

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL CENTRO
MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRIA

146
249

**DESNUTRICION SEVERA COMO UN FACTOR PRONOSTICO DE
MORTALIDAD DURANTE LA FASE DE QUIMIOTERAPIA DE
INDUCCION A LA REMISION, EN PACIENTES PEDIATRICOS
CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA.**

TESIS

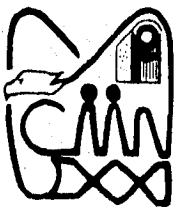
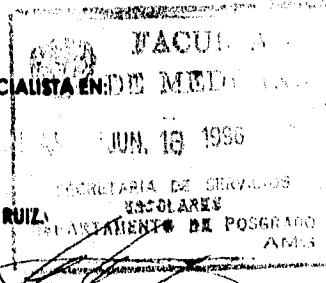
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN: MEDICINA

PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA:
DRA. NORMA ISABEL REYES RUIZ

TUTOR
DR. JUAN MANUEL MEJIA ARANQUE

CO-TUTORES
DR. ARTURO FAJARDO GUTIERREZ⁽¹⁾
DR. ROBERTO BERNALDEZ RIOS⁽²⁾
DRA. ANA MARIA MEJIA DOMINGUEZ⁽⁴⁾



- (1) RESIDENTE DE 3ER AÑO DE LA ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MEDICA, HOSPITAL DE PEDIATRIA CENTRO MEDICO NACIONAL "SIGLO XXI"
- (2) UNIDAD DE INVESTIGACION MEDICA EN EPIDEMIOLOGIA CLINICA, HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL "SIGLO XXI"
- (3) SERVICIO DE HEMATOLOGIA, HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL "SIGLO XXI"
- (4) SERVICIO HEMATOLOGIA, HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

[Handwritten signature]

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

A DIOS

Por brindarme su Amor y Fortaleza para seguir siempre Adelante.

A MIS PADRES

Porque gracias a ellos he logrado una meta más en mi vida.

A ALFREDO

Por su Apoyo y Amor Incondicional.

A TODOS LOS NIÑOS

Porque a través de ellos aprendemos día a día y por ser una expresión de Dios.

A LOS DOCTORES Y MAESTROS

Que tuvieron la capacidad de comprendernos y de transmitirnos su experiencia.

A MIS AMIGOS Y FAMILIARES

Especialmente a mi Tía Gloria, Paly y Enoe por la confianza depositada.

AGRADECIMIENTO

A la Dra. Benítez Aranda Herminia
Al Dr. Juan Luis Shum
A la Dra. Martínez García Ma Carmen
Y a la Dra. Rodríguez Zepeda Ma Carmen

RESUMEN

" DESNUTRICION SEVERA COMO UN FACTOR PRONOSTICO DE MORTALIDAD DURANTE LA FASE DE QUIMIOTERAPIA DE INDUCCION A LA REMISION EN PACIENTES PEDIATRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA "

OBJETIVO: Determinar el efecto de la desnutrición severa sobre la mortalidad en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) durante la fase de quimioterapia de inducción a la remisión.

DISEÑO : Estudio de casos y controles.

SITIOS DEL ESTUDIO : Pacientes atendidos en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI y en el Hospital Infantil de México .

UNIDADES DE ESTUDIO : Caso: pacientes que murieron durante la fase de Inducción a la Remisión. Control: pacientes que sobrevivieron por lo menos durante las fases de inducción a la remisión y durante la consolidación.

TAMAÑO DE LA MUESTRA : Se incluyeron 17 casos y 76 controles. Los pacientes incluidos fueron aquellos con diagnóstico de LLA y que se les hubiera podido iniciar por lo menos una droga antineoplásica. Los controles fueron seleccionados en base al mismo sexo de los casos \pm 18 meses y del mismo Hospital que el caso.

INTERVENCIONES : Variable Dependiente : muerte en la inducción a la remisión.

Variable Independiente : Desnutrición severa (< 80% con índice peso/talla).

Variables de confusión: Infecciones, hemorragias, complicaciones metabólicas, gravedad en el ingreso y tipo de riesgo .

ANÁLISIS DE DATOS : Los datos se capturaron con el paquete estadístico EPI-INFO. Se obtuvieron frecuencias simples y medidas de tendencia central tanto de casos como de controles. Se realizó análisis bivariado obteniendo razones de momios (OR) con intervalos de confianza (IC) al 95%, también se calculó prueba de ji cuadrada y prueba exacta de Fisher, significancia p menor de 0.05. Para controlar las variables confusoras se realizó un análisis estratificado calculando el OR de Mantel y Haenszel.

RESULTADOS Se incluyeron un total de 17 casos y 76 controles. De los casos el 52.9% (9 pacientes) correspondió al sexo masculino y de los controles el 57.9% (44 pacientes). La mayor proporción de casos se ubicó dentro de la clasificación de la LLA de alto riesgo (82.4%). Durante la inducción a la remisión es notorio que en los casos hubo un mayor número de pacientes que presentaron infección. La cuenta de neutrófilos totales fue mucho menor en los casos que en los controles (62 contra 106) y la duración de la neutropenia fue prácticamente igual en los grupos, sólo el 33% de los controles desarrollaron una hemorragia activa durante la inducción a la remisión, en comparación al 82.4% entre los casos. se observó una mayor frecuencia de desnutrición en el grupo de casos que en el de controles, por el índice peso/talla. En relación a los índices peso/edad y talla/edad prácticamente no se encontraron diferencias entre los grupos. En relación a la percentila del perímetro del brazo se observó una pequeña diferencia entre los grupos, siendo mayor la frecuencia de alteración en el grupo de casos. Con los niveles de albúmina ocurrió algo similar, reportándose una mayor frecuencia en el grupo de casos

CONCLUSION Los factores más importantes que influyeron en la mortalidad durante la inducción a la remisión fueron la presencia de infecciones, la presencia de sangrado activo y la desnutrición severa con el índice peso/talla. Este último reviste una gran importancia por la posibilidad de recuperar el estado nutricional antes de dar quimioterapia al paciente. Por lo tanto el reconocimiento de la desnutrición calórico proteica en pacientes con cáncer debe de ser parte tanto del diagnóstico como del tratamiento

ANTECEDENTES.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el tipo de cáncer más frecuente durante la infancia ^{1,2}. Ocupa una tercera parte de todos los cánceres en menores de 15 años. Su incidencia anual promedio en el D.F. es de 16.33×10^6 ².

Actualmente entre el 60 al 70% de los niños recién diagnosticados alcanzan una sobrevida mayor a los 5 años. ³ Incluso se acepta que aproximadamente el 50% de los niños con LLA pueden ser curados al utilizar una combinación entre múltiples drogas antineoplásicas a nivel sistémico y meningeo. ⁴

Por otra parte los factores que más importantemente se asocian a la sobrevida de los pacientes son la edad y la cuenta de leucocitos en el momento del diagnóstico; así como el cariotipo de la célula leucémica. ¹

Recientemente la desnutrición se ha propuesto como un factor pronóstico en los niños con LLA. Lobato-Mendizabal encontró que los pacientes que en el momento del diagnóstico se encontraban desnutridos tuvieron una sobrevida a los 5 años del 26% contra el 83% en los bien nutridos ($p < 0.05$). El medio por el que se explica esto, es porque se considera que los pacientes desnutridos tienen una menor tolerancia a la quimioterapia de mantenimiento lo cual los conduce a sufrir más recaídas y por consiguiente una menor sobrevida. ^{5,6}

Reilly ⁷ propone tres mecanismos por los cuales influye la desnutrición sobre la respuesta al tratamiento :

- a) La desnutrición es un marcador no específico de la enfermedad por lo tanto entre más desnutrido se encuentre un paciente simplemente está más enfermo.
- b) La desnutrición puede alterar la función inmune así como la hematopoyesis y disminuir la tolerancia a la quimioterapia y todo esto conduce a un peor pronóstico.
- c) La adiposidad corporal en los pacientes (peso /talla es una aproximación de la adiposidad) ha mostrado influir en la farmacocinética de un gran número de drogas, incluyendo agentes antineoplásicos.

Borato Viana ⁸ también enfatiza el papel de la desnutrición en la respuesta inmune y en la pobre tolerancia a la quimioterapia en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

Si bien la desnutrición se ha observado como un factor pronóstico también en otros tipos de cáncer ^{9,10} no obstante esta asociación ha sido observada en la sobrevida a largo plazo. Desconociéndose cual es su efecto en la mortalidad a corto plazo, como es durante la fase de quimioterapia de inducción a la remisión.

Esto se puede considerar como muy importante, ya que si bien la principal causa de muerte en los pacientes con LLA es la infección.¹¹ Durante la inducción a la remisión dependiendo de la serie son diferentes las causas asociadas con la mortalidad. En el siguiente cuadro se hace referencia a estudios llevados a cabo antes de 1980 y se observa que resalta entre todos estos estudios, la sepsis como la principal causa de muerte.¹²

Estudio	No pacientes	No drogas	No muertes	Porcentaje	Causa principal
St Jude I-IX	918	2-5	27	3.0	Sepsis
Children's Cancer Group 101-143	815	3	26	3.0	Sepsis
Acute Leukemia Group B 7111	646	2-3	36	5.0	Sepsis
Berlin/Frankfurt/Munster 70-76/76-79	231	8-11	7	3.0	Sepsis
Sidney Farber Cancer Center 73-01	137	5	1	0.7	Falla cardiaca
Memorial Sloan-Kettering L-2-L-10	133	8	3	2.0	Hepatitis
París 06-LA-66	100	3	4	4.0	Sepsis
Total	2980		104	3.0	

En una revisión realizada en el Hospital de Pediatría de la Universidad de Helsinki, Finlandia; sobre mortalidad en pacientes con LLA, encontraron que el 46% de las muertes estudiadas se asociaron a un proceso infeccioso (17 de 37 muertes). Sin embargo en la única fase en la que no se observó a la infección como la principal causa de muerte, fue entre las defunciones ocurridas durante la inducción a la remisión.¹³ Aquí la principal causa de muerte fue la toxicidad de las drogas.³⁻⁵

En otro estudio realizado por el grupo Inglés de Oncología Pediátrica,¹⁴ se encontró que el 84% de las muertes registradas se debieron a alguna complicación de la neoplasia (en este estudio se incluyeron todos los tipos de cáncer). Específicamente en los pacientes con LLA que murieron durante la fase de inducción a la remisión todos fallecieron por una complicación de la enfermedad.

Estos tres factores: la sepsis, la toxicidad a los medicamentos y otras complicaciones de la leucemia son más frecuentes en los pacientes con desnutrición^{7,8,10}

No obstante la baja mortalidad durante la inducción a la remisión (del 0.7 al 5%) es importante considerar que en un momento donde el 95% de los pacientes pueden alcanzar una remisión completa durante la inducción y el 75% podrá alcanzar una sobrevivida mayor de los 5 años, es algo de lamentar el hecho de que éstos pacientes fallezcan durante la inducción a la remisión. Por lo que es importante identificar cuales son los factores que provocan la defunción en éstos pacientes.

En un estudio previo realizado por nuestro grupo de investigación,¹⁵ se encontró que los pacientes con LLA con un índice peso/talla menor al 85%, tuvo una razón de momios (OR) de 4.8, para morir durante la inducción a la remisión. El riesgo para infecciones fue de 3.38 y de 5.6 para las hemorragias. No obstante estas asociaciones no fueron estadísticamente significativas dado el pequeño tamaño de la muestra incluida en el estudio.

Por lo que en el presente estudio se planteó el siguiente problema:

La sobrevivida de los pacientes pediátricos con LLA ha aumentado durante los últimos años. Sin embargo existe aún un grupo muy afectado que tiende a morir durante las primeras fases de tratamiento. El estado de nutrición podría estar jugando un papel importante.

Pregunta:

¿Cuál es el efecto de la desnutrición severa sobre la mortalidad durante la fase de inducción a la remisión?

OBJETIVO

Determinar el efecto de la desnutrición severa sobre la mortalidad en pacientes con LLA, durante la fase de inducción a la remisión.

HIPOTESIS

Los pacientes con un estado de desnutrición severo tienen un mayor riesgo de morir durante la fase de inducción a la remisión.

JUSTIFICACION

La desnutrición es un fenómeno frecuente en los pacientes con LLA,^{16,17} recientemente se ha observado su importancia en el pronóstico de la enfermedad.^{5,7,8}

Se ha hecho énfasis de que en los países en vías de desarrollo pudiera tener una mayor influencia éste factor en la supervivencia de los pacientes.⁸ No obstante no se conoce cual es el efecto de la desnutrición en la mortalidad que ocurre en las fases tempranas del tratamiento (inducción a la remisión). El conocer dicha asociación permitirá nuevas estrategias en el manejo del paciente desnutrido con LLA y con ello pretender disminuir la mortalidad temprana en estos pacientes.

PACIENTES, MATERIAL Y METODOS

DISEÑO

Estudio de casos y controles.

Se incluyeron 17 casos y 76 controles.

Definición de Caso: Los casos fueron aquellos pacientes con LLA que murieron durante la fase de inducción a la remisión.

Definición de Control: Los controles fueron pacientes con LLA que sobrevivieron por lo menos durante las fases de inducción a la remisión y durante la consolidación.

Existieron dos tipos de controles: pacientes que fallecieron posterior a la etapa de inducción y consolidación, y pacientes que en el momento del estudio estaban vivos. Del mismo sexo y \pm 18 meses que los casos.

El objetivo de incluir dos tipos de controles fue con la finalidad de disminuir el sesgo de sobrevida entre los controles.

UNIVERSO

Pacientes pediátricos con LLA que sean atendidos en Hospitales de tercer nivel.

MUESTRA

El Tamaño de muestra se calculó con el paquete EPI-INFO. Utilizando una p1 de 17.5% que es la frecuencia esperada de desnutrición entre los controles con el índice Peso/Talla (18). Una Razón de Momios (OR) de 5, obtenida de un estudio previo (15); valor alfa y beta convencionales y una razón casos controles de 1:5. Con lo que se obtuvo 19 casos y 95 controles. No obstante no fue posible conseguir todo el tamaño de la muestra por motivos de tiempo y se detuvo el estudio con 17 casos y 76 controles.

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA (diagnosticados por médula ósea de acuerdo a criterios de la FAB).
2. No importó edad ni sexo.
3. Pacientes a los que se les pudo comenzar por lo menos una droga antineoplásica.
4. Los controles fueron del mismo sexo y \pm 18 meses que los controles.
5. Los controles se obtuvieron del mismo hospital que los casos.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Otras leucemias.
2. Pacientes que murieron antes de recibir una droga antineoplásica.
3. Una causa de muerte no relacionada con la enfermedad (ejem accidentes).
4. Pacientes diagnosticados y tratados con drogas antineoplásicas en una Institución diferente a las incluidas en el estudio.
5. Que no tuviera registrado el peso y/o la talla del ingreso.

CRITERIOS DE ELIMINACION

1. Pacientes que no se encontró el expediente.

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

Dependiente:

Muerte en la inducción a la remisión.

Independiente:

Desnutrición severa: Se utilizaron tres índices:

Índice peso/talla; considerándose el nivel de corte del 80% que se ha propuesto es el que influye como factor pronóstico.¹⁰ El criterio más importante fue el índice peso/talla y los demás sirvieron para buscar interacciones en el análisis. Esta variable fue de tipo nominal.

Perímetro del Brazo (PB) se consideró de mayor riesgo cuando el PB se encontró por abajo de la percentila 5. O menor de 12 cm,¹⁰ además de utilizar las percentilas y que se encuentre por abajo de la 5.

Albúmina menor de 3.1 g/dl.

Quimioterapia: Se separaron cuando los pacientes recibieron vincristina, prednisona, epirrubicina, más quimioterapia intratecal, contra haber recibido cualquier otro medicamento. Sólo se incluyeron los medicamentos recibidos durante la inducción a la remisión (este período abarca aproximadamente las primeras 4 semanas posteriores al inicio de la quimioterapia). Esta variable fue de tipo nominal.

Confusión:

Infecciones: Todo proceso febril que hubiera ameritado tratamiento antimicrobiano hospitalario. Variable nominal.

Hemorragias: Todo proceso hemorrágico activo que hubiera requerido un manejo médico dentro del hospital. Variable nominal.

Complicaciones metabólicas: Sólo se consideró a la insuficiencia renal aguda. Variable nominal.

Gravedad en el Ingreso: Crisis blástica; cuenta de leucocitos mayor de $100 \times 10^9/l$ y/o que en el expediente se refiriera como tal. Variable nominal.

Tipo de Riesgo: Alto Riesgo fue todo paciente que en el momento del diagnóstico hubiera sido menor de 2 años o mayor de 10 años; o que hubiera presentado una cifra de leucocitos mayor de 25,000. Morfología L-3. Infiltración SNC, Renal o Testículo o Masa mediastinal y/o cuando en el expediente fuera referido como tal. Bajo Riesgo fue cuando tuvo entre 2 y 10 años; con una cifra de leucocitos menor de 25 mil en el momento del diagnóstico y que no hubiera presentado infiltración a SNC, renal, testicular o masa mediastinal y/o que en el expediente fuera referido como tal. Variable nominal.

Edad en el diagnóstico. Para el análisis se evaluó como variable continua y como categórica. Una categoría fue edad menor de 2 años y mayor de 10 y la otra categoría fue entre 2 y 10 años.

SERVICIOS Y HOSPITALES PARTICIPANTES:

Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS
Servicio de Hematología Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS
Servicio de Hematología del Hospital Infantil de México S.S.

PLAN DE TRABAJO

En primer lugar se llevó a cabo la estandarización del cuestionario que se aplicó (se anexa al final).

En el archivo del Hospital de Pediatría se revisó el registro de las defunciones en pacientes con LLA. Se incluyeron todas las que ocurrieron durante la inducción a la remisión y se llenaron los cuestionarios correspondientes. De las defunciones restantes se intentó seleccionar 2 controles para cada caso. Estas defunciones fueron de pacientes que fallecieron posterior a la inducción y a la consolidación (es decir que se encuentren en mantenimiento o en recaídas posteriores a la inducción y a la consolidación).

De un listado que se proporcionó en el Servicio de Hematología de dicho hospital, se seleccionaron los controles vivos.

En el Hospital Infantil, el servicio de Archivo Clínico fue proporcionando expedientes de donde se seleccionaron los casos y controles.

PLAN DE ANALISIS

En primer lugar se llevó a cabo la captura de los datos con el paquete EPI-INFO. La forma de limpiar la base de datos fue revisando registro por registro y comparándolo con el cuestionario donde se recogió la información.

Se obtuvieron frecuencias simples y medidas de tendencia central dependiendo de la escala en que fue medida cada variable; esto para casos y controles.

Posteriormente se calculó el análisis bivariado utilizando métodos para tablas de contingencia. Cálculo de la razón de momios (OR) con intervalos de confianza al 95%; prueba de ji cuadrada y cuando hubo en alguna celda un valor esperado menor de 5 se calculó la prueba exacta de Fisher. En estas últimas pruebas el valor de significancia fue cuando el valor de P se encontró por abajo de 0.05.

Para conocer si la edad era diferente entre los grupos se calculó la prueba de U de Mann-Whitney, una prueba no paramétrica para la comparación de medianas.

Para evaluar la interacción entre los índices antropométricos (ver definición operacional de variable independiente) se calculó una ji cuadrada de homogeneidad.

Para controlar el efecto de las variables potencialmente confusoras se calculó la OR de Mantel y Haenszel. Para considerar una variable como confusora se utilizaron dos criterios: Que la variable en el análisis bivariado resultara factor de riesgo y que en la diferencia entre el OR de Mantel y Haneszel (ajustado) y el crudo hubiera una diferencia mayor del 10%.

ASPECTOS ETICOS.

Este estudio no puso en riesgo la integridad física o psicológica de los pacientes por lo que no tuvo aspectos éticos a considerar.

RESULTADOS

DESCRIPCION DE LA POBLACION.

Se incluyeron un total de 17 casos y 76 controles. De los casos el 52.9% (9 pacientes) correspondió al sexo masculino y de los controles el 57.9% (44 pacientes).

En la tabla 1 se observa que en los casos la mediana de edad fue mayor que en los controles; 88 meses contra 61.5 respectivamente. No obstante esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En relación al tiempo que se requirió para realizar el diagnóstico este fue igual para ambos grupos. Llama la atención que sólo un bajo porcentaje de casos recibió la quimioterapia que fue considerada como de bajo riesgo (23.53%). La mayor proporción de casos se ubicó dentro de la clasificación de la LLA de alto riesgo (82.4%).

En el momento del diagnóstico la cifra de hemoglobina, de leucocitos y de plaquetas fue mayor para los controles. La mediana de albúmina, urea y creatinina, tanto en casos como en controles se encontró en rangos normales.

Durante la inducción a la remisión es notorio que en los casos hubo un mayor número de pacientes que presentaron infección; la mediana del número de infecciones también fue mayor para los casos (2 contra 1 de los controles). La cuenta de neutrófilos totales fue mucho menor en los casos que en los controles (62 contra 106) y la duración de la neutropenia fue prácticamente igual en los grupos. Ninguno de los controles desarrolló choque séptico.

De los datos que más sobresalen es el hecho de que sólo el 33% de los controles desarrollaron una hemorragia activa durante la inducción a la remisión, en comparación al 82.4% entre los casos. No hubo diferencias en cuanto al número de hemorragias desarrolladas; no obstante si hubo diferencias en cuanto al número de plaquetas y el tiempo de plaquetopenia.

La insuficiencia renal sólo se presentó en dos de los casos. Llama la atención que los únicos que desarrollaron crisis blástica fueron los controles (4.1%). La frecuencia del tipo morfológico de LLA fue similar entre los dos grupos.

En la tabla 2 se observó una mayor frecuencia de desnutrición en el grupo de casos que en el de controles, por el índice peso/talla. En relación a los índices peso/edad y talla/edad prácticamente no se encontraron diferencias entre los grupos (Tabla 3 y 4).

En relación a la percentila del perímetro del brazo se observó una pequeña diferencia entre los grupos, siendo mayor la frecuencia de alteración en el grupo de casos (Tabla 5). Con los niveles de albúmina ocurrió algo similar, reportándose una mayor frecuencia en el grupo de casos (Tabla 6).

ASOCIACIONES CON DIFERENTES INDICADORES DEL ESTADO NUTRICIONAL.

La asociación que sobresale es entre la desnutrición severa con el índice peso/talla y la mortalidad durante la inducción a la remisión; donde se obtuvo un OR de 2.62, con un IC de 0.55 a 11.89. Si bien la asociación no fue estadísticamente significativa, clínicamente es muy relevante; ya que un paciente con LLA con desnutrición severa en el momento del diagnóstico tiene 2.6 veces más riesgo de morir durante esta fase de tratamiento en comparación a un paciente no desnutrido (Tabla 7).

Esto es más notorio al evaluar la tendencia, donde se observa que entre más severa es la desnutrición, va aumentando el riesgo de morir (Tabla 8); si bien esto no se observó en la desnutrición de tercer grado, esto se pudo deber al pequeño número de pacientes que se ubicaron con esta desnutrición. El valor de P de la tendencia fue de 0.07, muy cerca del valor crítico de 0.05; lo que refuerza la hipótesis de que a mayor desnutrición, mayor riesgo de morir.

ASOCIACIONES CON POTENCIALES VARIABLES CONFUSORAS.

De las 6 variables propuestas como confusoras, cuatro de ellas resultaron ser factores de riesgo, aunque sólo dos de ellas tuvieron significancia estadística; el tipo de medicamentos empleados durante la inducción a la remisión y las hemorragias activas durante la misma fase. Siendo esta última con una altísima significancia clínica con un OR de 25.2. Finalmente este fue el factor que más influyó sobre la mortalidad durante la inducción a la remisión.

Cabe señalar que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el número de infecciones, la cuenta de neutrófilos y la duración de la neutropenia; entre el grupo de casos y controles.

En relación al número de hemorragias y duración de la plaquetopenia tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas. No obstante hubo una gran diferencia entre el número de plaquetas entre los casos y controles (P de 0.03).

Al realizar el análisis estratificado se observó que ninguna variable actuó como variable confusora, ya que ninguna cambió de forma sustancial la relación entre la desnutrición severa con el índice peso/talla y la mortalidad en la inducción a la remisión (Tabla 10). Por lo que se puede señalar que la relación entre desnutrición severa y mortalidad es independiente al efecto de cualquier otra variable.

No se encontró interacción entre la desnutrición con el índice peso/talla y tener una percentila menor a la 5 en circunferencia del brazo o con niveles bajos de albúmina.

DISCUSION

Mientras que la erradicación del cáncer (ya sea por medio de la prevención o curación) parece ser aun el objetivo principal en el área oncológica, por otro lado también se desea mejorar la calidad de vida, con mejores medidas de soporte.

El cuidado nutricional en los pacientes con cáncer debe ser considerado como una medida de soporte ya sea que el oncólogo desee utilizar medidas tanto paliativas como curativas.¹² La Desnutrición calórico-proteica es frecuentemente vista en pacientes hospitalizados con cáncer.

La pérdida severa de peso y niveles anormalmente bajos de ciertas proteínas plasmáticas tales como la albúmina y la transferrina han sido identificados en niños con cáncer.²¹

En general se considera que la pérdida de peso en pacientes con cáncer es debida a una disminución en la ingesta calórica, alteraciones en el metabolismo energético, alteraciones en la percepción del gusto y de olfato, anorexia, náusea, sensación de plenitud temprana, contracción y secreción anormal del sistema gastrointestinal, incremento en la demanda energética especialmente por las células tumorales.

También los pacientes con cáncer y con estado nutricional deteriorado han demostrado tener una menor respuesta a la quimioterapia, e incluso se incrementan los efectos tóxicos de la quimioterapia.^{22, 23}

Por lo que en el presente estudio se puso a prueba la hipótesis de que la desnutrición severa medida con el índice peso/talla es un indicador de mortalidad durante la inducción a la remisión.

La asociación encontrada no tuvo significancia estadística, no obstante dada la trascendencia del problema, tiene un gran valor desde el punto de vista clínico; ya que un paciente desnutrido al recibir la quimioterapia de inducción tiene de 2.6 veces más riesgo de morir durante la inducción a la remisión.

Es necesario hablar de la validez de esta afirmación. Por un lado existe el problema de la medición del peso y la talla en el expediente. Si bien es aceptable pensar que la medición no siempre se haya hecho de la mejor manera; estos problemas de medición afectaron tanto a casos como a controles, lo que en la peor situación estaría provocando una subestimación en la asociación encontrada; ya que se estaría cometiendo un error de mala clasificación no diferencial.²⁰

Otro problema es si los controles fueron apropiados y representaron a la población general de pacientes con LLA. En este caso, tomando en cuenta un estudio previo donde se evaluó el estado de nutrición de la población pediátrica con LLA, en el Hospital de Pediatría; se encontró en aquella muestra de pacientes que el 60% correspondían al sexo masculino y obviamente el resto al sexo femenino. Con los grupos de edad se encontró que el 10% eran menores de 2 años, el 40% se encontraban entre 2 y 5 años y el 50% era mayores de 5 años.¹⁵ En la tabla 1 puede observarse que estos factores se distribuyeron de forma similar, lo cual es un argumento para señalar que la población usada como controles si representa a la población pediátrica con LLA.

La infección se ha mencionado en otros estudios que es la complicación más común en la fase de inducción a la remisión²⁴

En otros estudios mencionan que la granulocitopenia es la anomalía más significativa entre otros factores tales como alteraciones en la inmunidad humoral y celular, defectos cualitativos de los granulocitos²³

Sin embargo en nuestro estudio ni la granulocitopenia ni la duración de esta fueron significativas.

No ocurrió lo mismo con la presencia de hemorragias y la cuenta plaquetaria debido que si presentaron significancia estadística.

Al Asiri y colaboradores reportaron en un estudio que las principales causas de muerte que ocurrieron durante la fase de inducción a la remisión fueron crisis blástica, hemorragia intracraneana e infecciones, a diferencia de otro estudio realizado por Ulla en donde la infección fue la responsable de la mayor causa de muerte.^{13,14}

El estudio se continuará hasta completar el tamaño de muestra inicialmente planeado de 20 casos y 100 controles.

CONCLUSION

Los factores más importantes que influyeron en la mortalidad durante la inducción a la remisión fueron la presencia de infecciones, la presencia de sangrado activo y la desnutrición severa con el índice peso/talla. Este último reviste una gran importancia por la posibilidad de recuperar el estado nutricional antes de dar quimioterapia al paciente.

TABLA 1 :DESCRIPCION GENERAL DE LA POBLACION

VARIABLE	CASOS		CONTROLES	
	num.	%	num.	%
SEXO/ PACIENTE				
MASCULINO	9	52.9	44	57.9
FEMENINO	8	47.1	32	42.1
EDAD/PACIENTE				
MEDIA	84.82		76.27	
D.S	52.94		51.97	
MEDIANA	88.00		61.50	
TIEMPO/DIAGNOSTICO				
MEDIA	4.47		3.90	
D.S	8.08		4.35	
MEDIANA(DIAS)	3.00		3.00	
QUIMIOTERAPIA	num.	%	num.	%
V.C.RE.PI.PRD QTIT	4	23.53	41	53.95
OTRO ESQUEMA DE QT	13	76.4	35	46.05
TIPO DE RIESGO	num.	%	num.	%
ALTO	14	82.4	55	72.4
BAJO	3	17.6	21	27.6
LEUCOCITOS EN LA INDUCCION				
MEDIA	19388.62		45834.61	
D.S	29725.76		10371.60	
MEDIANA(MM3)	7800.00		8950.00	
HEMOGLOBINA EN LA INDUCCION				
MEDIA	7.25		8.20	
D.S	2.87		3.32	
MEDIANA(GR/DL)	6.60		7.70	
PLAQUETAS EN LA INDUCCION				
MEDIA	47705.88		110176.31	
D.S	58497.61		136288.94	
MEDIANA(MM3)	32000.00		59500.00	
ALBUMINA EN LA INDUCCION				
MEDIA	3.55		3.57	
D.S	0.49		0.56	
MEDIANA(GR/DL)	3.55		3.70	
UREA EN LA INDUCCION				
MEDIA	26.74		27.99	
D.S	11.50		11.03	
MEDIANA(MG/DL)	24.50		27.00	
CREATININA EN LA INDUCCION				
MEDIA	0.78		0.78	
D.S	0.35		0.47	
MEDIANA	0.80		0.70	

TABLA 1: DESCRIPCION GENERAL DE LA POBLACION(CONTINUACION)

VARIABLE	CASOS		CONTROLES	
	num.	%	num.	%
PRESENCIA DE INFECCION				
SI	18	94.1	50	65.8
NO	1	5.9	20	26.3
NO SE MENCIONA	-	-	6	7.9
INFECCIONES EN LA INDUCCION				
MEDIA	1.68		1.45	
D.S	0.70		0.87	
MEDIANA	2.00		1.00	
NUMERO DE NEUTROFILOS				
MEDIA	293.81		391.02	
D.S	459.83		734.09	
MEDIANA	62.00		106.00	
TIEMPO DE NEUTROPENIA				
MEDIA	11.00		10.80	
D.S	9.07		7.10	
MEDIANA(DIAS)	10.00		9.00	
CHOQUE SEPTICO				
SI	8	47.1	-	-
NO	7	41.2	6	95.5
NO SE MENCIONA	2	11.8	3	4.5
PRESENCIA DE HEMORRAGIAS				
SI	14	82.4	25	32.9
NO	1	5.9	45	59.2
NO SE MENCIONA	2	11.8	6	7.9
NUMERO DE HEMORRAGIAS				
MEDIA	2.07		1.77	
D.S	2.81		1.87	
MEDIANA	1.00		1.00	
CUENTA PLAQUETARIA				
MEDIA	18589.84		40556.59	
D.S	12832.07		39633.12	
MEDIANA(mm3)	12000.00		29000.00	
TIEMPO DE PLAQUETOPENIA				
MEDIA	9.71		8.00	
D.S	7.58		8.74	
MEDIANA(DIAS)	9.50		6.50	
PRESENCIA DE CHOQUE HIPOVOLEMICO				
SI	2	29.4	-	-
NO	7	41.2	61	93.8
NO SE MENCIONA	5	29.4	4	6.2
INSUFICIENCIA RENAL				
SI	2	11.8	-	-
NO	8	47.1	61	93.8
NO SE MENCIONA	7	41.2	4	6.2
CRISIS BLASTICA				
SI	-	-	3	4.1
NO	10	58.3	61	83.6
NO SE MENCIONA	7	43.8	9	12.3
TIPO DE LEUCEMIA				
L1	12	70.6	49	84.5
L2	5	29.4	26	34.2
L3	-	-	1	1.3

TABLA 2: INDICES ANTROPOMETRICOS PESO/TALLA.

FASE DE MUERTE	DESNUTRICION 3er GRADO		DESNUTRICION 2º GRADO		DESNUTRICION 1er GRADO		NORMAL		SOBREPESO	
	num	%	num	%	num	%	num	%	num	%
CASO	1	5.9	3	17.6	4	23.5	7	41.2	2	11.8
CONTROL	3	3.9	5	8.6	9	11.8	44	57.9	15	19.7
TOTAL	4	4.3	8	8.6	13	14	51	54.8	17	18.3

TABLA 3: INDICES ANTROPOMETRICOS PESO/EDAD

FASE DE MUERTE	DESNUTRICION 3er GRADO		DESNUTRICION 2º GRADO		DESNUTRICION 1er GRADO		NORMAL		SOBREPESO	
	num	%	num	%	num	%	num	%	num	%
CASO	-	-	5	29.4	4	23.5	6	35.3	2	11.8%
CONTROL	1	1.3	11	14.6	21	27.6	31	40.6	12	15.6
TOTAL	1	1.1	16	17.2	25	26.9	37	39.8	14	15.1

TABLA 4 : INDICES ANTROPOMETRICOS TALLA/EDAD

FASE MUERTE	DESNUTRICION DE 2º GRADO		DESNUTRICION 1er GRADO		NORMAL	
	num	%	num	%	num	%
CASO	-	-	5	29.4	12	70.6
CONTROL	6	7.9	17	22.4	53	69.7
TOTAL	6	6.5	22	23.7	65	9.9

Nota : No hubo pacientes con Desnutrición de 3er grado

TABLA 5: INDICES ANTROPOMETRICOS PERCENTILA CIRCUNFERENCIA DE BRAZO

PERCENTILA DE BRAZO	CASO		CONTROL		TOTAL	
	num	%	num	%	num	%
PERCENTILA < 5	2	22.2	10	18.2	12	18.75
PERCENTILA > 5	7	77.8	45	81.8	52	81.25
TOTAL	9	14.06	55	85.94	64	100

TABLA 6: VALORES DE PROTEINA SERICA(albúmina)

ALBUMINA	CASOS		CONTROLES		TOTAL	
	num	%	num	%	num	%
< 3.1gr/dl	4	28.5	18	27.7	22	27.5
> 3.1gr/dl	10	71.5	48	72.73	58	72.6
TOTAL	14	17.25	66	82.5	80	100

TABLA 7 ASOCIACION ENTRE EL ESTADO NUTRICIONAL Y LA MORTALIDAD EN LA INDUCCION A LA REMISION EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA.

VARIABLE	OR	I.C.	P
PESO/TALLA	2.62	0.66 11.89	0.22
PESO/EDAD	2.22	0.66 8.71	0.29
TALA/EDAD	0.00	0.00 4.42	0.68
PERCENTILA DE BRAZO	1.29	0.15-8.70	0.67
ALBUMINA	1.09	0.24 4.45	1.00

OR. RAZON MOMIOS . I.C. INTERVALO CONFIANZA. P.: PRUEBA EXACTA FISHER

TABLA 8: EVALUACION DE LA TENDENCIA POR GRADO DE DESNUTRICION Y LA MORTALIDAD EN LA INDUCCION A LA REMISION EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

INDICE PESO/TALLA	OR	I.I	X TENDENCIA	P
Desnutrición 3er grado	2.19	0.04-30.40		
Desnutrición 2do grado	3.93	0.51-24.10	3.19	0.07
Desnutrición 1er grado	2.91	0.53-13.36		
INDICE PESO/EDAD				
Desnutricion 3er y 2º grado	2.24	0.48-9.48	1.23	0.26
Desnutrición 1er grado	1.09	0.20-4.37		

TABLA 9 ASOCIACIONES ENTRE VARIABLES CONFUSORAS Y MORTALIDAD DURANTE LA FASE DE INDUCCION A LA REMISION EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

VARIABLES	OR	I.C	P.
PRESENCIA DE INFECCION	6.40	0.78-140.21	0.06
PRESENCIA DE HEMORRAGIA	25.20	3.07-553.12	<0.01*
INSUFICIENCIA RENAL	--	--	0-01
CRISIS BLASTICA	--	0.00-18.8	1.00
MEDICAMENTOS	3.81	1.01-15.54	0.02*
TIPO RIESGO	1.78	0.41-0.83	0.54

OR. RAZON DE ODDS I.C INTERVALO DE CONFIANZA P. PRUEBA EXACTA DE FISHER.
* X CUADRADA.

TABLA 10: ASOCIACION ENTRE DESNUTRICION PESO/TALLA Y LA MORTALIDAD DURANTE LA INDUCCION A LA REMISION AJUSTADA POR DIFERENTES VARIABLES CONFUSORAS

VARIABLE AJUSTADA	O.R. CRUDO	O.R.M.H	I-C .O.R. MH
INFECCION	2.38	2.59	0.64-10.57
HEMORRAGIAS	2.82	2.57	0.52-12.73
EDAD/DIAGNOSTICO	2.62	2.20	0.68-8.83
TIPO DE RIESGO	2.62	2.44	0.62-9.56
MEDICAMENTOS	2.62	2.19	0.56-8.59

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Bleyer WA. Acute lymphoblastic leukemia in children. *Cancer* 1990; 65:689-95.
2. Fajardo-Gutiérrez y cols. Incidencia del cáncer en niños de la ciudad de México de 1982-1991. *Bol Hosp Infant Mex* En prensa.
3. Poplack DG, Reaman G. Leucemia linfoblástica aguda en la infancia. *Pediatr Clin North Am* 1988; 4:977-1008.
4. Pinkel D. Curing children of leukemia. *Cancer* 1987; 59:1683-91.
5. Lobato-Mendizabal E, Ruiz-Argüelles GJ, Marín-López A. Leukaemia and nutrition I: Malnutrition is an adverse prognostic factor in the outcome of treatment of patients with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Res* 1989; 13:899-906.
6. Lobato-Mendizabal E, Ruiz-Argüelles G. Leucemia y desnutrición. II. La magnitud de la quimioterapia de mantenimiento como factor pronóstico de la supervivencia de pacientes con leucemia aguda linfoblástica de riesgo habitual. *Rev Inv Clín (Méx)* 1990; 42:81-7.
7. Reilly JJ, Odame I, McColl JH, McAllister PJ, Gibson BES, Wharton BA. Does weight for height have prognostic significance in children with acute lymphoblastic leukemia?. *Pediatr Hematol Oncol* 1994; 16:225-30.
8. Borato VM, Murao M, Ramos G, Oliveira HM, Ibrahim CR, de Bastos M, y cols. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Child* 1994; 71:304-10.
9. Van Eys J. The pathophysiology of undernutrition in the child with cancer. *Cancer* 1986; 58:1874-80.
10. Van Eys J. Effect of nutritional status on response to therapy. *Cancer Res* 1982; 42 Suppl:747-53.
11. Albano EA, Pizzo PA. Complicaciones infecciosas en la leucemia aguda de la infancia. *Pediatr Clin North Am* 1988; 4:945-76.
12. Simone VJ, Rivera G. Management of acute leukemia. En: Sutow WW, Fernbach JD, Vietti JT. *Clinical pediatric oncology*. Toronto: Mosby, 1984:378-402.

13. Saarinen UM, Rapola J. Inevitable and avoidable deaths in childhood ALL. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75:316-20.
14. Al-Asiri RH, Mott MG, Oakhill A. Causes of death in a paediatric oncology unit. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20:315-20.
15. Mejía-Aranguré J, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-García MC. Desnutrición como factor pronóstico de mortalidad durante las fases de tratamiento de inducción y consolidación en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. En: Jefatura de Servicios de Investigación Médica, editores. *Memorias de la Segunda Reunión Nacional de Investigación Médica*; 1993 Nov 10-13; Oaxtepec, Morelos. Morelos: Instituto Mexicano del Seguro Social, 1993.
16. Carter P, Carr D, van Eys J, Coody D. Nutritional parameters in children with cancer. *J Am Diet Assoc* 1983; 82:616-22.
17. Mejía-Aranguré JM. Tipo de riesgo de leucemia linfoblástica aguda como factor determinante en el desarrollo de la alteración del estado nutricional durante la fase de inducción a la remisión (Tesis). D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México, 1994.
18. Sepúlveda-Amor J, Lezana MA, Tapia-Conyer R, Valdespino JL, Madrigal H, Kumate J. Estado nutricional de preescolares y mujeres en México: Resultados de una encuesta probabilística nacional. *Gac Méd Méx* 1990; 126:207-24.
19. Alam N, Wojtyniak B, Rahaman MM. Anthropometric indicators and risk of death. *Am J Clin Nutr* 1989; 49:884-8.
20. Kelsey LJ, Thompson DW, Evans SA. *Methods in observational epidemiology*. New York: Oxford University Press, Inc, 1986:366.
21. Yu C, Lolie, Kuvibidila S, Ducos R, Warriar R. Nutritional status of children with leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1994;22:73-77
22. Reife C. Involuntary weight loss. *Medical Clin North America* 1995;79:299-312.
23. Ottery D. Supportive nutrition to prevent cachexia and improve quality of life. *Semin Oncol* 1995;22:98-111.
24. Choudhry P V and Desai Ninad. Supportive therapy in management of leukemias. *Indian J. Pediatr* 1993;60:211-225.