

11237  
111

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**



FACULTAD DE MEDICINA  
ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

**IMPACTO DEL ESTADO NUTRICIONAL EN  
PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA  
LINFOBLASTICA**



DIRECCION DE  
ENSEÑANZA

2000

**TESIS DE POSTGRADO**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**  
P R E S E N T A :  
**DRA. KARLA LORENA GOMEZ MARQUEZ**

DIRECTOR DE TESIS: DR. CARLOS AVILA FIGUEROA



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de UNAM a difundir en formato electrónico el contenido de mi trabajo académico.

MEXICO, D. F. Carla Lorena Gómez Márquez FEBRERO 2000

FECHA: 19 / 02 / 00

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1



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.

*Carlos Avila Figueroa*  
DR CARLOS AVILA FIGUEROA  
DIRECTOR DE TESIS

*Carlos Avila Figueroa*

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES PSICOLÓGICAS  
CARRACAS  
VENEZUELA

DR CARLOS RODEA AVILA  
COAUTOR DE TESIS



SUBDIRECCION DE  
ENSEÑANZA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1990

## **AGRADECIMIENTOS.**

**A MIS PADRES POR TRAERME A CONOCER LA VIDA Y SUS  
POSIBILIDADES.**

**A MI HERMANA MAYRA QUE SIEMPRE ESTUVO CONMIGO A PESAR  
DE LA DISTANCIA.**

**A MI HERMANA ISELA QUIEN NO TUVO OPORTUNIDAD DE  
CONOCER SU TRASCENDENCIA EN MI VIDA.**

**A TODA MI FAMILIA EN GENERAL POR SU INCONDICIONAL APOYO.**

**A MIS AMIGOS DE SIEMPRE Y QUIENES CONFIRARON EN MI TODO  
EL TIEMPO: MARTHA RAZO, LOURDES, ELDA, KARLA, PACO,  
CHAIRES, ELIA, ARTURO O. NANYS, Y A ARTURO SORIA.**

**A TODOS MIS COMPAÑEROS DE GENERACIÓN POR PASAR  
BUENAS Y MALAS IGUAL QUE YO Y A QUIENES DESEO LO MEJOR.**

**TODOS LOS NIÑOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO A  
QUIENES SIEMPRE CONSIDERE PARTE DE MÍ Y A SUS PADRES  
POR ENSEÑARME SIEMPRE ALGO NUEVO.**

**AL DOCTOR CARLOS AVILA POR SU PACIENCIA Y  
PROFESIONALISMO.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**FALTA  
PAGINA**

**4**

# INDICE

I. Resumen	5
II. Antecedentes	7
III. Justificación	28
IV. Objetivos	31
V. Material y métodos	32
A) Diseño	32
B) Población de estudio	32
C) Análisis estadístico	32
VI. Resultados	33
VII. Conclusiones	37
VIII. Bibliografía	39
IX. Anexos	44

# RESUMEN

**Antecedentes:** A pesar que la sobrevida en el ámbito mundial de los pacientes con LLA ha mejorado llegando hasta un 75-80%, las infecciones graves siguen siendo la principal causa de mortalidad.

En nuestro país la DCP acompaña de manera frecuente a casi todos los pacientes con LLA al momento del diagnóstico y/o durante el seguimiento modificando el tratamiento y ocasionando pronóstico adverso.

**Objetivos:**

Relacionar la ganancia de peso promedio en el grupo de fallecidos y sobrevivientes con el pronóstico.

Relacionar el índice de masa corporal con el pronóstico en los pacientes con LLA.

Relacionar la ganancia de peso con la tasa de mortalidad en pacientes con LLA.

Conocer el lugar que ocupan los tumores malignos en la mortalidad general del HIM FG de 1990 a 1998.

Conocer la tasa de mortalidad por cáncer en el periodo de 1989 a 1998.

Conocer las principales complicaciones de los pacientes con LLA.

Comparar el incremento mensual de peso y talla en los pacientes sobrevivientes y en los fallecidos.

**Material y métodos:** Se estudio un cohorte de 154 niños con LLA atendidos en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIM FG). El periodo de seguimiento comprendió desde la fecha del diagnóstico hasta la defunción o última visita registrada. Se clasificaron en dos grupos de acuerdo al riesgo, se consideraron las infecciones graves, el incremento ponderal, de peso y el índice de masa corporal considerados como factores pronósticos adversos.

**Resultados:** Se revisaron 154 niños diagnosticados con LLA de los cuales 38% fueron de Alto Riesgo (AR) y 62% de Riesgo Habitual (RH). El seguimiento promedio por paciente fue de 4.4 años, lo que representa un total de 678 personas/año de observación. En este periodo se concluye que hay una clara relación entre la ganancia de peso, talla e índice de masa corporal con el pronóstico de los pacientes.

Hallamos un aumento promedio mensual de 128 gramos en los fallecidos (DS 145.7) comparados con 237.6 gramos mensuales en los sobrevivientes (DS12.6) con un valor de  $p=0.0001$

Durante el seguimiento se registraron 1166 infecciones; promedio equivalente de 10.4 infecciones graves por niño. Las infecciones más importantes fueron neumonía 15.2%, diarrea 12.4%, sepsis 8.3%. Los fallecidos presentaron un número mayor de infecciones que los sobrevivientes (10.0 vs 6.8;  $p$  menor del 0.001) y un riesgo de infección 3 veces mayor (RR=3.4; IC 95%=3.0-3.8;  $p$  menor 0.0001)

**Conclusiones:** De acuerdo a los resultados el seguimiento nutricional de los pacientes con LLA es básico para su pronóstico.



## ANTECEDENTES

---

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) comprende un total del 75 a 80% de las neoplasias malignas en la infancia. La incidencia de la LLA en niños de los Estados Unidos es de 3.4 casos por 100 000 niños menores de 15 años de edad, incidencia máxima entre los tres y cuatro años, más en niños blancos que negros (1.8-1) y más en niños que en niñas (1.2-1). (1)

Incidencia similar a la universal de 3.4 casos por 100 000.

En 1995, Fajardo y cols. publicaron un estudio epidemiológico retrospectivo de 1982-1991, que incluía los principales hospitales del distrito federal hallando que la LLA obtuvo una incidencia del 23.3%, con una relación de sexo masculino/femenino de 1.4, tendencia máxima en el grupo etario de 1 a 4 años.(2)

Cabe mencionar que solo Ruiz – Argüelles y cols en México destacaron que los pacientes con DCP, presentaban peor evolución y complicaciones que los bien nutridos al inicio del diagnóstico. (3)

En el ámbito mundial la frecuencia, distribución por edad y sub-tipo de LLA, muestran diferencias geográficas significativas que pueden reflejar la influencia de factores genéticos y ambientales, se ha asociado a diferentes trisomías pero aún carece de explicación causal factible.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **CLASIFICACIONES DE LA LLA**

### **a) Clasificación inmunofenotípica:**

Pre B temprana : Expresión antigénica CD 22 CD 79, CD 19, frecuente en un 57%.

pre B: CD 22, frecuente en 22%, pre B transicional 4%, células B 2%, células T 15%. (1)

### **b) Clasificación morfológica:**

La LLA se pueden diferenciar en L1, que es el tipo más frecuente en donde la célula es pequeña con cromatina uniforme y homogénea citoplasma escaso y nucleolos no destacados.

La L2, en donde la célula es mayor con nucleolo irregular, cromatina acumulada, núcleos destacados con citoplasma moderadamente abundante.

La L3, rara o tipo Burkitt en donde la célula es grande, la cromatina nuclear es fina y homogénea, nucleolos destacados, citoplasma abundante y basófilo multivacuulado. (4)

## **GENETICA**

Con relación a las características genéticas, el 80% de LLA presentan alteración de reordenamiento molecular en gen MLL localizado en 11q23, 60% o menos presentan anomalías cromosómicas identificables en el mismo sitio.

La LLA se puede diagnosticar genéticamente en un 90% de los casos.

## **PATOGENIA**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La patogenia molecular de la LLA representa 2 mecanismos principales que son la activación de un protooncogén o la creación de un gen de fusión con propiedades oncógenas, en ambos casos existen factores proteínicos de transcripción, lo que indica que las alteraciones en las proteínas reguladoras que controlan el crecimiento, desarrollo y diferenciación hematopoyética participan en la transformación leucémica. La anomalía más común es del linaje B, luego T, la hiperdiploidía es la anomalía cromosómica más frecuente en un 27% de casos con fenotipo celular B precursora, generalmente favorable entre los 12 meses y 10 años de edad relacionando el conteo leucocitario bajo con una supervivencia estimada del 80 al 90% a 5 años. (1)

## **FACTORES PRONOSTICOS**

### **a) Alto riesgo**

Sus características son: Monosomía 7, cromosoma Filadelfia positivo, (5) morfología L 2, células T, edad menor de 12 meses y mayor de 10 años, leucocitos al diagnóstico mayor de 50 000, sexo masculino, afección del sistema nervioso central al momento del diagnóstico, DHL alta, índice bajo de DNA (hipodiploidía). (2)

Desafortunadamente el 30 a 40% de pacientes presentan alto riesgo con una supervivencia de 60% promedio aunque con la terapia agresiva para este tipo especial de pacientes se ha logrado también la remisión completa.

### **b) Riesgo Habitual**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El 70 a 85% de los pacientes con LLA se clasifican como de Riesgo Habitual con las siguientes características: Hiperdiploidía, edad entre 13 meses y 9 años, conteo leucocitario menor de 50 000, sexo femenino, morfología celular B. (2)

**c) Factores pronósticos en orden de importancia:**

Edad

Cuenta de leucocitos

Masa mediastinal

Médula ósea del día 14

Inmunofenotipo

Citogenética

Morfología

Visceromegalia

Hemoglobina

Cuenta de plaquetas

Índice de ac. Nucleico ADN

Antígeno mieloide

Inmunoglobulinas

Sexo

Afección del sistema nervioso central (6)

**DESNUTRICION**

**Definición de DCP según el Dr. Rafael Ramos Galván**

Estado patológico inespecífico, sistémico, potencialmente reversible que se origina como resultado de la deficiencia de consumo de nutrientes esenciales por el organismo y que se acompaña de variadas

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

manifestaciones clínicas de acuerdo a factores ecológicos y reviste diversos grados de intensidad.

La desnutrición es una patología ligada a los eventos socioculturales y económicos que vive un país.(7)

Desafortunadamente el paciente pediátrico presenta más DCP asociada al cáncer que los pacientes adultos, hecho que no se tomaba en cuenta pues el tratamiento se enfocaba a la neoplasia, lo que contribuía a empeorar el pronóstico e incrementaba las complicaciones. (8,9, 10)

Desde 1932, Warren concluyó en una revisión pos mortem realizada a pacientes adultos con diversos tipos de cáncer, que la caquexia era la causa más frecuente de muerte hallada en las autopsias. (11)

## **CAQUEXIA**

### **a) Síndrome de desgaste en pacientes con cáncer.**

La DCP en los pacientes con cáncer no se halla aisladamente sino que forma parte del síndrome de desgaste asociado al cáncer llamado caquexia (12, 13) que deriva del Griego KAKOS que significa malo y HEXOS que significa condición, esto es, condición mala (14) y que podemos definir de la siguiente manera:

Síndrome compuesto por anorexia, pérdida de peso progresivos en ausencia de una causa obvia como obstrucción o mal absorción, (15) anemia, debilidad muscular, náusea, clínicamente se puede manifestar con pérdida del tejido adiposo, muscular, y laboratorialmente con alteraciones metabólicas como disminución de proteínas, hierro sérico, transferrina, grasa muscular, que puede llevar al deterioro progresivo de todas las funciones vitales.

Se le ha considerado como un síndrome paraneoplásico.

## **b) Incidencia**

En todos los tipos de cáncer infantil, la DCP se ha reportado al momento del diagnóstico en un 17% incrementándose hasta el 37% en pacientes con metástasis.

Aunque la caquexia se había relacionado como efecto directo del tumor, se ha encontrado que hay pacientes caquéticos al momento del diagnóstico cuya masa tumoral solo representa un 0.01% por lo que se ha estudiado a fondo este síndrome hallándose de etiología múltiple. (10,13,16, 17)

La DCP hospitalizados con cáncer en general es del 25% promedio, el tipo de desnutrición que predomina es la tipo Marasmática que se manifiesta generalmente con pérdida de tejido graso y masa muscular con reducción del diámetro humeral y del pliegue cutáneo y panículo adiposo. (9)

La DCP en pacientes con LLA presentan DCP asociada a caquexia es variable según las series, países, si es al inicio del diagnóstico que luego de iniciada la terapia,(18) tenemos al momento del diagnóstico un 20% en LLA Van Eys 1985, (8) 6% Karyl A, USA 1982 (19), 17.4 a 21.2% Borato, Brasil 1994 (20), 5.8 9% Reilly, Escocia 1999, (21) 0.12% Brennan Manchester, UK 1999 (57).

## **c) Patogenia**

Se han propuesto múltiples factores en la génesis de la caquexia-anorexia: Falta de ingesta, neuroendocrinos, metabólicos, grado de malignidad, radioterapia, quimioterapia, asociado a cirugías, estado inmunológico, socioculturales, educación, nivel económico etc. (22)

## **ANOREXIA**

Definimos como anorexia a la falta total de apetito.

Es el síntoma más frecuente de los pacientes con cáncer, (23) directamente proporcional a la pérdida del peso, y lleva a la caquexia, participan mecanismos psicológicos, fisiológicos, secundario al tumor y al tratamiento

## **FASES DE LA DESNUTRICIÓN**

### **1.- Balance negativo**

Corresponde básicamente al periodo agudo que origina homeostasis inmediata.

Se traduce por un equilibrio que puede verse como disarmonía en relación con los patrones considerados como normales.

### **2.- Detención del crecimiento y desarrollo**

Ya se aprecia en la etapa subaguda del proceso.

Es la expresión de una homeostasis mediata que puede interpretarse como una tendencia a mantener la armonía bioquímica, funcional y anatómica previamente alcanzada.

Dentro de este grupo se catalogan los siguientes fenómenos: detención del crecimiento en talla, del desarrollo óseo y de la conducta neuromotora, retraso en la iniciación de los fenómenos puberales.

### **3.- Adaptación**

Interpretada en el mismo sentido en que Seyle consideraba al término, significa cronicidad y podía hablarse de homeostasis tardía, caída del cabello, fascies cushing, metabolismo lento (7)

## **ETIOLOGÍA DE LA CAQUEXIA EN LA LLA**

### **a) Citocinas**

El factor de necrosis tumoral (FNT), antes llamado caquectina, es un producto de los macrófagos mononucleares y produce gran respuesta de mediadores inflamatorios luego de la exposición a bacterias, se le llamó así por que se observó que algunas bacterias podían conducir a necrosis hemorrágica que se originaba de la lesión del endotelio capilar de un tumor maligno.

En modelos animales y humanos se le asocia con disminución del apetito, degradación proteica, lipólisis acelerada que se revierten al administrar anticuerpos anti FNT y resto de citocinas, puede potenciar el efecto de otras citocinas como IL 6, IL 1, (14, 16) asociados directamente con el síndrome de desgaste en el cáncer. (24)

Se ha encontrado hasta en un 50% de niños con cáncer de reciente diagnóstico y se le ha relacionado podría tener significado diagnóstico y pronóstico.

En los pacientes con LLA es donde se han hallado los niveles más altos de citocinas, no se relacionan con el conteo linfocitario, fiebre o ataque al estado general, ni con el riesgo de misma, se ha visto su disminución al aplicar esteroides en la LLA. (16, 25, 26, 27)

### **b) Factor inhibidor de la leucemia(LIF)**

Una célula humana de la línea de melanoma, induce la caquexia severa en ratas de experimentación con tumor, esta sustancia inhibe la proteinlipasa de los adipositos, no es una citosina, y su análisis estructural revela ser idéntico al LIF en su amino terminal, esta sustancia



induce la supresión y diferenciación de la proliferación de las líneas celulares de los modelos de ratones con leucemia mieloide.

Algunos estudios han demostrado la expresión del RNA m del LIF en melanoma y el desarrollo de la caquexia.(14)

### **c) Leptina**

En 1994, Zhan y cols reportaron la clonación de un gen responsable de la obesidad que se expresa a través de la proteína 16-kDa en modelos de ratones, producido primariamente en el tejido adiposo y se le ha considerado como una hormona que actúan como lipostato por medio de los receptores de la leptina que se expresan en múltiples tejidos.

En el hipotálamo regula el apetito, in vivo la expresión de la leptina se puede inducir con la administración de múltiples mediadores inflamatorios como el FNT, IL1IL 6, y glucocorticoides causando pérdida de peso.

Regula el metabolismo de la glucosa aumentando la sensibilidad de la insulina por lo tanto también regula la secreción de la hormona del crecimiento, inhibe al neuropéptido Y y antagoniza los receptores de la melanocortina que estimulan el apetito y se involucra en todas las vías que producen catabolismo, incrementa el gasto de energía. (27)

### **d) Lípidos**

La pérdida de reservas grasas en la caquexia se debe al incremento de los requerimientos energéticos del huésped y se lleva acabo por el factor movilizador de los lípidos que es una proteína de 5 kDts.

Obtiene energía a partir de lípidos, asociado inicialmente a hiperlipidemia y posteriormente a hipolipemia, pues aunque los lípidos sean

abundantes la oxidación es muy rápida debido al incremento de la lipoproteinlipasa, aunque la absorción puede disminuir ante la presencia de la IL 1 y del FNT, se ha considerado que se puede medir en el plasma si la pérdida de peso aguda excede el 20%. (14, 15, 26, 28)

#### **e) Neuroendocrinos**

En la regulación del apetito participan principalmente el hipotálamo y estructuras relacionadas, regiones ventromedial y lateral, inhibitorias y excitatorias respectivamente, lesiones en la región lateral producen anorexia en animales de experimentación, paralelamente a esto, el rol de los neurotransmisores dopaminérgicos, serotoninérgicos, betaendorfinas, alteración de la secreción de la insulina.

Se hallaron elevaciones del triptofano y del ácido 5 hidroxindolacético, metabolito de la serotonina en ratas con tumoraciones. (13, 29, 30)

#### **f) Proteínas**

El balance nitrogenado es el indicador del metabolismo proteico por excelencia y representa la diferencia entre la ingesta de calorías y el consumo de las mismas, cuando el consumo excede a la ingesta, este balance es negativizado manifestándose en profunda caquexia. (14,28)

El factor movilizador de las proteínas derivado del tumor incrementa el catabolismo de las mismas de manera que en estados deficientes de alimentación la gluconeogénesis se incrementa inicialmente a partir de proteínas musculares, principalmente la proteína muscular contráctil histidina, los residuos de N Metilhistidina reflejan la rotura de fibras

musculares y se le puede hallar en la orina principalmente en las fases iniciales del desgaste.

La vía de la proteólisis en el citosol ocurre por la vía de la ubiquitin proteasa, que incrementa el catabolismo.

Existen en el citosol otras proteasas que se activan cuando existe daño célula importante y se les llama caspazas o enzima convertidora de la IL B que intervienen en la vía de la apoptosis, este mecanismo encabeza la génesis de la fatiga muscular en el síndrome de desgaste. (31)

#### **g) Hidratos de carbono**

En el tejido tumoral, el consumo de hidratos de carbono es más rápido, el incremento en el transporte de la hexosa y la glucólisis persistente aún en anaerobiosis está comprobado, lo que contribuye también al consumo de energía tan importante en estos pacientes. (32)

### **OTROS FACTORES DE RIESGO**

#### **1.- Socioeconómicos**

A pesar de que la mortalidad en la LLA ha disminuido en la última década, con una curación hasta del 70% en los países desarrollados, en los países en vías de desarrollo la supervivencia es menor, asociado con frecuencia al uso de protocolos de tratamiento agresivos y sus efectos secundarios.

Los niños australianos de nivel socioeconómico alto presentan una evidente buena respuesta en la inducción a la remisión que los niños de medio socioeconómico bajo de origen Asiático Pakistani que viven en el Reino Unido pero que no son nativos del lugar comparados con los que sí lo son. (6)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Un estudio en Estados Unidos se comparó la supervivencia de niños con LLA de los hospitales privados y de los hospitales públicos y de caridad, apreciándose una supervivencia de 1541 niños en los primeros contra 134 de los hospitales públicos.

Borato y cols refieren en su estudio de Brasil con 128 niños, que un 5.7% abandonaron el tratamiento por condiciones socioeconómicas desfavorables comparado con el 1 a 2 % de abandono en los países desarrollados y que alcanza el 10% en los niños Turcos y hasta el 38% en los Saudis. (20)

## **2.- Educación**

La educación en nutrición al paciente y su familia son relevantes para poder lograr la mejoría de la DCP y la resistencia del paciente al tratamiento. (15)

## **3.- Psicológicos**

Las aversiones alimentarias aprendidas pueden ser secundarias a las sensaciones desagradables asociadas a los eventos de hospitalización y aplicación de la quimioterapia sea causante real de sintomatología gastrointestinal o no y se manifiesta con rechazo a todos aquellos alimentos que se ingieren previo a la quimioterapia, generalmente son altos en proteínas y se prefieren los ricos en hidratos de carbono. (13, 34)

## **4.- Quirúrgicos**

Procedimientos quirúrgicos necesarios para el tratamiento y/o corrección de complicaciones. (35)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **5.- Quimioterapia**

La doxorubicina, ciclofosfamida, arabinósido de citosina, entre otros se han relacionado con náusea, vómito, dispepsia, mucositis, diarrea, saciedad temprana, alteraciones del gusto, malabsorción, lesiones del tubo digestivo desde mucositis hasta íleo y perforación. (13, 34)

## **6.- Radioterapia**

Dependiendo de la dosis de rads utilizada, la frecuencia de la misma, se le ha relacionado con malestar gastrointestinal como náusea, vómito, dispepsia, dolor abdominal, diarrea. (32)

## **7.- Tumor**

En la regulación del apetito se ha visto que al implantarse tumores en animales de experimentación, estos disminuyen su ingesta y pierden peso y al retirarles el tumor de nuevo re inician la ingesta adecuada.

Esto se ha relacionado a la producción de citocinas endógenas como IL 1, FNT, IL6, factor movilizador de los lípidos (FML), y factor movilizador de las proteínas (FMP), estos 2 últimos factores son derivados del tumor. (16, 28, 37)

En cultivos in vitro de células malignas se ha apreciado aumento del transporte de hexosa, consumo de la glucosa, conversión de lactato a partir de glucosa en condiciones anaerobias, alto rango de glucólisis y gasto de energía y cuyo crecimiento se ha visto afectado al reducirles el aporte con menor sobrevivencia que las células normales.

Se comprueba además que no hay crecimiento tumoral con el apoyo nutricional al huésped si además recibe una quimioterapia adecuada.  
(25)

### **DIAGNOSTICO**

En la década de los 80s se consideraba desnutrido al paciente pediátrico con cáncer si mostraba alteración del índice de peso/talla menor a la percentil 20 del estándar nacional y/o albúmina sérica menor de 3gr / dl, (9, 14,23, 28, 38, 39)

- A) Interrogatorio
- B) Clínico
- C) Laboratorial

#### **A) Interrogatorio**

Se deberá interrogar todo acerca de los hábitos alimenticios, cantidad ingerida, calidad del alimento, así como los factores de riesgo asociados para presentarla, tipo de neoplasia, tratamiento, procedimientos diagnósticos agresivos, intervenciones quirúrgicas, estado psicológico, familia.

#### **B)Clínico**

##### **Antropometría**

Peso, talla perímetro cefálico, torácico, del brazo y antebrazo, de la pierna, segmento superior e inferior, pliegue bicipital, tricipital, subescapular, perímetro abdominal, peso, talla, relaciones de peso-talla, radiografías.(40, 41, 42, 44)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Se ha considerado que el edema de los pacientes con desnutrición proteica, o la ascitis de tumoraciones abdominales, alteran los índices de peso-talla por la implicación del exceso de líquidos corporales por lo que se ha considerado que la antropometría del brazo es el mejor indicador de DCP. (15)

La antropometría debe ser una evaluación independiente de la masa tumoral por lo que se sugiere se utilice en pacientes con LLA con o sin apoyo laboratorial o de gabinete, los índices de P/T, T/E, P/E, pueden alterarse por el tamaño del tumor. (17, 43)

El crecimiento lineal es el parámetro más útil para la determinación de la DCP crónica. (18, 28)

## **TIPOS DE DESNUTRICIÓN**

### **1.- Desnutrición tipo Marasmo**

Se considera Marasmo a los niños que están muy severamente desnutridos sin edema, su principal característica es la ausencia de panículo adiposo.

En ellos la piel es uniformemente queratósica y se descama fácilmente de manera furfurácea, las lesiones mucosas son muy poco cosnspícuas.

### **2.-Desnutrición tipo Kwashiorkor**

Es un término tomado un dialecto Africano que significa "Niño de azúcar", estos niños padecen desnutrición avanzada con edema y lesiones acentuadas de la piel.

El edema existe en cantidad variable y es un signo característico que enmascara la desnutrición.

Las lesiones son discrómicas y queratósicas, a veces pelagroides, faneras afectadas. (7)

### 3.- Mixtas

#### CLASIFICACIONES ANTROPOMÉTRICAS:

(Utilizada por Reilly)

##### 1.- Índice de masa corporal

Es el resultado de dividir el peso en kilogramos entre la talla en metros. Es el nuevo concepto para valorar la desnutrición, es simple y objetiva ya que nos define el estado proteico energético y puede utilizarse rutinariamente en los pacientes con cáncer para evaluar su estado nutricional y para el cálculo exacto de su quimioterapia.

Índice de masa corporal y sus desviaciones estándar con 95% de intervalo de confianza diferente para niños y niñas Británicos y que se ha utilizado ocasionalmente como adecuado para niños con cáncer ya que solo toma en cuenta la talla y el peso del paciente. (21)

##### 2.- Clasificación de Waterlow (45)

Déficit del peso esperado para la talla y déficit de la talla para la edad, en comparación con la percentil 50 de las tablas de la National Center for Health Statistics Percentiles. (NCHS).

P/T	T/E		
Normal		110/91	95
Leve		90-91	94-90

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Moderada	80-71	89-85
Severa	70	85

**a) Categorías:**

**P/T menor del 90%**

Crónica compensada  
 Aguda  
 Crónica agudizada  
 Normal

**T/E menor del 95%**

normal  
 menor  
 menor  
 normal

menor  
 normal  
 menor  
 normal

**3.- Wellcome Classification**

(Utilizada por Van Eys) (46)

Edema

Presente

Peso % estándar

80-60

-60

Ausente

Kwashiorkor

Marasmatic Kwashiorkor

Peso bajo

Marasmatic

**4.- Clasificación de la DCP según el Dr. Federico Gómez**

a) Desnutrición de primer grado

Presenta entre el 76 y 90% del peso que le corresponde para la edad.

b) Desnutrición de segundo grado

Presenta entre el 61 y 75% de peso del que le corresponde para su edad.

c) Desnutrición de tercer grado

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

Presenta el 60% o menos del peso promedio considerado para su edad.  
(7)

### **C)Laboratorial**

La evaluación de diagnóstico y seguimiento nutricional debe incluir todos estos parámetros:

#### **Cálculo del metabolismo basal:**

El niño es el paciente más susceptible a la desnutrición por su composición corporal diferente a la de los adultos. (47)

Su necesidad constante de calorías en promedio de 140 mgs de proteínas por kilo día en niños normales con requerimientos basales, perdiendo aproximadamente 18 mg/k/día, representando el crecimiento un 25% del gasto de estas al día.

Los requerimientos nutricionales del paciente pediátrico requieren que la relación sea de un 50% del total de calorías por hidratos de carbono, 15% de proteínas y 35% de grasas.(7)

En pacientes pediátricos bajo estrés incluyendo las LLA se requiere de 1270 kcal/sc M2/día, representando el tumor un 20% del gasto total. (13)

Se ha reportado que un individuo sobrevive difícilmente si pierde más del 30% del total de proteína corporal agudamente o el 50% de manera crónica. (28)

#### **Creatinina urinaria:**

Se ha relacionado con la masa muscular y el nivel de excreción es aproximado al índice de masa corporal y es constante si no hay falla renal, se disminuye si hay desgaste muscular o si las proteínas

musculares son utilizadas como energía, deberá correlacionarse con la creatinina sérica.

**Micronutrientes:**

Albúmina, prealbúmina, transferrina, ferritina, vitaminas A, D, E, K, C, B12, ac. Fólico, riboflavina, tiamina, piridoxina.

**Elementos traza:**

Zinc, Magnesio, Fósforo. (24, 36)

La evaluación de la prealbúmina sérica se ha visto que puede detectar la desnutrición incluso antes de que aparezcan los datos antropométricos de la misma. (48)

La vitamina A, (retinol) se disminuye en eventos febriles, infecciosos, podría ser un rápido marcador de deterioro.

La vitamina E se disminuye en condiciones en que la actividad osteoblástica se incrementa o con la administración prolongada de esteroides, directamente se puede relacionar con niveles altos de fosfatasa alcalina y calcio sérico.

La vitamina K cuando es deficiente prolonga el tiempo de protrombina, esto puede ser secundario a mal absorción intestinal por el uso de antibióticos de amplio espectro, daño hepático, falta de ingesta.

Las vitaminas hidrosolubles como el complejo B se han visto disminuidas por el uso de antibióticos y quimioterapia, el déficit de tiamina disminuye la acción de la transketolasa del eritrocito requerida para el metabolismo de la glucosa y la piridoxina disminuye los niveles de piruvato-glutamato del eritrocito y la glutatión reductasa depende de la riboflavina.

La deficiencia del zinc se puede asociar a anorexia y retardo en el

crecimiento.

La síntesis de fibrinógeno aumenta en la etapa aguda de la DCP para lo cual se requiere el gasto de 2.6gr de triptofano para sintetizar 1gr de fibrinógeno hallando que en los pacientes con cáncer y DCP el triptofano se disminuye y el fibrinógeno se aumenta comparado con no desnutridos que además no presentan neoplasia por lo que se sugiere se considere como un método de evaluación. (15)

Eeva Kaarina y cols de Finlandia, realizan un estudio evaluando el índice de masa muscular midiendo el espesor del cuádriceps femoral por ultrasonido de los pacientes con LLA en etapa aguda.

La medición del espesor no revela DCP o gasto de proteínas, hecho que si cambia a las 4 semanas del tratamiento correlacionándose con la albúmina sérica disminuida por lo que este parámetro no se recomienda como auxiliar diagnóstico de DCP en LLA de reciente diagnóstico pero sí de seguimiento, ya que la masa muscular se recuperó a las 6 semanas del diagnóstico. (49)

#### **Balance nitrogenado:**

La medición del nitrógeno ureico en orina nos orienta a conocer el BN el cual representa el 70 a 80% del nitrógeno total perdido.

La calorimetría indirecta es un método en el cual se evalúa el consumo de oxígeno y la producción de CO<sub>2</sub>. Utilizando ecuaciones estándar el rango metabólico se puede estimar determinando la excreción de nitrógeno estimando así la oxidación de macro nutrientes.

#### **Impedancia bioeléctrica:**

Mide 2 parámetros: capacitancia e inductancia que son interpretados

matemáticamente en porcentajes de grasa corporal y masa muscular. En los pacientes en que la tumoración constituye una gran parte de la masa corporal este parámetro no es de utilidad pero si recomendable en la LLA. (10)

#### **Factor de crecimiento similar a la insulina (I LGF):**

Es un polipéptido conocido desde 1989, mitogénico cuya función es intervenir en el crecimiento actúa en conjunto con la insulina y es modificado por el inhibidor del factor de crecimiento de la insulina (IGF-I) que son proteínas que se aumentan en la fase aguda de desgaste. (10, 17, 28)

#### **Inmunológicos**

Determinación total de linfocitos T, conteo periférico de linfocitos, diferencial, conteo total de linfocitos T, se ha encontrado reactividad linfocitaria a la fitohemaglutinina, concavalina A en pacientes con LLA, correlacionado con alteración del peso-talla pero no sin deterioro de inmunoglobulinas, no es un método útil por la afección de médula ósea que presentan estos pacientes. (40)

La disminución del conteo de células T es más grave a mayor DCP, en los niños desnutridos de 3 a 7 años el tamaño de las amígdalas es menor que en los bien nutridos de la misma edad, el conteo total de linfocitos disminuye, la prueba de reacción cutánea disminuye o se ausenta.(24).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

---

La presentación de la desnutrición calórico proteica (DCP) acompaña a la LLA de manera frecuente y es claro que condiciona repercusión multiorgánica con menor respuesta al tratamiento y peor pronóstico, (56) lo que hace realmente importante el apoyo nutricional en estos pacientes.

Se ha reconocido que los efectos terapéuticos de la quimioterapia disminuyen en pacientes con DCP con la disminución de proteínas séricas, se mantiene la droga libre más tiempo disponible predisponiendo a la intoxicación, hecho que se agrava cuando la filtración glomerular está disminuida, hecho frecuente en estos pacientes. (50)

El desarrollo de trombocitopenia en el 68% de los pacientes desnutridos con LLA ha obligado a la disminución de dosis de 6 mercaptopurina, metrotexate, antracíclicos, contribuyendo esto a falla en el tratamiento e incremento de las recaídas. (33)

La cardiotoxicidad de los antracíclicos podría disminuirse con un adecuado aporte de riboflavina. (51)

Se ha reportado mas necesidad de transfusiones y mayor aparición de

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

metástasis por falta de respuesta al tratamiento el cual se ha debido disminuir por falta de tolerancia y complicaciones en pacientes desnutridos. (50)

El estado inmunológico de los pacientes con LLA se ha visto deteriorado por la patología en sí y por el tratamiento, y se ha considerado como factor de comorbilidad en los pacientes con síndrome de desgaste.

Se manifiesta con la disminución de todas las líneas celulares de defensa manifestándose en anergia y predisposición a infecciones graves, se cree que el déficit de zinc interviene al disminuir el tamaño del timo. (28, 40, 46)

La función de las células T disminuye en pacientes con DCP, involución tímica progresiva. (3)

#### **Pronóstico del paciente con DCP y LLA**

Borato realizó un estudio en 128 niños Brasileños con LLA de alto y bajo riesgo a que les aplicaron inducción a la remisión previo estudio nutricional hallando que la recaída para niños desnutridos con peso para la talla menor a la percentil 2 fue mayor que en los niños bien nutridos, por lo que sugiere se tome en cuenta el estado socioeconómico de los pacientes como factor pronóstico adverso y se sume a los ya conocidos, esto por lo menos en los países en vías de desarrollo. (20)

Conclusiones similares hallaron Lobato, (33) Argüelles, (37) Reilly, (52) Brennan, (53) Uderzo, (54) quienes han demostrado peor pronóstico en niños desnutridos que en niños bien nutridos.

Jennifer Weir y cols, en el Hospital Yorkhill de Escocia 1998 reporta que en su país la DCP no es un problema en la población general, realizó un estudio con 1025 pacientes con LLA a quienes realizó índice de masa

corporal como parámetro de DCP no hallando evidencia de la misma refiriendo que en los países en vías de desarrollo el diagnóstico oportuno y seguimiento de la DCP deberá realizarse y si se halla considerarle como factor pronóstico adverso. (55)

Hay una clara diferencia de la incidencia de esta asociación (DCP y LLA) en el ámbito mundial con predominio en los países subdesarrollados, en nuestro Hospital no contamos con esta información, motivo que nos inclina a realizar este estudio.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## OBJETIVOS

---

- Relacionar la ganancia de peso promedio en el grupo de fallecidos y sobrevivientes con el pronóstico.
- Relacionar el índice de masa corporal con el pronóstico en los pacientes con LLA.
- Relacionar la ganancia de peso y su relación con la tasa de mortalidad.
- Conocer el lugar que ocupan los tumores malignos en la mortalidad general del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" de 1990 a 1998.
- Conocer la tasa de mortalidad por cáncer en el periodo de 1989 a 1998
- Conocer las principales complicaciones de los pacientes con LLA.
- Comparar el incremento mensual de peso y talla en los pacientes sobrevivientes y en los fallecidos con LLA de acuerdo a su riesgo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# MATERIAL Y METODOS

---

## **B) DISEÑO**

Estudio descriptivo de cohortes.

## **C) POBLACIÓN**

Todos los pacientes desde recién nacidos hasta los 15 años de edad con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el hospital Infantil de México "Federico Gómez".

## **D) PERIODO DE SEGUIMIENTO**

Desde la fecha del diagnóstico hasta su última visita registrada o defunción.

## **F) ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis de datos incluye el cálculo de densidad incidencia de infecciones con sus respectivos intervalos de confianza (95% IC). Para variables discretas se hizo comparación de proporciones empleando la prueba exacta de Fisher.

En el caso de variables continuas se les compararon mediante la prueba de Willcoxon.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS

---

Las defunciones anuales por tumores malignos en el HIM FG se ha visto incrementada en los últimos 9 años, con un 14% del total de defunciones en 1991 y un 23% para 1998. (gráfica 3)

Se revisaron 154 niños con diagnóstico de LLA de los cuáles 38% fueron de alto riesgo (AR) y 62% de riesgo habitual (RH)

Hallamos en nuestro grupo de pacientes un incremento ponderal mensual de 237.6 gramos en los sobrevivientes (DS 12.6) comparado con 128 gramos mensuales de los fallecidos (DS 145.7)  $p = 0.0001$ . (Gráfica 6)

La talla mensual de los sobrevivientes alcanzó los 3.0 centímetros, (DS 0.19) mientras que en los fallecidos solo fue de 1.5 centímetros (DS 0.32), (Gráfica 7), la gráfica 3 ilustra la mortalidad con relación a la ganancia de peso trimestral.

El índice de masa corporal se halló de 19 en los sobrevivientes, (DS 3.8) comparado con 16.0 en los fallecidos, (DS 3.0)  $p = 0.0001$ . (Gráfica 8)

Los parámetros referidos arriba se ilustran comparativamente en la tabla 1.

Con relación al pronóstico, los pacientes de Alto Riesgo que sobrevivieron representaron el 28% a 5.5 años comparados con los

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

fallecidos que fueron el 49% a solo 2.7 años ( $p = 0.02$  para sobrevida ) y ( $p = 0.01$  para el tiempo).

(tabla 2, gráfica 1)

Los que fallecieron presentaron un número mayor de infecciones que los sobrevivientes (10.0 vs 6.8;  $p$  menor que 0.0001), con un riesgo de infección hasta tres veces mayor ( $RR=3.4$ ;  $IC\ 95\%=3.0-3.8$ ;  $p$  menor que 0.0001).

Se presentaron 1166 infecciones con una tasa de incidencia de 2.4 hospitalizaciones por año debido a infecciones graves.

El seguimiento promedio por paciente fue de 4.4 años, lo que representa un total de 678 personas / año observación de observación.

Las infecciones más importantes fueron neumonía 15.2%, diarrea 12.4% y sepsis 8.3%.

De las infecciones más comunes, sólo sepsis se asoció con muerte durante la hospitalización.

La neumonía fue la principal causa de infección en los pacientes con LLA en número de 178 casos 15.2. ( Referidos los 5 últimos puntos en la grafica 4)

La sobrevida media para el grupo total fue de 7 años, para el grupo de  $AR= 4.2$  años y para el de  $BR= 10$  años. (Grafica 1)

La incidencia de la LLA en México se muestra similar a lo reportado en la literatura Universal, con mayor incidencia en los niños que en niñas (1,2) Solamente Ruíz A. de México, Reilly, Borato en Brasil concluyen que la DCP en los niños con LLA representa mal pronóstico comparado con los bien nutridos, (3, 8 19, 21, 57) comparado con lo comentado por los Suecos quienes no hallan DCP en sus pacientes pre diagnóstico y sin una incidencia significativa de la misma durante el tratamiento.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Es muy claro que la LLA es de etiología multifactorial y que además de las cuestiones genéticas, raciales, los factores de riesgo de riesgo que pueden empeorar el pronóstico son los socioculturales, la falta de disponibilidad de los sustratos en nuestro País es de por sí un problema arraigado que afecta del 30 al 50% de la población Mexicana infantil siendo por lo tanto un factor pronóstico adverso en el tratamiento, eficacia y seguimiento de los pacientes con LLA en nuestro Hospital. (7) Las infecciones en los pacientes con LLA de nuestro Hospital continua siendo la complicación más frecuente y que los lleva la mayoría de veces a la muerte, hallamos una clara asociación entre la incidencia de éstas y el mal nutricional del paciente así como una disminución en el incremento pondoestatural de los mismos.

Afortunadamente la LLA de Riesgo Habitual es la más común en nuestro medio con mejor pronóstico pero con menor sobrevida aún que la reportada en este mismo tipo de pacientes a nivel Internacional, lo que apoya además la intervención de los factores de riesgo ya mencionados. En nuestro Hospital se continúa otorgando más atención al tratamiento oncológico que al de soporte integral del paciente lo que constituye a largo plazo un costo mayor con un menor beneficio, en los países del primer mundo en los inicios del manejo pediátrico con cáncer sucedía lo mismo hasta que se le dio la real importancia al estado nutricional y su apoyo durante el tratamiento, la sobrevida aumentó. (8,19, 21, 57)

La disminución del peso en el tratamiento de los pacientes con LLA a nivel Internacional se ha reportado del 37 al 50% en las etapas agudas, más si hay metástasis al momento del diagnóstico, (16, 17) la gran mayoría de nuestros pacientes con LLA presentan déficit ponderal hasta del 40% además de ser referidos de zonas rurales a sub urbanas en

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

donde no se les realiza diagnóstico oportuno llegando a esta unidad en pésimas condiciones generales.

La quimioterapia y la radioterapia ocasionan DCP aguda, más en el paciente que está previamente desnutrido como es el caso de la mayoría de nuestros pacientes, lo esperado es pues que la tolerancia al tratamiento, las complicaciones y el abandono del mismo sean las consecuencias de un estado sociocultural, económico desprotegido como lo es nuestra población.

Los parámetros antropométricos en los países en vías de desarrollo continuarán siendo el estándar de oro para la evaluación y seguimiento de los pacientes con LLA tengan o no DCP ya que tal vez el uso de estudios como impedancia bioeléctrica o conteo de células CD 4 entre otros resulte más caro que benéfico.

La tasa de mortalidad por neoplasias malignas va en aumento en los últimos 9 años en nuestro Hospital, refleja tal vez la mayor disponibilidad para el diagnóstico y tratamiento oportuno de las mismas así como una mayor difusión con relación a la referencia adecuada de los pacientes por los médicos de primera vez, a pesar de todo esto la sobrevida en nuestro hospital no logra alcanzar a los países desarrollados y la mortalidad por neoplasias malignas ha ocupado el segundo lugar desde 1993 luego de las malformaciones congénitas.

(gráficas 4 y 5)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# CONCLUSIONES

---

1. La literatura indica que estado nutricional puede afectar el pronóstico de los pacientes con LLA.
2. Llama la atención que dentro de los criterios de Alto Riesgo, NO se le integre a la DCP.
3. Existen numerosos factores de riesgo para ala DCP, como son la educación, el estado socioeconómico, las intervenciones terapéuticas invasivas y no invasivas
4. La quimioterapia se ha relacionado con la DCP la cuál es con frecuencia aguda y es poco detectada, lo que deteriora el pronóstico.
5. Nuestros resultados documentan que claramente la sobrevida se asocia con mayor incremento pondoestatural.
6. El índice de masa corporal también se asocia significativamente con la sobsevida de los pacientes con LLA.
7. Los parámetros antropométricos, el gasto energético basal y bajo estrés deberían ser evaluados al momento del diagnóstico y durante el tratamiento de los pacientes con LLA.
8. La valoración nutricional debería incluir el cálculo de la dieta, su manera de administración, si la vía enteral está contraindicada se debería iniciar adecuado aporte por medio parenteral.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

9. Las medidas de laboratorio son importantes y deben incluirse también en el seguimiento del paciente con LLA.
10. Nosotros no evaluamos las relaciones T/E, P/T, T/E, pero debería obtenerse un diagnóstico en cuanto el estado nutricional sea agudo, crónico, crónica agudizada.
11. En nuestro estudio la mortalidad se asoció más a infecciones severas así mismo con menor ganancia de peso e incremento de la DCP.
12. El aporte calórico se incrementa en los pacientes con LLA y si además existe infección, los requerimientos calóricos superan del 30 al 50% como mínimos en estados de estrés agudo.
13. No contamos con estudios del grado o tipo de desnutrición al momento de la autopsia, pero está reportado desde 1932 por Warren que se le halló como común denominador en los pacientes que fallecían con cualquier tipo de cáncer, hecho que sería interesante revisar. (11)
14. Concluimos sobre la base de las revisiones que el índice antropométrico más confiable de evaluación en pacientes con LLA es el peso para la talla al inicio y durante el seguimiento del paciente así como el índice de masa corporal, y que cualquier alteración en estos se relaciona con pronóstico adverso, más en los países en vías de desarrollo. (12, 44)

TESIS CON BIOPOTEN  
FALLA DE ORIGEN



## **BIBLIOGRAFIA**

---

1. Clínicas Pediátricas de Norteamérica, Oncología. Leucemia linfoblástica aguda. 1998; 849-860.
2. Fajardo A. Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes del Distrito Federal (1982-1991). Boletín Médico del Hospital Infantil de México 1995;52 :9, 507-14.
3. Ruíz A. Resultado del tratamiento de leucemias agudas en adolescentes. Rev Invest Clin. 1997; 49: 271-275.
4. Rappaport. Introducción a la hematología. Editorial Salvat 2da edición. 1994; 290-291.
5. Crist A. Philadelphia chromosome positive childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical and cytogenetic characteristics and treatment outcome. A pediatric oncology group study. Blood. 1990; 3: 489-494.
6. Rivera-Luna. Primer consenso de leucemia aguda linfoblástica pediátrica en México. Rev Invest Clin. 1997; 49: 309-316.
7. Ramos G R. Desnutrición en el niño, Departamento de Nutrición I Hospital Infantil de México 1969.
8. Van Eys. Benefits of nutritional intervention on nutritional status, quality of life and survival. International J cancer . 1998, 11: 66-68.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

9. Birstrian R. Some practical and theoretic concepts in the nutritional assessment of the cancer patient. *Cancer*. 1986; 58: 1863-1866.
10. Hirshfeld S. Working group session report: cancer. *A S Nutr S J. Nutr.* 1999; 129: 306-307.
11. Bernstein L. Etiology of anorexia in cancer. *Cancer*, 1985; 58: 1881-1886.  
Tisdale M J. Cancer cachexia, *Anti cancer drugs*, 1993; 4:115-125.
12. Chance WT. Increased dopamine metabolite levels associated with insulin reversal of cancer anorexia, *Neuroscience*. 1984; 10: 1013.
13. Tisdale M J. Wasting in cancer, *Am S Nut Sci* , 1999; 129: 243-245.  
Kelly K. An overview of how to nourish the cancer patient by mouth. *Cancer*.1986; 58: 1897-1901.
14. Reylli J.J Does weight have prognostic significance in children with acute lymphoblastic leukemia, *The A J Pediatr Hematol Oncology*, 1994; 16-3: 225-230.
15. Brennan BMD. Insulin like growth factor I IGF, binding protein 3, and IGFBP protease activity: relation to anthropometric indices in solid tumors or leukemia. *Arch dis child* 1999; 80: 226-230.
16. Ramírez I. Immunologic evaluation in the nutritional assessment of children with cancer. *Am Clin Nutr* 1985; 41: 1314-1321
17. Good A. Effects of undernutrition on host cell and organ function. *Cancer Res* 1982; 42: 737-746.
18. Borato V. Malnutrition is a prognostic factor in lymphoblastic leukemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Child* 1994; 71: 304-310.

19. Reylli J. Prevalence of protein energy malnutrition at diagnosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Ped G Nutr* 1999; 29: 194-197.
20. Neumann G. Nutritional assessment of the child with cancer. *Cancer res.* 1982; 42: 699-672.
21. W Nixon, Protein-calorie undernutrition in hospitalized cancer patients. *The Am J Med* 1980; 68: 685-690.
22. Ulla M et al. Tumor necrosis factor in children with malignancies. *Cancer Res* 1990; 50: 592-
23. Lowy MT, Similar feeding profiles in tumor-bearing and dexamethasone- treated rats suggest endorphin depletion in cancer cachexia. *Neuroscience*;1980; 5: 518.
24. Gelin J. Role of endogenous tumor necrosis factor alfa and interleukin 1 from experimental tumor growth and the development of cancer cachexia. *Cancer Res.* 1991; 51: 415-421.
25. Hoppin A. The leptin era. New insight into the mechanisms of body weight homeostasis. *J P Gast. Nutr* 1999; 29: 250-264.
26. Mulligan HD. Lipid metabolism in cancer cachexia. *Br J Cancer* 1992; 66: 57-.
27. Krause R. J. Brain tryptophan and the neoplastic anorexia-cachexia syndrome, *Cancer* 1979; 44 : 1003-1008.
28. Preston T. Fibrinogen synthesis is elevated in fasting cancer patients with acute phase response. *J Nutr* 1998; 128: 1355-1360.
29. Stewart H. L. Muscle protein breakdown and the critical role of the ubiquitin proteasome pathway in normal and disease states. *Am S Nutr S J Nutr* 1999; 129: 227-

30. Demetrakopoulos E. Tumoricidal potential of nutritional manipulations. *Cancer Res* 1982; 742: 756-765.
31. Lobato M. Leukemia and nutrition I: Malnutrition is an adverse LLA, *Am J Pediatr Haematol Oncol* 1994; 132: 225-230.
32. Bernstein L. Physiological and psychological mechanisms of cancer anorexia, *Cancer Res*, 1982; 42: 715-120.
33. George Ev. Tumoricidad potential of nutritional manipulations. *Cancer Res.* 1982; 42: 756-765.
34. Mc Whirter DR. Social class as a prognostic variable in acute lymphoblastic leukemia, *Med J Aus* 1983; i: 319-321.
35. Galeano C. Analgesic action of chronic high levels of endogenous neuropeptides in rats bearing the MtT-F4 tumor. *Science*, 1980; 27: 151-156.
36. Rickard K.A Supportive nutritional intervention in pediatric cancer. *Cancer Res.* 1982; 42: 766-773.
37. Van Eys. Effects of nutritional supportive therapy on children with advanced cancer. *Cancer Res.* 1982; 42: 713-714.
38. Oguz A, Arm anthropometry in evaluation of malnutrition in children with cancer. *Ped Hematology Oncology*, 1999; 16 (1): 35-41.
39. Kurugol Z. Early determination of nutritional in pediatric patients. *Turkish Jn Ped*, 1997; 39(3): 325-334.
40. Brennan B.M Sensitive measures of the nutritional status of children with cancer in hospital and in the field. *Int J cancer.* 1998; 11: 10-13.
41. Donaldson SS, A study of the nutritional status of pediatric cancer patients. *Am J Dis Child* 1981;135: 1107-1112.

42. Morey W. Nutritional and metabolic endpoints. *J Nutr.* 1999; 129: 273-278.
43. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J* 1972; 3: 466
44. Van Eys , The Pathophysiology of undernutrition in the child with cancer. *Cancer*, 1986; 58:1874-1880.
45. Forbes B. Body composition: Overview *J Nutr.* 199; 129: 270s-272s.
46. Goodland GAJ, Serum insulin and somatomedin levels in the tumor-bearing at. *Eur J Cancer* 1975; 11: 733-737.
47. Eeva Kaarina. Skeletal muscle wasting and protein energy malnutrition in children with newly diagnosed acute leukemia. *Cancer.* 1990; 66: 373-376.
48. Murry DJ. Impact of nutrition on pharmacokinetics of anti-neoplastic agents. *Int J Cancer*, 1998; 11: 48-51.
49. Pinto J. New approaches to the possible prevention of side effects of chemotherapy by nutrition. *Cancer* 1986; 1911-1914.
50. Reyli J J , Does weight for height have prognostic significance in children with ALL? *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 16: 225-230.
51. Brennan BMD, Nutritional status in children with acute leukemia, *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997; 25: 248-251.
52. Urdezo C R. Nutritional status in untreated children with acute leukemia as compared with children without malignancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1996; 23: 34-37.
53. Weir J. No evidence for an effect of nutritional status at diagnosis on prognosis in children whit acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatric Hemato Oncology*, 1998; 20 (6) :

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

54. Donaldson S. Effects of therapy on nutritional status of the pediatric cancer patient. *Cancer Res.* 1982; 42: 729-736

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **IX ANEXOS**

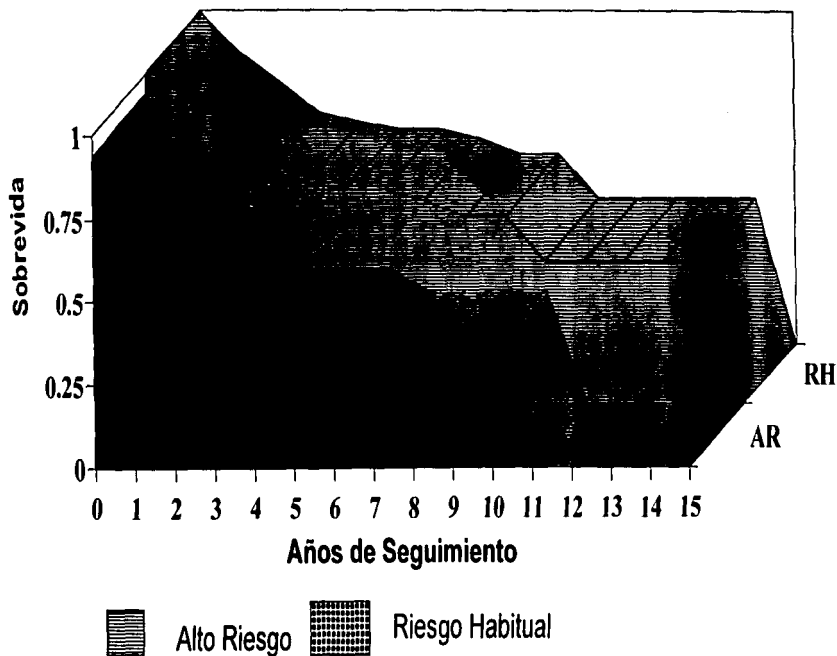
---

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# GRAFICA 1

## Sobrevida en Niños con *LAL*, de Acuerdo a Nivel de Riesgo al Diagnóstico

Estimadores de *Kaplan-Meier*

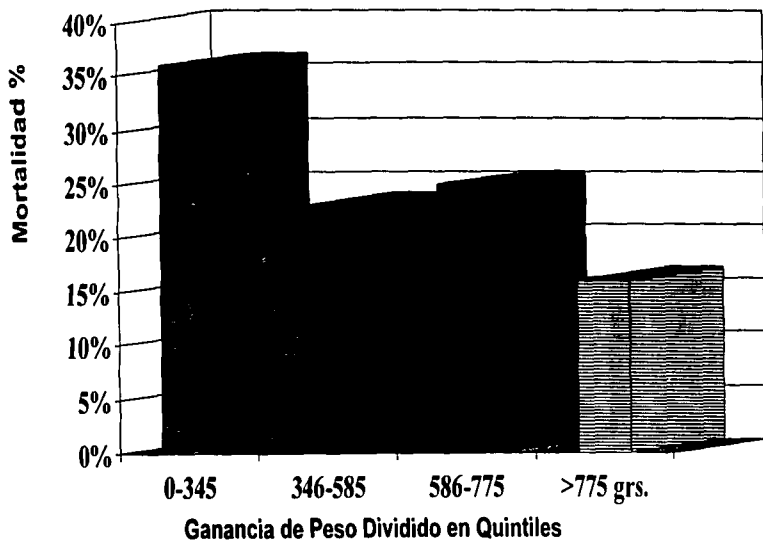


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## GRAFICA 2

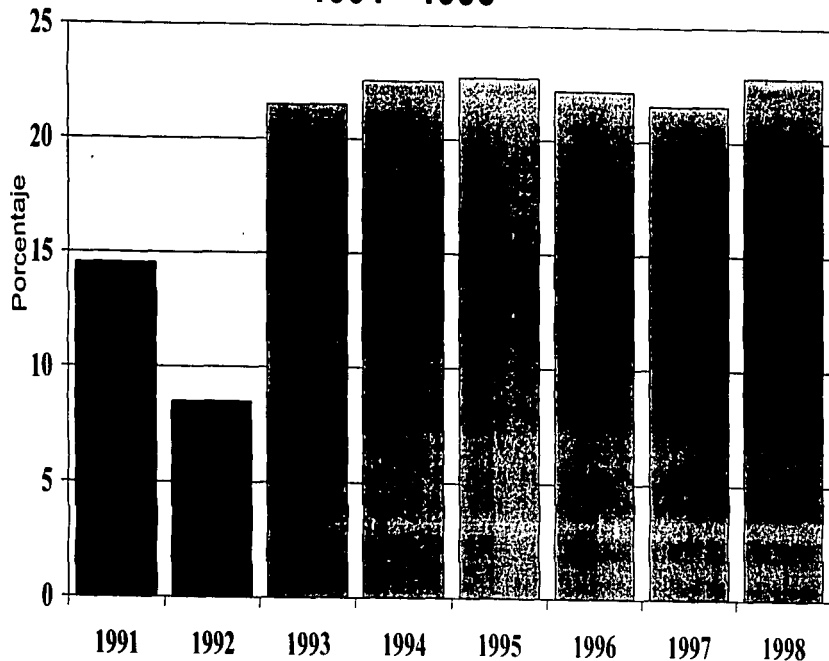
### Mortalidad en Niños con LAL en Relación a la Ganancia de Peso Trimestral



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# GRAFICA 3

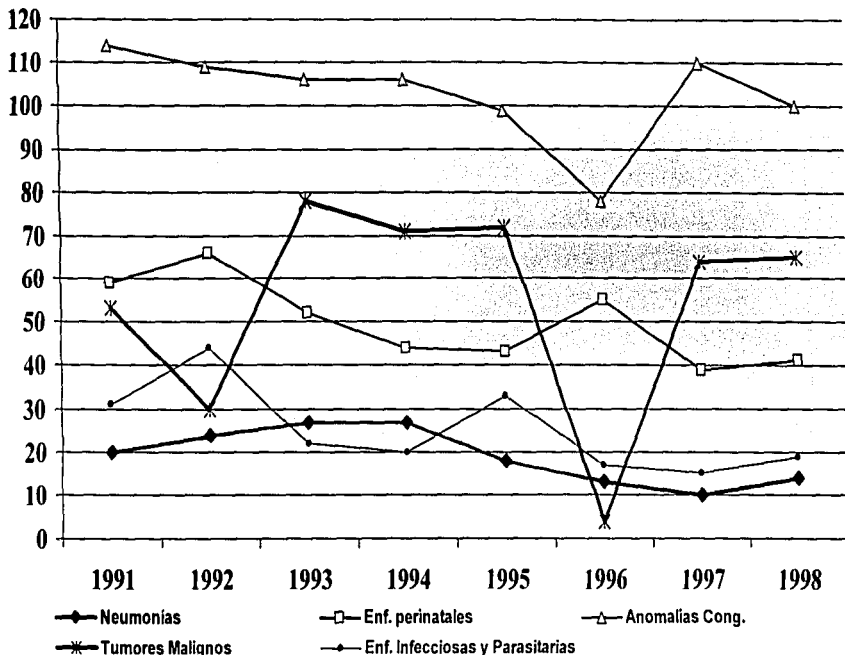
## Defunciones Anuales por Tumores Malignos 1991 - 1998



Fuente : Informe a la Coordinación de los Institutos Nacionales de Salud

# GRAFICA 4

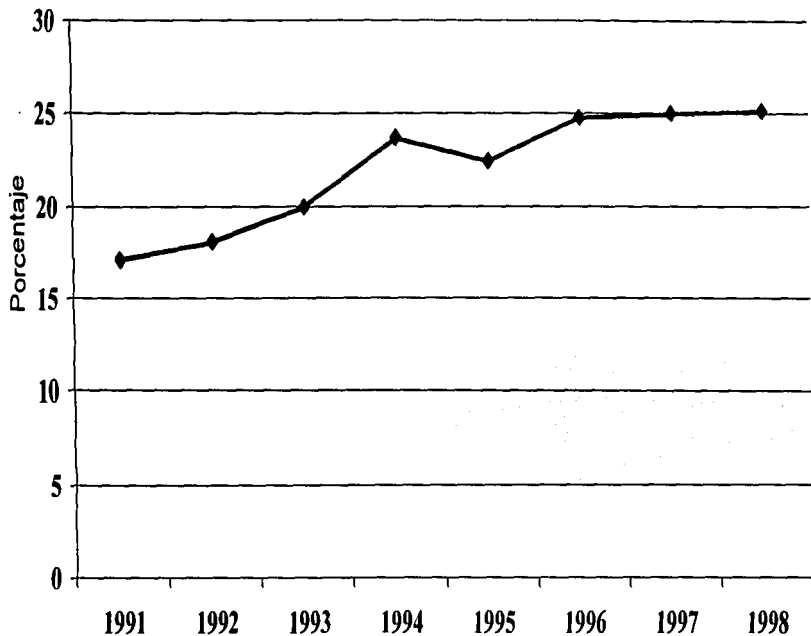
## Principales Causas de defunción, HIMFG 1990 - 1998



Fuente : Informe a la Coordinación de los Institutos Nacionales de Salud

# GRAFICA 5

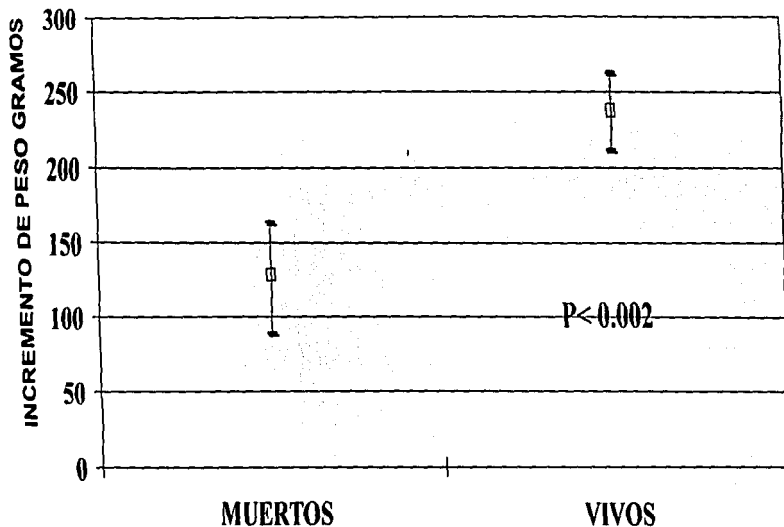
## Tasa Anual de Mortalidad 1990 - 1998



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

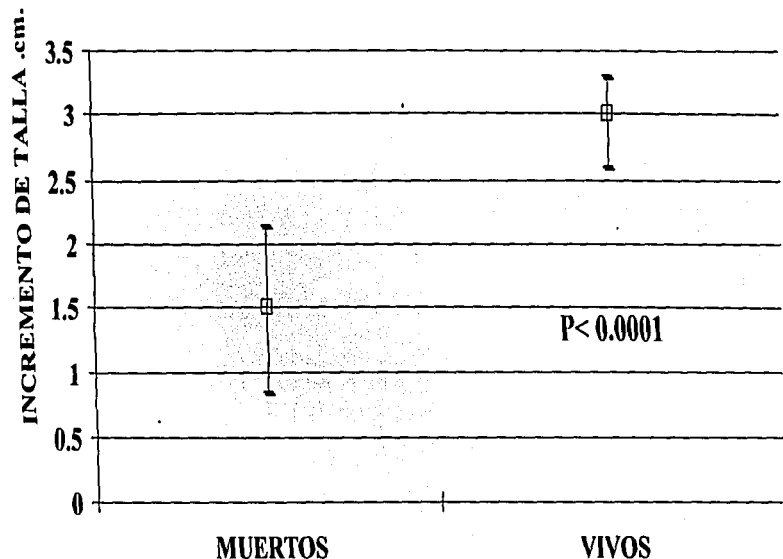
# GRAFICA 6

## Incremento Mensual de Peso en Pacientes con LLA de Acuerdo a su Desenlace



# GRAFICA 7

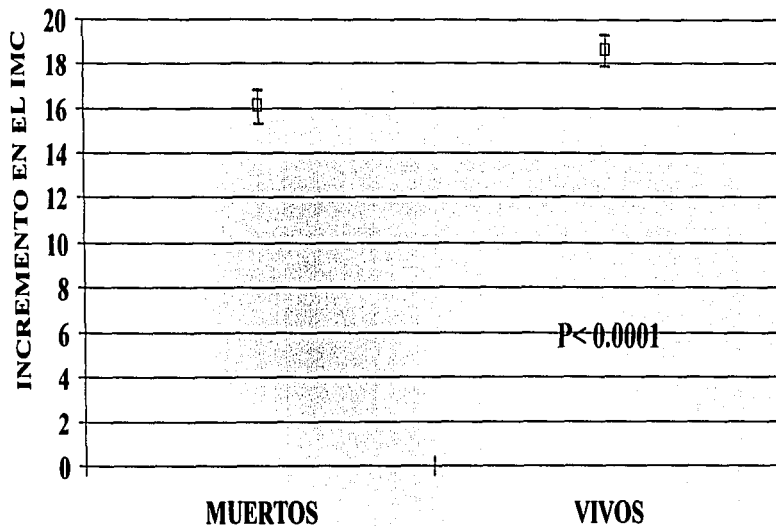
## Crecimiento Semestral de Talla en Pacientes con LLA de Acuerdo a su Desenlace



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

# GRAFICA 8

## Incrementos en el Indice de Masa Corporal de Pacientes con LLA de Acuerdo a su Descenlace



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 1**

**Cambios antropometricos en Pacientes con LLA de Acuerdo a Descenlace**

TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

	DEFUNCION	SOBREVIVIENTES		Valor de p	
	Prom.	D.S	Prom		D.S
Peso gr. (mensual)	128.0	145.7	237.6	12.6	0.002
Talla cm (semestral)	1.5	0.32	3.0	0.19	0.0001
IMC (peso/talla <sup>2</sup> ) (ultima visita)	16.1	3.0	18.6	3.8	0.0001



**TABLA 2**  
**Características de Niños con LAL de**  
**Acuerdo al Pronóstico**

Características	Vivos n= 93	Muertos n= 61	Valor de p
Riesgo Alto	29 (28%)	30 (49%)	0.02
Seguimiento (años)	5.5 años	2.7 años	0.01
peso/trimestre	628g	386g	0.02

TESIS CON  
 FALTA DE ORIGEN