

**FORMATO TIPO DE PRESENTACIÓN DE PROYECTOS  
CONCURSO DE INVESTIGACIÓN AÑO 2019**

Para llenar el formulario por favor utilizar letra Arial, tamaño mínimo 10, espacio interlineado sencillo

**1. IDENTIFICACION DEL PROYECTO**

TÍTULO: "Impacto de una intervención nutricional y actividad física en la disminución de la incidencia del Síndrome Metabólico y biomarcadores de aterosclerosis prematura subclínica durante el tratamiento de niños(as) y adolescentes con Leucemia Linfoblástica Aguda"

**2. CENTRO DE RESPONSABILIDAD Y UNIDAD RESPONSABLES DE LA EJECUCIÓN DEL PROYECTO:**

Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Unidad Oncología, Nutrición y Kinesiterapia

**3. INVESTIGADOR RESPONSABLE DEL PROYECTO**

Nombre: Claudia Paris Domínguez

Correo electrónico: cparis@calvomackenna.cl

Departamento o Unidad de desempeño: Unidad de Oncología

Institución a la que pertenece: Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna

Relación con el Hospital Luis Calvo Mackenna:

Funcionario (**Hospital** – Fundación)

Convenio Asistencial Docente (señale el convenio: \_\_\_\_\_)

Función dentro del proyecto: Es la investigadora principal es la creadora de la idea y diseño del proyecto, organización del equipo multidisciplinario, revisión del proyecto, reclutamiento de pacientes, ingreso de datos a base de datos, análisis de resultados, presentaciones en congresos, jornadas, y futuras publicaciones de manuscritos\_

Firma: \_\_\_\_\_

#### 4. COINVESTIGADORES (Completar para cada uno)

Nombre: Paulina Gallardo Jaramillo

Correo electrónico: pgallardo@calvomackenna.cl

Departamento o Unidad: Nutrición y Alimentación

Institución a la que pertenece: Hospital Luis Calvo Mackenna

Relación con el HLCM.

Funcionario (**Hospital** – Fundación)

Convenio Asistencial Docente (señale el convenio: \_\_\_\_\_)

Función dentro del proyecto: Coautor, diseño de la parte nutricional del estudio, evaluación ,registro y educación del paciente y su familia, seguimiento durante un año a lo menos de cada paciente, interpretación de los resultados, presentación en Jornadas y reuniones de nutrición intervención. Escribir el manuscrito cuando haya terminado el reclutamiento de los pacientes.

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre: Rudy Clavero Rocca

Correo electrónico: rclavero@calvomackenna.cl

Departamento o Unidad: Kinesiología

Institución a la que pertenece: Hospital Dr.Luis Calvo Mackenna

Relación con el HLCM.

Funcionario (**Hospital** – Fundación)

Convenio Asistencial Docente (señale el convenio: \_\_\_\_\_)

Función dentro del proyecto: Co-autor, diseño de la actividad física del estudio, evaluaciones ,registro y educación del paciente y su familia, seguimiento durante un año a lo menos de cada paciente, interpretación de los resultados, presentación en Jornadas, Congresos y reuniones. Escribir el manuscrito cuando haya terminado el reclutamiento de los pacientes.

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre: Alejandra Vergara

Correo electrónico: toheeita@gmail.com

Departamento o Unidad: Laboratorio Clínico

Institución a la que pertenece: Hospital Dr.Luis Calvo Mackenna

Relación con el HLCM.

Funcionario (**Hospital** – Fundación)

Convenio Asistencial Docente (señale el convenio: \_\_\_\_\_)

Función dentro del proyecto: Co-autor, procesamiento de muestra de biomarcadores, interpretación de los resultados, presentación en Jornadas, Congresos y reuniones. Escribir el manuscrito cuando haya terminado el reclutamiento de los pacientes.

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre: Ana Judith Zepeda Ortega

Correo electrónico: ana.zepeda@uv.cl

Departamento o Unidad: Facultad de Medicina, Escuela de Tecnología Médica

Institución a la que pertenece: Universidad de Valparaíso

Relación con el HLCM.

Funcionario (**Hospital** – Fundación)

Convenio Asistencial Docente (señale el convenio: \_\_\_\_\_)

Otro (señale el convenio: Asociatividad Universitaria en Investigación, aporte no pecuniario de la Universidad de Valparaíso)

Función dentro del proyecto: Coautor, diseño metodológico del proyecto, seguimiento metodológico de la ejecución del proyecto, análisis estadístico de resultados, aporte en la elaboración de presentaciones en congresos, jornadas, y manuscrito de futuras publicaciones

Firma: \_\_\_\_\_

## 5.RESUMEN DEL PROYECTO

(Utilizar formato estructurado señalando: Antecedentes, Objetivos, Metodología, Resultados esperados. Espacio máximo una página.)

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) se considera una enfermedad curable en el niño. El desafío actual es que tengan una expectativa y calidad de vida igual que sus pares. La mal nutrición por exceso y el síndrome metabólico (SM) disminuyen la sobrevida de estos pacientes. La obesidad y el sobrepeso asociado al SM provocan un estado pro-inflamatorio que desencadena una aterosclerosis prematura y muerte precoz por accidentes vasculares, infartos al miocardio y Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), disminuyendo las expectativas de vida en 20 años. Estudios Nacionales e Internacionales han mostrado que la educación en alimentación saludable y actividad física regular disminuirían estas consecuencias. El Objetivo es evaluar la efectividad de la intervención precoz en los hábitos de alimentación y actividad física en disminuir de la incidencia del SM y biomarcadores de aterosclerosis prematura subclínica durante el tratamiento pacientes con LLA en la infancia.

Este es un estudio de cohorte prospectiva, multicéntrico de pacientes con diagnóstico de LLA, en el cual se compara un grupo con intervención con uno sin intervención. Además, se compara la cohorte con LLA con una cohorte de niños sanos. Se utiliza la definición de SM de Cook en menores de 10 años y en los mayores la Federación Internacional de Diabetes. Se ingresan pacientes mayores de 4 años y menores de 15 años de 3 Hospitales de Santiago y uno de Valdivia. El Hospital Luis Calvo Mackenna participa con el grupo intervenido. En los otros hospitales no se realizará intervención. Las variables estudiadas serán: Glicemia, HDL-colesterol, triglicéridos, presión arterial, perímetro abdominal, edad, sexo, peso, talla, desarrollo puberal, etapa del tratamiento, pliegues antropométricos, rango de movilidad articular, fuerza, frecuencia cardiaca durante el test de marcha de 6 minutos, además, se medirán los biomarcadores: grosor de la íntima de la arteria carótida, IL-6, E- Selectina, VCAM -1, ICAM -1, Proteína C de alta sensibilidad y 25 (OH) Vitamina D. Serán excluidos los pacientes menores de 4 años, o con genopatía y con diagnóstico de DM2 o hipertensión arterial. Al grupo intervenido será evaluado con glicemia, perfil lipídico, presión arterial, perímetro de abdominal, estado nutricional y capacidad física durante la primera semana del diagnóstico, y los días +35, +154, +183 y +365. Los biomarcadores se evaluarán día +182 y +365. Además, se le aplicará una encuesta alimentaria y charlas educativas sobre alimentación saludable y actividad física de 45 minutos 3 veces a la semana durante el primer año de tratamiento. El grupo con LLA no intervenido será evaluado el día +365 y grupo control sano el día +1, ambos grupos serán evaluados con glicemia, perfil lipídico, presión arterial, perímetro de abdominal, estado nutricional. Todos los pacientes tendrán consentimiento y/o asentimiento informado. El análisis estadístico será realizado mediante el cálculo del riesgo relativo con su respectivo Intervalo de confianza. Se usarán curvas de sobrevida, Log-Rank y Kaplan-Meier. Además, se hará una comparación de prevalencia de SM entre niños con LLA y niños normales mediante el estadístico de Z.

Los resultados preliminares de este estudio son los siguientes: hemos reclutado a 53 pacientes de los cuales 19 son del grupo control sano, 31 pacientes del grupo intervenido, uno de ellos fallece durante el estudio por progresión de enfermedad y 3 pacientes del grupo no intervenido que se han excluido por datos incompletos. Actualmente son evaluables 25 pacientes del grupo intervenido y 19 del grupo control sano. No hubo pacientes con SM en el grupo control sano. En el grupo intervenido la incidencia al diagnóstico de LLA fue de un 32% la primera semana, 17% el día +35, 5% el día +153, 22% el día +184 y 0% al año del diagnóstico. Al año hubo una tendencia clara a la disminución de la incidencia del SM.

Este estudio permitirá implementar guías clínicas y/o recomendaciones para cambios en los hábitos de vida y/o un tratamiento farmacológico oportuno para los pacientes con biomarcadores positivos de aterosclerosis subclínica precoz en la población de riesgo, y podría conducir a mejorar la calidad y expectativa de vida de estos pacientes a rangos similares a sus pares.

## 6. FORMULACIÓN GENERAL DEL PROYECTO:

(Debe contener la introducción al tema planteado, discusión bibliográfica, fundamentación teórica.

**Máximo 4 páginas**, incluida la bibliografía).

La epidemia mundial del siglo 21 es la obesidad y la Diabetes Mellitus asociadas a la mortalidad por patologías cardiovasculares, los pacientes con leucemia también se ven afectados por estas patologías que los hace más resistentes a la quimioterapia y acorta las expectativas de vida. Hace años Reaven describió el Síndrome Metabólico (SM). Que es un conjunto de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular caracterizado por obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial (HTA), resistencia a la insulina (RI) y un estado proinflamatorio y protrombótico (1). El factor central en el SM es la resistencia a la insulina y en consecuencia el hiperinsulinismo (1,2). La importancia de este síndrome es que incrementa el riesgo cardiovascular total. Está descrito que el SM duplica las posibilidades de sufrir accidentes vasculares cerebrales y triplica el de padecer enfermedad coronaria, aumentando considerablemente la mortalidad cardiovascular (2). En el paciente sobreviviente de LLA, se ha evidenciado un aumento de la prevalencia de los distintos factores de riesgo de SM (2), ya que tienden a ser más obesos, tener mayor resistencia a la insulina y por lo tanto mayor prevalencia de SM que la población general. Esto conlleva que tengan hasta 7 veces más riesgo de patología cardíaca que sus hermanos, 4 veces más riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares que la población general y una expectativa de vida 20 años menos que la población general.

El SM en los sobrevivientes de LLA tiene una prevalencia que oscila entre un 12-39% (2). La variabilidad de la prevalencia podría estar relacionado a los diferentes protocolos de tratamiento de LLA y por la falta de consenso internacional en la definición del SM en el niño (2,3). La prevalencia aumenta si los pacientes reciben quimioterapia y radioterapia (4). De cualquier forma, la quimioterapia por sí misma desencadena que ciertas vías metabólicas promuevan la ganancia de peso y la resistencia a la insulina (2,5). Estos pacientes pueden desarrollar deficiencias hormonales, como el déficit de hormona del crecimiento y de hormonas tiroidea que alteran la sensibilidad a la insulina, así como el metabolismo lipídico, produciendo citoquinas inflamatorias y adipocinas. Además, está bien documentado la asociación entre sobrepeso, obesidad y el desarrollo de SM (6). El Tratamiento con corticoides cambia la composición corporal y esto se debe a un metabolismo anormal de la glucosa y los lípidos, lo que en consecuencia podría explicar el mayor riesgo de desarrollar un SM (7). En el año 2012, Paris y colaboradores (8) publicó que la prevalencia de SM después del trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) era de un 32%, que es 3,5 veces más frecuente que lo descrito previamente para niños y adolescentes sanos. El principal factor de riesgo en el estudio fue el uso de corticoides previos o durante el TPH, el cual se relacionó de forma significativa con el SM (8). Se sabe que los corticoides inducen obesidad y resistencia a la insulina, que lleva a una intolerancia a la glucosa, dislipidemia e hipertensión en la mayoría de los pacientes. En este estudio no fue posible definir si el SM se había producido durante el tratamiento de la leucemia o durante el TPH. Identificar el evento primario que llevó al desarrollo del SM es crítico para una adecuada prevención y efectivamente intervención (9,10). La combinación de quimioterapia potencia la aparición de efectos secundarios como hiperglicemia, retraso del crecimiento, pérdida masa ósea, el incremento de peso, disminución de la masa muscular y aumento de la masa grasa, asociados a la falta de actividad física favoreciendo el aumento de los pacientes con sobrepeso y obesidad, e incrementando la incidencia del SM (11,24). Otro factor de riesgo para aumentar la incidencia del SM es la radioterapia en el sistema nervioso central. Esta solo se aplica en el 10% de los pacientes, sin embargo, esta terapia disminuye la síntesis de la hormona de crecimiento que lleva a obesidad y aterosclerosis prematura, y es un factor de riesgo para desarrollar SM. Así también se ha demostrado, que la malnutrición por exceso en los pacientes leucémicos disminuye las probabilidades de curación. En la actualidad en Chile el sobrepeso y la obesidad son más frecuente sobre todo en las leucemias, ambos tienen un impacto negativo en el éxito del tratamiento por su relación con un incremento de las complicaciones durante el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. Sin embargo, por muchos años se ha dado más importancia a la desnutrición. Actualmente el sobrepeso y la obesidad se observan en el 30% de los pacientes en tratamiento y se asocian a efectos tardíos que disminuyen la calidad de vida y las expectativas de vida del paciente sobreviviente de cáncer infantil por su asociación con patologías crónicas como la diabetes, hipertensión arterial y dislipidemia (11,12).

La obesidad infantil está asociada a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (9), lo cual está mediado por mecanismos patológicos alterando el metabolismo de la glucosa, los lípidos y aumentando la presión arterial. El conjunto de estas alteraciones se ha definido como SM principalmente en el adulto. Pero en el niño es más complejo por los cambios en la composición corporal durante el desarrollo a la adultez dificultando la definición del SM (13). De esta forma han surgido varias propuestas de definiciones para el SM en la infancia (14). Es así como, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) propuso una definición de consenso en el 2007 la cual ha sido universalmente aceptada y fácil de usar en niños y adolescentes mayores de 10 años (3). Para los niños de 10 años o menos la definición del SM no es simple de interpretar por los cambios que sufren la presión arterial, los niveles de lípidos y el tamaño corporal con la edad y el desarrollo (6). Por otra parte, durante la pubertad también cambia la distribución de la grasa corporal, la sensibilidad a la insulina y la resistencia a esta misma. En este mismo período hay una caída de la sensibilidad a la insulina entre un 20 a 50%, la cual se recupera al llegar a la adultez (15). Los cambios fisiológicos dinámicos que ocurren en la niñez y adolescencia provocan una falta de medidas estandarizadas en pediatría, incluyendo la medición de obesidad central (6,15), la cual es un factor para definir el SM en el adulto. En este marco la definición de Cook modificada tiene ventajas, puesto que es más confiable y será la que usaremos en niños menores de 10 años (16).

El exceso de la ingesta de azúcares y grasa provocan un fenómeno inflamatorio crónico en el endotelio que lleva como consecuencia el desarrollo de las placas de ateroma que se inicia desde la niñez. La placa de ateroma crece y obstruye el flujo sanguíneo de órganos vitales con riesgo de presentar infartos en la adultez (7,17,18). Este fenómeno se acelera en los niños obesos y más aún si tienen SM (17). La respuesta inflamatoria aguda puede provocar el desprendimiento de moléculas de adhesión endotelial de la superficie celular a la circulación y sus valores solubles pueden reflejar la expresión del fenómeno inflamatorio endotelial. En la práctica clínica se ha demostrado la utilidad de la detección sérica de diferentes marcadores de inflamación endotelial como: la selectina-E, moléculas de citoadhesión vascular-1 (VCAM-1), las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y proteína C reactiva de alta sensibilidad, la interleuquina 6 (IL-6) que son las principales moléculas proinflamatorias que inducen expresión de factores de adhesión y activación endotelial en presencia de SM (17). Otro marcador de la inflamación del endotelio y de aterosclerosis subclínica, es la medición del grosor de la íntima de la arteria carótida (cIMT). Esta medición se hace mediante ultrasonido de alta resolución, lo cual es una medición no invasiva y aceptada en los niños (17). Estos biomarcadores inflamatorios están fuertemente implicados en la iniciación, aceleración y progresión de lesiones arterioscleróticas. Además, las características físicas como por ejemplo obesidad o sobrepeso o peso normal (fenotipo clínico) y el equilibrio lipídico por ejemplo la dislipidemia (fenotipo biológico) del SM contribuye al desarrollo de un estado proinflamatorio crónico con inflamación vascular subclínica, que modula y da como resultado aterosclerosis (17).

Estudios observacionales han reportado que los niveles bajos de 25OH-Vitamina D están relacionados con SM, diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares (18). Un metanálisis demostró que el incremento de los niveles de 25 OH Vit D en 25 nmol/L, este incremento de la 25OH-Vitamina D se comporta como un factor protector del SM (18). Por tanto, es un factor de protector de enfermedades cardiovasculares en diferentes poblaciones (18). Esto se ve refrendado en estudios epidemiológicos donde el aumento mortalidad cardiovascular se asocia a déficit de 25OH-Vitamina D (14). El factor cardioprotector de la 25OH-Vitamina D es en parte atribuido a la distribución del receptor de vitD (RVD) y a la activación de la expresión enzimática en el músculo liso vascular y las células endoteliales (14). Estudios *in vitro* han mostrado el aumento de la expresión de las moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1), y IL-6 en ausencia del RVD (14). Este estudio pone de manifiesto profundizar sobre el efecto del SM en la expresión de los biomarcadores precoces de aterosclerosis subclínicos (17) y los cambios de ellos con la intervención nutricional y actividad física al prevenir el SM en los niños y más aún en los niños con LLA.

La sobrevida de los niños eutróficos con leucemia es mejor si los comparas con niños con leucemia desnutridos y obesos, ya que esto está asociado con menor morbi-mortalidad. Chile se acerca a la realidad de los países de altos ingresos por los cambios en la dieta, en el estilo de vida sedentario, en los factores demográficos y socioeconómicos que han llevado a una alta ingesta en azúcares y grasas saturadas (11), esto se ve reflejado en un incremento de la prevalencia de obesidad, por esta razón aumenta aún es más el riesgo de desarrollar SM al envejecer. De hecho, la mayoría de los

niños con LLA exceden las recomendaciones calóricas en la dieta tanto como en azúcares y grasas (11,19). Algunos estudios han demostrado que la intervención educacional produce cambios en la dieta, aumentando la ingesta de alimentos saludables, y así disminuye la obesidad y también los factores de riesgo para desarrollar el SM (20,21). El SM está asociado a enfermedades crónicas tales como: cardiovasculares, obesidad, diabetes, hipertensión y algunos tipos de cáncer, la intervención nutricional al educar en la ingesta de alimentos saludables transformaría en un factor de riesgo modificable (20). Así como la promoción de estilos de vida saludable con una dieta rica frutas y verduras, baja en azúcares y grasas saturadas asociada a una actividad física regular es el desafío actual, es difícil ya que los alimentos altos en azúcares son más atractivos, adictivos y de menor costo que los alimentos saludables, así, esto se hace más complejo aún, en las familias de bajos ingresos económicos ya que tienen los ingresos limitados para comprar alimentos saludables (11). Dos estudios chilenos mostraron que la prevalencia de obesidad en los colegios podía ser disminuido en forma significativa si los niños eran educados sobre alimentación saludable. Los alumnos y sus padres fueron educados por una nutricionista, y esto logró cambiar los hábitos en la alimentación, disminuyendo la prevalencia de sobrepeso y obesidad (20,21,25).

El promover la actividad física, es otra intervención exitosa, y se considera una piedra angular en la prevención de la diabetes tipo 2 mejorando la sensibilidad a la insulina a través de los efectos directos de la captación de la glucosa en el músculo esquelético. Estudios en adolescentes han mostrado que la actividad física está asociada a mejorar el metabolismo de la glucosa y el gasto energético en reposo y disminuye la resistencia a la insulina (22). Por ejemplo, algunos estudios han mostrado que el transporte de la glucosa puede ser incrementado por la actividad física, y también han mostrado que el ejercicio aeróbico aumenta la capilarización, conduciendo a mejorar el flujo sanguíneo, el suministro de oxígeno al tejido muscular, y por último a optimizar el metabolismo de las grasas, aumentando el colesterol HDL (protector) y disminuyendo la presión sanguínea (23).

Estudios en pacientes en tratamiento de una LLA presentaban una pérdida de la fuerza de flexión, una disminución en el rango del movimiento activo y debilidad muscular. Esto se debe a que algunas quimioterapias afectan las señalizaciones nerviosas, y se conocen como neurotóxicas, entre ellas están la vincristina y el metotrexato (7). Este efecto adverso aparece precozmente provocando un impedimento en el movimiento del rango articular del tobillo, fatiga, disminución de la fuerza muscular proximal, que también es secundaria por la enfermedad y los glucocorticoides. Por esta razón las intervenciones en la actividad física no son efectivas antes del séptimo día del inicio del tratamiento debido a que el dolor ha sido controlado (7).

En la actualidad, los estudios de SM en pacientes en tratamiento de LLA son limitados y escasos. El número de estudios en la población estudiada son casuísticas pequeñas, lo que lleva a tener una baja significancia estadística, disminuyendo la asociación entre LLA y SM. La mayoría de los estudios no exploran los factores de riesgo que desencadenarían el SM al diagnóstico o durante el tratamiento (25). Por esta razón, es necesario evaluar si la intervención nutricional y actividad física desde el día 7 del diagnóstico podrían disminuir el riesgo para desarrollar un SM, y también con el estudio de biomarcadores se podría identificar a los pacientes que a pesar de cambiar su estilo de vida y ser eutróficos tiene igual riesgo de desarrollar SM y aterosclerosis prematura, y así tratar en forma precoz farmacológicamente evitando una muerte prematura.

#### Bibliografía:

- 1.-Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 3:1595–1607.
- 2.-Abu-Ouf NM, Jan MM. Metabolic syndrome in the survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Obes Res Clin Pract* 2015; 9:114–124.
- 3.-Arhens W, Moreno LA, Mårild S, et al. Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38 Suppl 2:S4-S14.
- 4.-Vora A, Andreano A, Pui CH, et al. Influence of cranial radiotherapy on outcome in children with acute lymphoblastic leukemia treated with contemporary therapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2016; 34:919–926.
- 5.-Trimis G, Moschovi M, Papassotiriou I, et al. Early indicators of dysmetabolic syndrome in young survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood as a target for preventing disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007; 29:309-314

- 6.-Higgins V, Adeli K. Pediatric metabolic syndrome: pathophysiology and laboratory assessment. *EJIFCC*. 2017; 28:25-42.
- 7.-Ness KK, Kaste SC, Zhu L, Pui C-H, Jeha S, Nathan PC, et al. Skeletal, neuromuscular and fitness impairments among children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia Lymphoma*. 2015; 56:1004–1011.
- 8.- Paris C, Yates L, Lama P, et al. Evaluation of metabolic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59:306-310.
- 9.-El-Rashedy FH, El-Hawy MA, El Hefnawy SM, et al. Assessment of obesity and hepatic late adverse effects in the Egyptian survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a single center study. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2017; 9: e2017026.
- 10.-Zhang FF, Liu S, Chung M, et al. Growth patterns during and after treatment in patients with pediatric ALL: a meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62:1452-1460.
- 11.- Atalah SE. Epidemiología de la obesidad en Chile. *Rev Med Clin Condes*. 2012; 23:117-123.
- 12.-Gómez-Candela C, Canales-Albendea MA, Palma-Milla S, et al. Intervención nutricional en el paciente oncohematológico. *Nutr Hops*. 2012; 27:669-680.
- 13.-Vanlancker T, Schaubroeck E, Vyncke K, et al. Comparison of definitions for the metabolic syndrome in adolescents. The HELENA study. *Eur J Pediatr*. 2017; 176:241-252.
- 14.-Salekzamani S, Shakeri A, Mehralizadeh H. The effects of vitamin D supplementation on proatherogenic inflammatory markers and carotid intima media thickness in subjects with metabolic syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Endocrine*. 2017; 57:51-59.
- 15.-Weiss R, Bremer AA, Lustig RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Ann N Y Acad Sci*. 2013; 128:23–40.
- 16.- Cook S, Auinger P, Li C, Ford ES. Metabolic syndrome rates in United States adolescents, from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *J Pediatr*. 2008;152:165-70.
- 17.-Al-Shorman A, Al-Domi H, Faqih A. Markers of subclinical atherosclerosis in schoolchildren with obesity and metabolic syndrome. *Swiss Med Wkly*. 2017; 147: w14446.
- 18.-Li LH, Yin XY, Yao CY, et al. Serum 25-hydroxy vitamin D, parathyroid hormone, and their association with metabolic syndrome in Chinese. *Endocrine*. 2013; 44:465-472.
- 19.- Ladas EJ, Orjuela M, Stevenson K, Cole PD, Lin M, Athale UH, et al. Dietary intake and childhood leukemia: The Diet and Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (DALLT) cohort study. *Nutrition*. 2016; 32:1103–1109.
- 20.- Ratner R, Durán S, Balmaceda S, Atalah E, et al. Impacto de una intervención en alimentación y nutrición en escolares. *Rev Chil Pediatr*. 2013; 84:634–640.
- 21.- Vío F, Salinas J, Montenegro E, González CG, Lera L. Efecto de una intervención educativa en alimentación saludable en profesores y niños preescolares y escolares de la región de Valparaíso, Chile. *Nutrición hospitalaria*. 2014; 29:1298–1304.
- 22.- Pacifico L, Anania C, Martino F, et al. Management of metabolic syndrome in children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovas* 2011; 21:455-466.
- 23.- Guinhouya BC, Samouda H, Zitouni D, et al. Evidence of the influence of physical activity on the metabolic syndrome and/or insulin resistance in pediatric population: a systematic review. *Int J Pediatr Obes* 2011; 6: 361-388.
- 24.- Warris L, Van den Akker E, Bierings M et al. Acute Activation of Metabolic Syndrome Components in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients treated with Dexamethasone. *PLOS ONE/DOI:10.1371 journal. pone.0158225* June 30, 2016
- 25.-Puimakers VG, Van Wass M, Neggers SJCM et al. Metabolic syndrome as cardiovascular risk factor in childhood cancer survivors. *Critical review in oncology /hematology* 113 (2019): 129-141



## 7. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la efectividad de una intervención nutricional y de actividad física en la disminución de la incidencia del SM, biomarcadores de aterosclerosis subclínica durante el tratamiento de niños(as) y adolescentes con LLA?

## 8. HIPÓTESIS

En pacientes con LLA, una intervención nutricional y de actividad física, a partir del momento en que se inicia el protocolo de tratamiento para la LLA, puede disminuir la incidencia del SM y de los biomarcadores de aterosclerosis subclínica en los(as) niños(as) durante el tratamiento.

La hipótesis es que en niños(as) y adolescentes con LLA que no reciben esta intervención tienen 5,5 veces más riesgo de presentar SM y biomarcadores de aterosclerosis subclínica positivos durante el tratamiento que aquellos que no reciben esta intervención (Riesgo Relativo=5,5).

Esto se sustenta en que la aparición del SM y de biomarcadores de aterosclerosis subclínica en niños(as) o adolescentes durante el tratamiento de la LLA, podría alcanzar una incidencia de hasta un 80% durante el tratamiento con dexametasona (24). Esto se debe, en parte, a los efectos colaterales que tienen los medicamentos del protocolo de tratamiento de la LLA.

En ausencia de datos sobre el SM durante el tratamiento, se ha tomado como apoyo el estudio de niños(as) con TPH (8), donde se observó una prevalencia de SM de 32%. Por tanto, en un escenario conservador, se consideró que se podría observar la mitad de este valor en niños no intervenidos, es decir 16%. Esto sería, además, un poco más que el mínimo de la prevalencia de SM, detectada en los sobrevivientes de LLA, la cual oscila entre un 12-39% (2). Así es como, se espera que en niños(as) y adolescentes intervenidos, la incidencia del SM y biomarcadores de aterosclerosis subclínica se reduciría a un 3% aproximadamente.

## 9. OBJETIVOS

### A.- OBJETIVO GENERAL

Evaluar la efectividad de la intervención precoz en los hábitos de alimentación y actividad física en disminuir de la incidencia del SM y biomarcadores de aterosclerosis prematura subclínica durante el tratamiento pacientes con LLA en la infancia

### B.- OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.Describir los factores de riesgo que componen el SM en todos los grupos estudiados.
- 2.Comparar la prevalencia del SM al momento del diagnóstico de LLA con un grupo control sin LLA.
- 3.Comparar la incidencia de SM en pacientes en tratamiento con LLA con y sin intervención al año del tratamiento.
- 4.Describir los biomarcadores de aterosclerosis prematura subclínica en los pacientes con intervención a los 6 meses y al año del tratamiento de la LLA con y sin SM.

## 10. METODOLOGIA.

(Detalle su metodología e incluya las referencias bibliográficas que correspondan. Se sugiere incluir el **tipo de estudio, el lugar del estudio, el período, los criterios de inclusión y exclusión, las definiciones de las variables a estudiar, las técnicas a utilizar y el análisis estadístico**. Máximo 2 páginas).

Es un diseño de cohorte prospectiva, cuasi-experimental y multicéntrico de 6 hospitales de Santiago uno de ellos es Hospital Luis Calvo Mackenna y un Hospital de Regional de Valdivia. Todos los debuts de LLA serán comparados con un grupo control sano, además, los pacientes con LLA serán divididos en 2 grupos, uno con intervención y otro sin intervención.

Definiciones:

a.1.- Síndrome Metabólico según los criterios de Cook en niños entre 4 y 9 años. En mayores de 10 años se aplicará la definición de la IDF (3).

a.2.-Grupo Intervenido: Pacientes del Hospital Luis Calvo Mackenna que cuenta con horas exclusivas de nutricionista y kinesiólogo para pacientes oncológicos. Se aplicará una pauta de alimentación saludable, educación semanal durante el primer mes, luego cada 2 semanas el segundo mes y finalmente mensual hasta completar los 6 meses de seguimiento. La actividad física se iniciará a los 7 días del diagnóstico con ejercicios paulatinos hasta llegar a 45 minutos 3 veces a la semana. Si al paciente se le pesquiza SM será derivado al endocrinólogo.

a.3.-Grupo no intervenido: pacientes de otros hospitales se evaluará parámetros nutricionales y de laboratorio para diagnosticar sobrepeso, obesidad y/o SM. Todos los pacientes con malnutrición por exceso y/o SM serán derivados a la nutricionista de cada Hospital de acuerdo con horas disponibles. Si tienen SM serán derivados al endocrinólogo.

a.4.-Grupo control, corresponde a los niños en tratamiento de parasitosis o en hospital de día que serán pareados por sexo y edad con cada grupo: Se les hará una evaluación nutricional y medición de glicemia y perfil lipídico. Si tienen diagnóstico de malnutrición serán derivados a la nutricionista del pool de cada hospital y al endocrinólogo si tiene SM.

a.5.-La población: pacientes entre 4 y <15 años que ingresen durante 12 meses del estudio. El grupo control sano será pareado por edad y sexo. Tamaño de la muestra total será de 72 LLA para el grupo intervenido y 72 LLA para el grupo no intervenido, el grupo control sano será 144 niños. Este cálculo se hizo utilizando la aproximación de POISSON, nivel de significancia de 0.05 y una potencia de la prueba estadística del 80% en un contraste unilateral. Un riesgo relativo mínimo de 5,5 y la tasa de pacientes con síndrome metabólico en el grupo de no expuestos de 3%. Una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%.

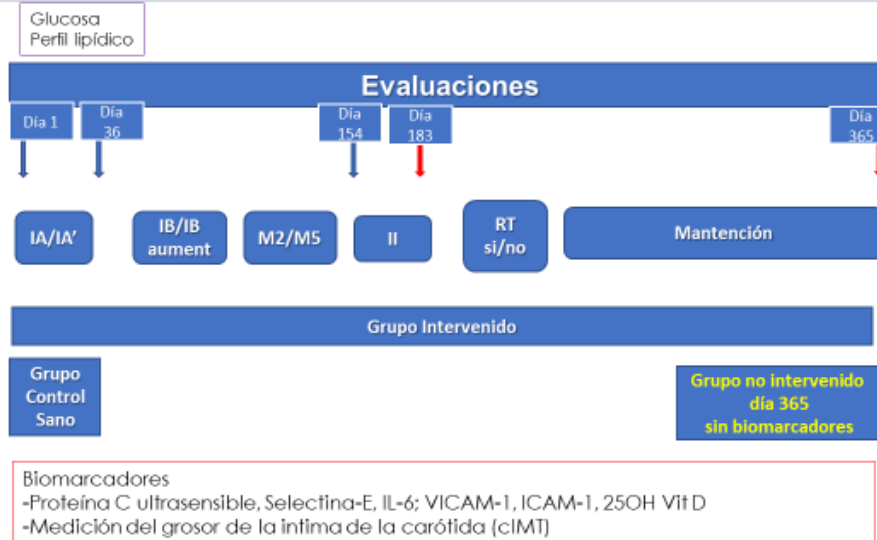
a.6.-Criterios de exclusión de pacientes con LLA o controles sanos: menores de 4 años, recaída, segundo cáncer y los pacientes con Diabetes Mellitus y/o HTA previa a la leucemia. Pacientes con genopatía conocida o impedimento físico para hacer actividad física.

a.7.- Recolección en base de datos on-line protegidos y anónimos: edad, sexo, estado nutricional, perímetro abdominal, desarrollo puberal, etapa del tratamiento, pliegues antropométricos, rango de movilidad articular, fuerza y frecuencia cardíaca durante el test de marcha de 6 minutos, además de glicemia en ayunas de 8 horas, glicemia, HDL-colesterol y triglicéridos. Para el grupo intervenido en la primera semana y los días: +35, +154, +183 y +365. Los biomarcadores se evaluarán día +182 y +365. En el grupo control sano, se evaluará el primer mes de enrolamiento con parámetros nutricionales, perímetro abdominal, presión arterial, glicemia y perfil lipídico. En el Grupo con LLA no intervenido será evaluado solo el día +365 con parámetros nutricionales, P. abdominal, Presión arterial, glicemia y perfil lipídico.

a.8.- Análisis estadístico: cálculo del riesgo relativo con su respectivo Intervalo de confianza. Se comparará entre cohortes de niños con LLA con y sin intervención. Además, se comparará la curva de sobrevida, mediante el estadístico de Log-Rank y Kaplan-Meier. Se hará una comparación de prevalencia de SM entre niños con LLA y niños normales mediante el estadístico de Z. En conjunto con lo anterior, se hará un análisis descriptivo de la población mediante estadísticas de frecuencia y de resumen, acorde con el tipo de variable analizada.

a.9.- Sesgo y limitaciones, cada hospital tiene diferente disponibilidad de nutricionistas y educación. Se hace una encuesta inicial a los hospitales no intervenidos. El Hospital Luis Calvo Mackenna es el único del país que tiene nutricionista y kinesiólogo de dedicación exclusiva para pacientes oncológicos.

## Protocolo y Evaluaciones durante el estudio



### VARIABLES A ESTUDIAR AL GRUPO INTERVENIDO

**1.- Médicas:** antecedentes familiares de diabetes, hipertensión, obesidad y SM. Parámetros antropométricos como peso, talla, perímetro abdominal, glicemia, perfiles lipídicos serán evaluados en los días: primera semana, día 35, día 154, día 182 y 242. Los biomarcadores serán evaluados los días 182 y 365.

**2.- Nutricionales:** Para la evaluación nutricional de los pacientes se utilizará el Z score de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del Índice de Masa Corporal (IMC) y se diagnostican en 5 categorías: (i) Obeso: IMC entre + 2 y + 2.99 Desviación Estándar (DS); (ii) Sobrepeso: IMC entre +1 y +1.99 DS; (iii) Eutrófico: IMC entre - 0,99 y 0.99 DS; (iv) Riesgo de Desnutrición: IMC entre -1 y -1.99 DS; (v) Desnutrición: IMC bajo -2.0 DS.

**3.- Kinésicas:** se evaluará sólo a los pacientes intervenidos movilidad articular, fuerza muscular y test de marcha. Se le entregará a cada paciente una pauta de ejercicio aeróbico, fortalecimiento muscular, flexibilidad. Como recordatorio se mandarán mensajes de texto semanales.

**4.- Laboratorio:** Las muestras de sangre serán realizadas al paciente en ayuno de por lo menos 8 horas. Los cuáles serán: glicemia (mg/dL); colesterol total (mg/dL); HDL colesterol (mg/dL); triglicéridos (mg/dL). Las muestras serán procesadas usando el método químico en seco en los laboratorios clínicos de cada hospital del estudio, y el análisis será desarrollado usando el sistema in vitro 250 (Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ). Los biomarcadores serán medidos el día +183 y +365. Luego las muestras serán centrifugadas y separadas en alícuotas de suero para luego ser almacenadas a -80°C hasta ser analizadas. Se medirán los siguientes biomarcadores: IL-6, E-Selectina, VCAM -1, ICAM -1, Proteína C de alta sensibilidad y 25 (OH) Vitamina D. Las muestras serán analizadas con los kits enzimáticos de alta sensibilidad por el test de ELISA (RayBiotech-Inc, Nor-cross, CA, USA). La medición de la concentración de 25(OH) Vitamina D será determinada por inmunoensayo quimioluminiscente (Diasorin, Stillwater, USA).

### **5.- Medición del grosor de la íntima media de la Carótida (cIMT)**

Se les efectuará una ecografía con un ultrasonido modo B en el día +182 o al término de la dexametasona (17).

### 11. PRESENTACIÓN A COMITÉ DE ÉTICA CIENTÍFICO O DE INVESTIGACIÓN (CEC)

Esta evaluación es **OBLIGATORIA** para toda investigación que involucre **SERES HUMANOS, DATOS SENSIBLES y/o USO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS HUMANAS**

Marcar situación que corresponde al momento de presentar el proyecto a la Unidad Académica del HLCM

X	Proyecto está <b>APROBADO</b> por Comité de Ética de Investigación (CEC) Acreditado
	Señalar CEC: Comité de ética pediátrico del SSMO y del Hospital de Valdivia
	Señalar nombre del Médico Pediatra del CEC que participó en la Evaluación del Proyecto: <b>Dr. Marcelo Ducheylard Ruiz de Gamboa</b>
	Adjuntar Carta de Aprobación del CEC al final del documento, del director y la UCAD

	Proyecto está <b>PRESENTADO</b> a un Comité de Ética de Investigación (CEC) Acreditado
	Señalar CEC:
	Recordar enviar carta de aprobación a Unidad Académica en cuanto sea aprobado

### 12. CONSENTIMIENTO Y/O ASENTIMIENTO INFORMADO (se incluye una pequeña guía para realizar consentimientos al final de este formulario)

Se adjuntan consentimiento y asentimiento informados aprobados por los Comité de ética del grupo control sano y grupos con LLA con y sin intervención.

### 13. PLAN DE TRABAJO:

1. Etapas
2. Actividades específicas
3. Unidades clínicas y/o administrativas en las que se desarrollarán las actividades
4. Tiempo de desarrollo de cada actividad
5. Análisis de datos y resultados
6. Tiempo total de desarrollo de proyecto
7. Difusión de resultados: presentación en congresos, publicaciones

Objetivos Específicos	Etapas o actividades	Meses											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1.-Describir los factores de riesgo que componen el SM	Reclutamiento de pacientes nuevos oncología	X	X	X	X	X	X						
	Evaluaciones de pacientes oncología, nutrición y kinesiólogía	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
2.-Comparar la prevalencia del SM al diagnóstico de LLA con un grupo control sano.	Reclutamiento de controles sanos parásitos y hospital de día	X	X	X	X	X	X						
	Recolección y procesamiento de muestras para glicemia y perfil lipídico, Enfermeras de oncología y laboratorio clínico	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
3.-Comparar la incidencia del SM al año del tratamiento de la LLA del grupo intervenido con el grupo no intervenido.	Recolección de muestras para biomarcadores enfermeras de oncología	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Procesamiento de biomarcadores laboratorio clínico	X					X						X
4.-Describir los biomarcadores de aterosclerosis subclínica a los 6 y 12 meses del diagnóstico de LLA en el grupo intervenido con y sin SM.	Evaluación nutricional nutrición	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Evaluación de actividad física kinesiterapia	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Registro de datos oncología, nutrición y kinesiólogía	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Análisis de datos todo el equipo multidisciplinario		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Presentaciones a Congresos Nacionales e Internacionales						X						X
	Publicaciones en Revista Nacional e Internacional												

#### 14. PRESUPUESTO

Resume la distribución de los fondos de acuerdo al siguiente esquema. Especifique y justifique brevemente los gastos que espera realizar en cada ítem en el espacio bajo la tabla. (Use máximo una página).

EN USO DE RECURSOS CONSIDERAR:

- Para compras superiores a \$500.000 (reactivos, equipos, etc) adjuntar 2 cotizaciones de referencia

ITEM	Cantidad	Costo Neto	Costo total (iva inc)	Justificación
Insumo 1				
Insumo 2				
Insumo 3				
Reactivo 1 selectina	1	523,152		
Reactivo 2 II-6	1	613,782		
Reactivo 3 VCAM-1	1	533,232		
Reactivo 4 Prot C	1	533,232		
Reactivo 5 ICAM-1	1	523,152		
<b>PRESUPUESTO TOTAL DEL PROYECTO</b>		<b>2.716.560</b>	<b>3.232.706</b>	<b>Se hará un descuento hasta 3 millones, se adjunta presupuesto y mail que lo acredita, este presupuesto será válido hasta el 31 de marzo 2020</b>

Comentarios y observaciones respecto del presupuesto. En el caso de existir otra fuente de financiamiento, especificar el aporte al proyecto.

No existen otras fuentes de financiamiento, sólo se cuenta con el aporte no pecuniario de la Universidad de Valparaíso de 2 horas semanales para co-investigada, PhD Ana Zepeda

#### 14.Resultados preliminares

Hemos enrolado a 53 pacientes, de los cuales 50 de ellos ha sido en el HLCM y 3 del Hospital de Valdivia.

Se excluyen los pacientes no intervenidos del Hospital de Valdivia por datos incompletos y uno del HLCM por recaída y luego fallece. De los 49 pacientes restantes, 19 son controles sanos y 31 son paciente intervenidos. En esta evaluación preliminar mostraremos a 25 de ellos, y la evolución en el tiempo del SM en la siguiente tabla.

#### Incidencia de Síndrome Metabólico

Evaluación	N° de pacientes	% de SM
1° semana	25	32
Día 35	24	17
Día 154	20	5
Día 183	18	22
Día 365	13	0

Tenemos congeladas las muestra para procesar los biomarcadores de los días 183 y 365 para ser procesados cuando se disponga de ellos en los pacientes que han llegado a esos días respectivamente.