir el síndrome metabólico va más allá de su efecto inmediato sobre el gasto calórico. Con el ejercicio o el aumento de la actividad física, se producen cambios estructurales en los músculos, aumento del número de mitocondrias en la fibra, secreción de una hormona metabólicamente beneficiosa como irisin, con reversión de la resistencia a la insulina muscular y reducción de la lipogénesis hepática posprandial.⁽¹²⁾

Carrie R. Howell y cols,⁽²⁹⁾ en su estudio demostraron que los sobrevivientes de LLA pasaron el 65 % del tiempo sedentarios, el 32 % con actividad ligera y solamente el 2 % con la realización de actividad física moderada o vigorosa, y que la masa magra muscular disminuye proporcionalmente al aumento de tiempo sedentario con un mayor riesgo de colesterol elevado. En este sentido, el comportamiento sedentario debe disminuirse al máximo en este grupo de pacientes para evitar la aparición de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

CONCLUSIONES

La prevalencia de SM es mayor en los sobrevivientes de LLA infantil en comparación con la población general. Se requiere una estrategia integrada para tratar a estos niños, adolescentes y adultos de manera eficaz con los esfuerzos coordinados de hematólogos, oncólogos, endocrinólogos, pediatras, internistas y médicos de la atención primaria. La identificación temprana de los factores de riesgo, la detección de alteraciones metabólicas y el empleo de nuevas terapias son los principales objetivos para reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el SM. Dentro de las estrategias de reducción de riesgo que deben ser establecidas tempranamente se incluyen las modificaciones del estilo de vida como las dietas saludables, un incremento de la actividad física y el tratamiento oportuno y precoz de la hipertensión y la dislipidemia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Todos los autores participaron en la conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, redacción - borrador original, redacción - revisión, edición y aprobación del manuscrito final.

Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández-Martínez A, Roldán-Tabares MD, Herrera-Almanza L, Villegas-Alzate JD, Alvarez-Hdez LF, Hernández-Restrepo F, et al. Leucemia de manifestación aguda y nuevas alternativas terapéuticas. *Med Int Méx*[Internet]. 2019 [citado 24/11/2021]; 35(4): 553-63. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.2548>
2. Rodríguez-Villamizar LA, Moreno Corzo FE, Valbuena-García AM, Uribe Pérez CJ, Brome Bohórquez MR, García Gracia HI, et al. Childhood Leukemia in Small Geographical Areas and Proximity to Industrial Sources of Air Pollutants in Three Colombian Cities. In *J Environ Res Public Health*[Internet]. 2020 [citado 24/11/2021];(21): 7925. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/21/7925>
3. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol*[Internet]. 2017 [citado 24/11/2021]; 18(6): 719-31. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204517301869>

4. Global Cancer Observatory International Agency for Research on Cancer. World Cancer Today[Internet]; 2018 [citado 22/05/2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
5. Equipo de redactores y equipo de editores médicos de la Sociedad Americana contra el Cáncer. Estadísticas importantes sobre la leucemia en niños[Internet]. 2019 [citado 24/11/2021]; 2019 [citado 02/05/2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-en-ninos/acerca/estadisticasclave.html>
6. Jaha S, Pui ChH. Clinical manifestations and treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. En: Hoffman R. Hematology: Basic Principles and Practice. 7th ed. Canada: Elsevier S.A[Internet]; 2017[citado 24/11/2021]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/hematology/9780323357623>
7. Machín SA, Leblanch CC, García MB, Escalona Y, Alvarez I,Plá MJ, et al. Caracterización de las leucemias en niños en Cuba (2006-2015). Revista Cubana de Hematología. [Internet]. 2020 [citado 24/11/2021]; 36(1): e1103. Disponible en <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1103>
8. Pluimakers VG, van Waas M, Neggers SJCM, van den Heuvel-Eibrink MM. Metabolic syndrome as cardiovascular risk factor in childhood cancer survivors. Critical reviews in oncology/hematology[Internet]. 2019 [citado 24/11/2021]; 133: 129-141. Disponible en:<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S104084281830204X>
9. Oudin C, Berbis J, Bertrand Y, Vercasson C, Thomas F, Chastagner P, et al. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in adults from the French childhood leukemia survivors' cohort: a comparison with controls from the French population. Haematologica. [Internet]. 2018 [citado 24/11/2021]; 103(4): 645-54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5865433/>
10. Yu C. Endocrine Consequences of Childhood Cancer Therapy and Transition Considerations. Pediatr Ann[Internet]. 2019 [citado 24/11/2021]; 48(8): 326-32. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31426101/>
11. Casano Sancho P. Endocrine sequelae in childhood cancer survivors. Endocrinol Diabetes Nutr[Internet]. 2017 [citado 24/11/2021]; 64(9): 498-505. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.06.006>
12. Saklayen MG. The Global Epidemic of Metabolic Syndrome. Curr Hypertens Rep[Internet]. 2018 [citado 24/11/2021]; 20(2): 1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>
13. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. N Engl J Med[Internet]. 2017 [citado 24/11/2021]; 377(1): 13-27. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
14. Ogurtsova K, Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes Research and Clinical Practice [Internet]. 2017[citado 24/11/2021]; 128: 40-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>

15. Bussler S, Penke M, Flemming G, Elhassan YS, Kratzsch J, Sergejev E, et al. Novel Insights in the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence. *Horm Res Paediatr*[Internet]. 2017 [citado 24/11/2021]; 88(3-4): 181-193. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000479510>
16. Weihe P, Weihrauch-Blüher S. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. *Curr Obes Rep*[Internet]. 2019 [citado 24/11/2021]; 8(4): 472-479. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00357-x>
17. Reisinger C, Nkeh-Chungag BN, Fredriksen PM, Goswami N. The prevalence of pediatric metabolic syndrome—a critical look on the discrepancies between definitions and its clinical importance. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2021 [citado 24/11/2021]; 45(1): 12–24. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00713-1>
18. Zafar U, Khaliq S, Ahmad HU, Manzoor S, Lone KP. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones (Athens)* [Internet]. 2018 [citado 24/11/2021]; 17(3): 299-313. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0051-3>
19. Chueh H W, Yoo J H. Metabolic syndrome induced by anticancer treatment in childhood cancer survivors. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*[Internet]. 2017 [citado 24/11/2021]; 22(2): 82-9. Disponible en: <https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.2.82>
20. Bielora B, Pinhas-Hamiel O. Type 2 Diabetes Mellitus, the Metabolic Syndrome, and Its Components in Adult Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia and Hematopoietic Stem Cell Transplantations. *Curr Diab Rep*[Internet]. 2018 [citado 24/11/2021]; 18(6): 32. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-0998-0>
21. Caubet Fernandez M, Drouin S, Samoilenko M, Morel S, Krajcinovic M, Laverdière C, et al. A Bayesian multivariate latent t-regression model for assessing the association between corticosteroid and cranial radiation exposures and cardiometabolic complications in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a PETALE study. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2019 [citado 02/05/2019]; 19(1): 100. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12874-019-0725-9>
22. Morel S, Léveillée P, Samoilenko M, Franco A, England J, Malaquin N, et al. Biomarkers of cardiometabolic complications in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Dec [citado 02/05/2019]; 10(1): 21507. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78493-x>
23. Barbosa-Cortés L., López-Alarcón M., Mejía-Arangur JM, Klünder-Klünder M, Rodríguez-Zepeda MC, Rivera-Márquez H, et al. Adipocinas, resistencia a la insulina y adiposidad como predictores del síndrome metabólico en niños sobrevivientes de linfoma y leucemia linfoblástica aguda de un país en desarrollo. *BMC Cancer* [Internet]. 2017 [citado 02/05/2019]; 17: 125. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3097-8>
24. Paviglianiti A. Endocrine and Metabolic Disorders after Hematopoietic Cell Transplantation. *Turk J Hematol*[Internet]. 2020 [citado 24/11/2021]; 37(2):111-15. Disponible en: <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0248>.
25. Friedman DN, Tonorezos ES, Cohen P. Diabetes and Metabolic Syndrome in Survivors of Childhood Cancer. *Horm Res Paediatr*[Internet]. 2019 [citado 24/11/2021]; 91(2):118-27. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000495698>

26. Morel S, Leahy J, Fournier M, Lamarche B, Garofalo C, Grimard G, et al. Lipid and lipoprotein abnormalities in acute lymphoblastic leukemia survivors. *J Lipid Res*[Internet]. 2017 [citado 24/11/2021];58(5): 982-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1194/jlr.M072207>
27. England J, Drouin S, Beaulieu P, St-Onge P, Krajinovic M, Laverdière C, et al. Genomic determinants of long-term cardiometabolic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *BMC Cancer* [Internet]. 2017 [acceso 02/05/2019]; 17(1): 751. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3722-6>
28. Bérard S, Morel S, Teasdale E, Shivappa N, Hebert JR, Laverdière C, et al. Diet Quality Is Associated with Cardiometabolic Outcomes in Survivors of Childhood Leukemia. *Nutrients*[Internet]. 2020 Jul [citado 24/11/2021]; 12(7): 2137. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12072137>
29. Howell CR, Wilson CL, Ehrhardt MJ, Partin RE, Kaste SC, Lanctot JQ, Pui CH, Robison LL, Hudson MM, Ness KK. Clinical impact of sedentary behaviors in adult survivors of acute lymphoblastic leukemia: A report from the St. Jude Lifetime Cohort study. *Cancer*[Internet]. 2018 Mar [citado 24/11/2021]; 124(5): 1036-1043. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.31162>