

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

"INFLUENCIA DEL ESTADO NUTRICIO EN LA MORTALIDAD DURANTE LA INDUCCION A LA REMISION Y LA CONSOLIDACION EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MEDICA PRESENTA,

DRA. VERONICA MONSERRAT CAMPOS GUEVARA

TUTOR: DR. EN C. JUAN MANUEL MEJIA ARANGURE

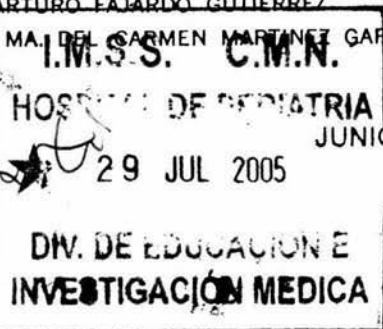
CO-TUTOR: DR. ROBERTO BERNALDEZ RIOS

COLABORADORES: DR. ARTURO FAJARDO GUTIERREZ

DRA. MA. DEL CARMEN MARTINEZ GARCIA



MEXICO, D. F.



I.M.S.S. C.M.N.  
HOSPITAL DE PEDIATRIA  
JUNIO, 2005  
29 JUL 2005  
DIV. DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA

0346490



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

Cada meta alcanzada en la vida es el resultado de un  
esfuerzo conjunto.

Doy Gracias a Dios por ser quién guía mi vida y por  
todas las bendiciones que de Él he recibido.

Gracias a ti Huguette porque eres quien más se  
sacrificó con esta experiencia, mis logros son tus  
logros y por favor  
sigue siendo el motivo de mi existir.

Agradezco a mis padres y hermanos por su amor y  
apoyo incondicionales.

Gracias Dr. Juan Manuel por compartir conmigo sus  
conocimientos y ayudarme a hacer de esto una  
realidad.

Un agradecimiento especial a todos los niños y sus  
familias que en algún momento estuvieron en el  
papel de pacientes, pues sus lecciones de vida han  
sido lo más grande de mi aprendizaje.

Gracias a todos mis profesores, amigos y familiares  
por ser  
una parte muy importante en este proceso de  
superación.

Y gracias a ti Beny porque con tu ejemplo de  
perseverancia me enseñaste que con esfuerzo todo se  
puede alcanzar y, con tu muerte aprendí, que la vida  
es lo mejor que tengo para compartir.

# ÍNDICE

	Página
1. Resumen	2
2. Introducción	3
• Definición y Cuadro clínico	3
4. Antecedentes	4
5. Estado Nutricio y Leucemia Aguda	6
6. Tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica	9
7. Principales causas de muerte durante la inducción a la remisión	10
8. Modelo conceptual	11
9. Planteamiento del problema	12
10. Objetivo general	13
11. Objetivos específicos	13
12. Hipótesis	13
13. Justificación	13
14. Pacientes, material y métodos	14
• Diseño	14
• Población	14
• Hospitales participantes	15
• Tamaño de muestra	15
• Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	15
• Evaluación clínica y de laboratorio inicial	16
• Variables	17
• Definición operacional de variables	17
• Técnicas de medición	22
• Recolección de datos	22
• Análisis	23

15. Recursos humanos, físicos y financieros	23
16. Consideraciones éticas	24
17. Resultados	25
18. Discusión	28
19. Tablas	30
20. Glosario	37
21. Bibliografía	38

## RESUMEN

### INFLUENCIA DEL ESTADO NUTRICIO EN LA MORTALIDAD DURANTE LA INDUCCIÓN A LA REMISION Y LA CONSOLIDACION EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

**OBJETIVO:** Determinar la influencia del estado nutricional al momento del diagnóstico de la Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL), en la mortalidad durante las fases terapéuticas de inducción a la remisión y consolidación, en niños menores de 16 años.

**PACIENTES MATERIAL Y METODOS:** Estudio de Cohortes. Realizado en el Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI y en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, ambos hospitales del IMSS. Cohorte expuesta: Pacientes pediátricos con LAL desnutridos al momento del diagnóstico de la enfermedad. Cohorte no expuesta: Pacientes pediátricos con LAL sin desnutrición al momento del diagnóstico de la enfermedad. Duración del seguimiento: 180 días. Durante este período se incluyen las fases terapéuticas de inducción a la remisión, consolidación y profilaxis al Sistema Nervioso Central. Variable dependiente: Muerte durante los primeros seis meses de tratamiento con quimioterapia. Variables antecedentes: Sexo del paciente, edad del paciente. Variables independientes: Estado nutricional al diagnóstico, tipo de leucemia con base en el riesgo, cuenta de leucocitos al diagnóstico, cuenta plaquetaria al diagnóstico. Variables intermedias: Efectos colaterales en el primer trimestre, presencia de infecciones, presencia de hemorragias, protocolo de quimioterapia empleado. La recolección de datos se comenzó durante la segunda quincena de Marzo de 1991 en el HP CMN SXXI y en los primeros días de Abril del mismo año en el HG CMNR. Los pacientes fueron captados para su medición del estado nutricional basal durante su primera hospitalización, mientras se les hacía el diagnóstico de LAL. En ese momento se interrogaba a algún familiar. Se llenaban sus hojas de ingreso que consistían en: una hoja diagnóstica, hoja pronóstica y una hoja de inicio de tratamiento. Posteriormente todos los días se esperaba en la consulta externa de Hematología de los dos Hospitales para captar a los pacientes en el momento que ellos acudían a su cita mensual. Una vez terminado el seguimiento de cada paciente se revisó el expediente para obtener los datos de las otras variables. Análisis: Se realizó análisis descriptivo con frecuencias simples de las variables estudiadas. Se utilizó técnica de análisis multivariado con análisis de riesgos proporcionales de Cox. Para el análisis de sobrevida se emplearon curvas de Kaplan Meier.

**RESULTADOS:** Se realizó seguimiento durante 180 días de 104 pacientes cuyas edades variaron de 5 meses a 15 años 9 meses, con una media de edad de 6 años 6 meses. 60 (57.7%) fueron hombres. 80 pacientes (76.9%) eran originarios del D.F. 40(38.5%) fueron atendidos en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI. En cuanto al tipo de riesgo de la LAL 53 (51%) correspondieron al riesgo alto. Al momento del diagnóstico, 80 (76.9%) niños tuvieron estado de nutrición normal o incluso con sobrepeso y 24 (23.1%) con desnutrición. En la cohorte de niños desnutridos se encontró que el 87.5% correspondió a desnutrición de primer grado y el 12.5% a desnutrición de segundo grado. No hubo pacientes con desnutrición de tercer grado. A lo largo del seguimiento se registraron 6 muertes, 5 de ellas fueron debidas a procesos infecciosos y 1 de los pacientes murió por toxicidad grave secundaria a quimioterapia. De los pacientes desnutridos al momento del diagnóstico murieron 2 lo que significó una Tasa de Densidad de Incidencia (TDI) de 0.083 y de los no desnutridos murieron 4 siendo la TDI de 0.050, observándose que la desnutrición al momento del diagnóstico tuvo un riesgo relativo (RR) de morir de 1.66 (IC 95% 0.32-8.54).

**CONCLUSIONES:** La desnutrición es un problema frecuente en los pacientes pediátricos con cáncer. En el presente estudio encontramos una prevalencia de desnutrición al momento del diagnóstico de LAL del 23%. Se evaluó si la presencia de infecciones interactuaba con la desnutrición para que se incrementara el riesgo de morir. Situación que no ocurrió. Las infecciones tampoco fueron un factor de confusión. También se evaluó si las hemorragias interactuaba con la desnutrición y tampoco se vio que la unión de estos dos factores incrementará el riesgo de morir durante estas fases de tratamiento. La presencia de hemorragias tampoco fue un factor de confusión. Esta misma situación ocurrió con la edad, sexo, tipo de riesgo y esquema de quimioterapia de inducción y consolidación. En este estudio no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas, probablemente debido al bajo poder estadístico de la muestra. Sin embargo fue más importante la significancia clínica que la significancia estadística. A pesar que la asociación no fue estadísticamente significativa es importante resaltar, que un niño desnutrido tiene 66% más riesgo de morir durante la inducción a la remisión y consolidación que un niño bien nutrido. Por lo que es importante realizar nuevos estudios que incrementen el tamaño de la muestra.

## INTRODUCCIÓN

### DEFINICIÓN Y CUADRO CLINICO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

Las leucemias agudas se definen como un grupo de enfermedades monoclonales que se caracterizan por un crecimiento incontrolado de formas celulares inmaduras de los componentes de la sangre llamadas blastos<sup>1</sup>. Dependiendo de la estirpe celular afectada se pueden diferenciar en leucemias agudas mieloblásticas, linfoblásticas o quedarse en una estirpe indiferenciada<sup>2</sup>.

La Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) es el tipo de leucemia aguda más común en los niños entre dos y quince años, representando cerca del 85% de los casos. Las leucemias mieloblásticas agudas (LMA), representan un poco más del 14% y las no diferenciadas ocupan el 0.8%<sup>3</sup>.

Los signos y síntomas que los niños con LAL presentan reflejan el grado de infiltración de la médula ósea con células leucémicas y la extensión de la enfermedad extramedular los síntomas y hallazgos clínicos más frecuentes se muestran en la tabla 1. La duración de los síntomas en los niños que presentan LAL puede variar desde días hasta meses<sup>4</sup>.

Los signos y síntomas son inespecíficos por lo que la LAL podría confundirse con gran cantidad de enfermedades, la ruta diagnóstica incluye: los datos clínicos, una biometría hemática con frotis de sangre periférica y otros estudios de laboratorio como cuenta plaquetaria, urea, creatinina, transaminasas, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, ácido úrico, bilirrubinas, calcio, fósforo, potasio, sodio, amilasa y lipasa. Si se correlacionan estos datos y hay una sospecha de enfermedad, el médico está obligado a efectuar un estudio de médula ósea por aspiración, esta prueba es la única que aporta el diagnóstico definitivo.

**Tabla I.** Datos Clínicos y de laboratorio al diagnóstico en niños con Leucemia Aguda Linfoblástica<sup>4</sup>

Datos clínicos y de laboratorio	Porcentaje de pacientes
<b>Síntomas y hallazgos físicos</b>	
Fiebre	61
Sangrados (Ej., petequias o púrpura)	48
Dolor óseo	23
Linfadenopatía	50
Esplenomegalia	63
Hepatoesplenomegalia	68
<b>Datos de Laboratorio</b>	
Cuenta de Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	53
<10,000	30
10,000-49,000	17
>50,000	
Hemoglobina (gr/dl)	
<7.0	43
7.0-11.0	45
>11.0	12
Cuenta plaquetaria (mm <sup>3</sup> )	
<20,000	28
20,000-99,000	47
>100,000	25
Morfología de los linfoblastos	
L1	84
L2	15
L3	1

## ANTECEDENTES

Las leucemias agudas son los cánceres más frecuentes en menores de 15 años<sup>5,6</sup>. En población derechohabiente del Seguro Social se encontró una frecuencia para el período de 1993-1994 de 34 por millón<sup>7</sup>; de 1996 a 1998 fue de 60.3 por millón<sup>8</sup>; los datos más recientes abarcaron del año de 1996 al 2000, en los cuales la tasa fue de 58.4 por millón.<sup>9</sup>

Desde el punto de vista biológico los linfoblastos expresan diferentes características: morfológico, histoquímico, por inmunofenotipo y hallazgos de biología molecular, los cuales influyen en la capacidad de respuesta a la quimioterapia y en la posibilidad de curación<sup>10,11</sup>.

A través de diversos estudios se han observado características que se asocian con el pronóstico de la LAL como son:

1) Dependientes del huésped: Edad, género, raza, síndrome de Down, inmunodeficiencia, estado nutricional y adherencia al tratamiento.



2) Dependientes de la enfermedad: Infiltración a SNC, masa mediastinal, esplenomegalia, hepatomegalia, enfermedad testicular, cuenta inicial de leucocitos, hemoglobina, cuenta plaquetaria, morfología de la FAB, linaje T inmaduro, linaje B Calla negativo, antígeno mieloides positivo, hiperdiploidia, hipodiploidia, translocaciones (9;22), (1;19) y alteraciones del cariotipo, deshidrogenasa láctica y número de receptores de glucocorticoides.

3) Relacionados al protocolo: Respuesta temprana a quimioterapia, enfermedad residual mínima, respuesta a esteroides y farmacocinética.

### *Cuenta de leucocitos al diagnóstico*

La cuenta inicial de leucocitos al momento del diagnóstico es un reflejo de la conducta biológica de las células en la LAL. Su importancia en el pronóstico ha sido demostrado tanto en niños como en adultos en algunos estudios<sup>12, 13, 14</sup>. Aunque no hay un valor umbral de la cifra de leucocitos si hay una clara relación entre la cuenta elevada de leucocitos y un pronóstico desfavorable. Una clasificación propuesta para uniformar este riesgo ha sido propuesta en la cual una cuenta mayor de 50,000 células por mm<sup>3</sup> entre otros factores es considerado como de riesgo alto<sup>15</sup>. En los niños con LAL 19-27% tienen una cuenta elevada de leucocitos al diagnóstico<sup>16</sup>. Las bases biológicas para la cuenta inicial elevada de leucocitos son inciertas, sin embargo hay asociaciones entre signos biológicos de certeza y este patrón de presentación.

### *Edad*

Hay también una relación entre la edad al diagnóstico y el resultado. Pacientes que son muy pequeños al diagnóstico (menores de 2 años) y pacientes grandes (mayores de 10 años) tienen un pronóstico relativamente pobre comparado con los niños en el grupo de edad intermedia. El pronóstico peor tradicionalmente ha sido para los lactantes menores de un año al diagnóstico<sup>17</sup>. En el estudio Dana-Farber Consortium Protocolo 91-01 publicado recientemente, la edad al diagnóstico fue el único factor pronóstico estadísticamente significativo (P=0.03). Los mejores resultados se observaron en aquellos paciente de 12-23 meses de edad al diagnóstico, todos los cuales fueron clasificados y tratados como de riesgo alto, con una supervivencia a 5 años libre de eventos del 97% ± 3%, la supervivencia a 5 años de los pacientes de 12 meses a 9 años fue significativamente superior a la de los de 9 a 18 años (86%± 2% vs. 77%± 5%; P=0.03)<sup>18</sup>. Los lactantes (menores de un año) con LAL han demostrado históricamente un pobre pronóstico (supervivencia libre de eventos menor del 10% al 20%), peor que cualquier otro grupo de pacientes con leucemia<sup>19</sup>.

### *Estado nutricional*

El estado nutricional se ha señalado en algunos estudios como un factor pronóstico importante. La importancia del estado nutricional en los niños con cáncer está relacionada con su posible influencia en el curso de la enfermedad y la supervivencia. Algunos autores han descrito tolerancia a la quimioterapia disminuida asociada con alteraciones en el metabolismo de las drogas antineoplásicas, tasas de infección aumentadas y pobres resultados clínicos en los pacientes desnutridos (en el siguiente apartado se amplía a este respecto).

### **ESTADO NUTRICIONAL Y LEUCEMIA EN NIÑOS**

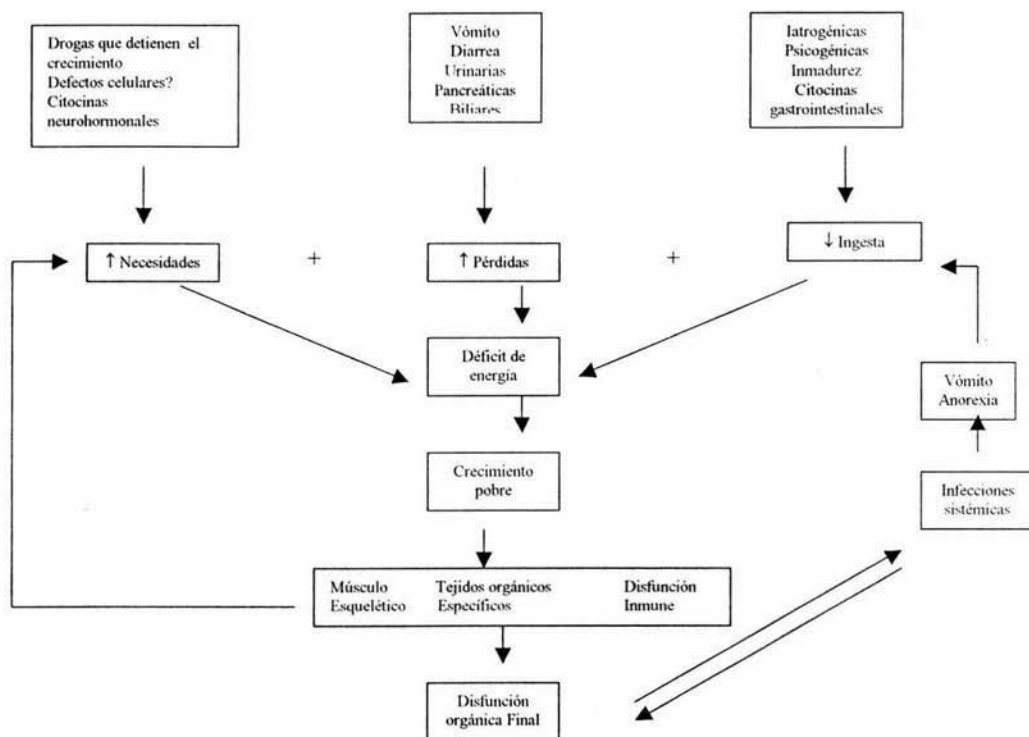
La tasa general de curación para niños con cáncer ahora excede el 70% y está proyectado que se incremente a más del 85% para el año 2010 en los países industrializados. Sin embargo 85% de la niñez mundial vive en países en desarrollo, en donde el acceso al cuidado adecuado a menudo es limitado y el estado de salud frecuentemente está influenciado en forma adversa por la prevalencia de enfermedades infecciosas y desnutrición<sup>20</sup>.

A pesar de algunos factores confusores (diferentes definiciones de estado nutricional, la amplia variedad de medidas usadas para su evaluación, los sesgos de selección por enfermedad y estadio, protocolos de tratamiento de intensidad de dosis y eficacia variables, tamaño de muestra pequeña de los estudios conducidos en los últimos 20 años) está aceptado que la prevalencia de desnutrición al diagnóstico de niños con cáncer es en promedio del 20-50% en países en desarrollo. Mientras que en países industrializados, esto está relacionado con el tipo de tumor y la extensión de la enfermedad y es particularmente común en pacientes con neuroblastoma avanzado, tumor de Wilms y sarcoma de Ewing. La desnutrición puede afectar la tolerancia a la terapia, incrementar el riesgo de comorbilidad e influir en la supervivencia general<sup>21</sup>.

## Patogénesis de la Desnutrición

Fig. 1 Patogénesis de la desnutrición en enfermedades crónicas.

Fuente: Sala A. Pencharz P. Barr RD<sup>21</sup>



La patogénesis en el imbalance de energía que marca el desarrollo de la desnutrición en cualquier enfermedad crónica incluyendo el cáncer, se ilustra en la figura 1. Este imbalance es el resultado de algunas combinaciones de la disminución en la ingesta, incremento en las pérdidas (incluyendo malaabsorción), e incremento de las necesidades.

Los pacientes con leucemia pueden tener tasas de metabolismo basal aceleradas. Además el tratamiento con quimioterapia puede causar náusea, vómito y diarrea. La anorexia también es común y sus causas pueden ser biológicas o psicológicas. Aunado a esto los niños tienen demandas metabólicas adicionales para el crecimiento normal<sup>21</sup>.

Se han demostrado cambios en el metabolismo de grasas, carbohidratos y lípidos en pacientes con cáncer <sup>22</sup>. Algunos pacientes con cáncer tienen un gasto calórico más grande que los pacientes sin cáncer. De hecho los pacientes con cáncer usan tanto la glucosa de la dieta como también la glucosa producida por la gluconeogenesis y de los aminoácidos. La glucosa es transformada en lactato por el tumor. El lactato puede entonces ser reciclado por el hígado, a un costo energético alto. Este proceso el Ciclo de Cori, está incrementado en forma significativa en portadores de cáncer avanzado. Esto requiere el uso de proteínas musculares, así como también una gran proporción de ingesta de aminoácidos, para la gluconeogénesis.

Al mismo tiempo, hay un grave decremento en la grasa corporal que también puede ser atribuido a la producción de caquectina y factor de necrosis tumoral por los macrófagos normales en respuesta al tumor. Otros mediadores de los monocitos como la interleucina 1 y la interleucina 6, pueden causar cambios metabólicos, incluyendo rompimiento de proteínas y decremento en la síntesis de proteínas. El resultado final es pérdida de peso en particular de masa corporal, el cual se manifiesta clínicamente como desnutrición.<sup>22</sup>.

#### ***Estado nutricional al diagnóstico de niños con LAL***

La desnutrición al momento del diagnóstico en niños con LAL está presente en diferentes proporciones; en países en desarrollo usando peso para la edad o talla para la edad del 20 al 50% de los niños con LAL están desnutridos al momento del diagnóstico. El impacto de la desnutrición por sí misma en los resultados del tratamiento de la LAL, ha sido analizado en algunos estudios.

En la Ciudad de Puebla, Méx., se estudió un grupo de 43 paciente con LAL de riesgo habitual. El 37% de ellos tuvo desnutrición al momento del diagnóstico. Los niños desnutridos tuvieron peor pronóstico que los niños bien nutridos. La supervivencia libre de eventos a 5 años fue del 83% para los bien nutridos y de 26% para los desnutridos ( $p < 0.001$ ). Las recaídas a médula ósea fueron más frecuentes en los desnutridos que en los bien nutridos (56% vs 7%,  $p < 0.0001$ )<sup>23</sup>.

En la Ciudad de México se realizó un estudio de casos y controles para evaluar el efecto de la desnutrición grave en la mortalidad durante la terapia inicial de inducción a la remisión en niños con LAL. Se incluyeron 17 casos y 76 controles, se encontró que el riesgo de morir durante esta

fase inicial de tratamiento fue 2.6 veces mayor en niños desnutridos con LAL que en los niños sin desnutrición. El riesgo de morir incrementó con el grado de desnutrición.

Sin embargo, a nivel mundial a pesar del tamaño de la población y de la potencial significancia clínica de la desnutrición en la LAL. No hay un consenso con respecto a la frecuencia de la desnutrición temprana en pacientes con LAL. Algunos investigadores han concluido que esto es común<sup>24, 25</sup>, otros que no lo es<sup>26, 27</sup>. Esto es probablemente una consecuencia de los tamaños de muestra pequeños en los estudios previos y de las diferencias en los métodos.

Algunos han definido el estado nutricional al diagnóstico con bases bioquímicas mientras que otros han usado antropometría pero con una variedad de índices diferentes y criterios para definir desnutrición<sup>28, 29, 30</sup>.

## TRATAMIENTO DE LA LAL

El tratamiento para la LAL depende casi por completo de un esquema de quimioterapia. Por lo general existen cuatro fases. En la primera fase de **Inducción a la remisión** se usa quimioterapia para eliminar la mayor cantidad posible de células leucémicas y hacer que el cáncer pase a remisión. La segunda fase, denominada **profilaxis del sistema nervioso central (SNC)**, es terapia preventiva en la que se administra quimioterapia sistémica a dosis elevadas, quimioterapia intratecal o ambas para eliminar las células leucémicas existentes en el SNC o para prevenir la aparición de células cancerosas en el cerebro o la médula espinal, aún cuando no se haya detectado cáncer en ellos. La profilaxis del SNC se utiliza a menudo junto con la terapia de consolidación/intensificación. Una vez que el niño está en remisión y no hay signos de leucemia, se administra una tercera fase de tratamiento llamada terapia de **Consolidación o de Intensificación** con el propósito de eliminar cualquier célula leucémica que quede. En la cuarta fase del tratamiento, terapia de **Mantenimiento**, se administra quimioterapia durante varios años para mantener al niño en remisión.

## **PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE DURANTE LA TERAPIA DE INDUCCIÓN A LA REMISION**

La quimioterapia durante la fase terapéutica de inducción a la remisión para los niños diagnosticados con LAL, incluye algunos agentes con diversos mecanismos de acción. Que actúan en diferentes fases del ciclo celular y en pasos críticos de síntesis para la proliferación de linfoblastos malignos<sup>31</sup>. Estos agentes tienen efectos colaterales indeseables que predisponen a complicaciones graves. Así pues la neutropenia otorga mayor susceptibilidad a infecciones. También estas drogas causan disturbios significativos en la hematopoyesis, siendo la trombocitopenia la manifestación clínica más significativa<sup>32</sup>.

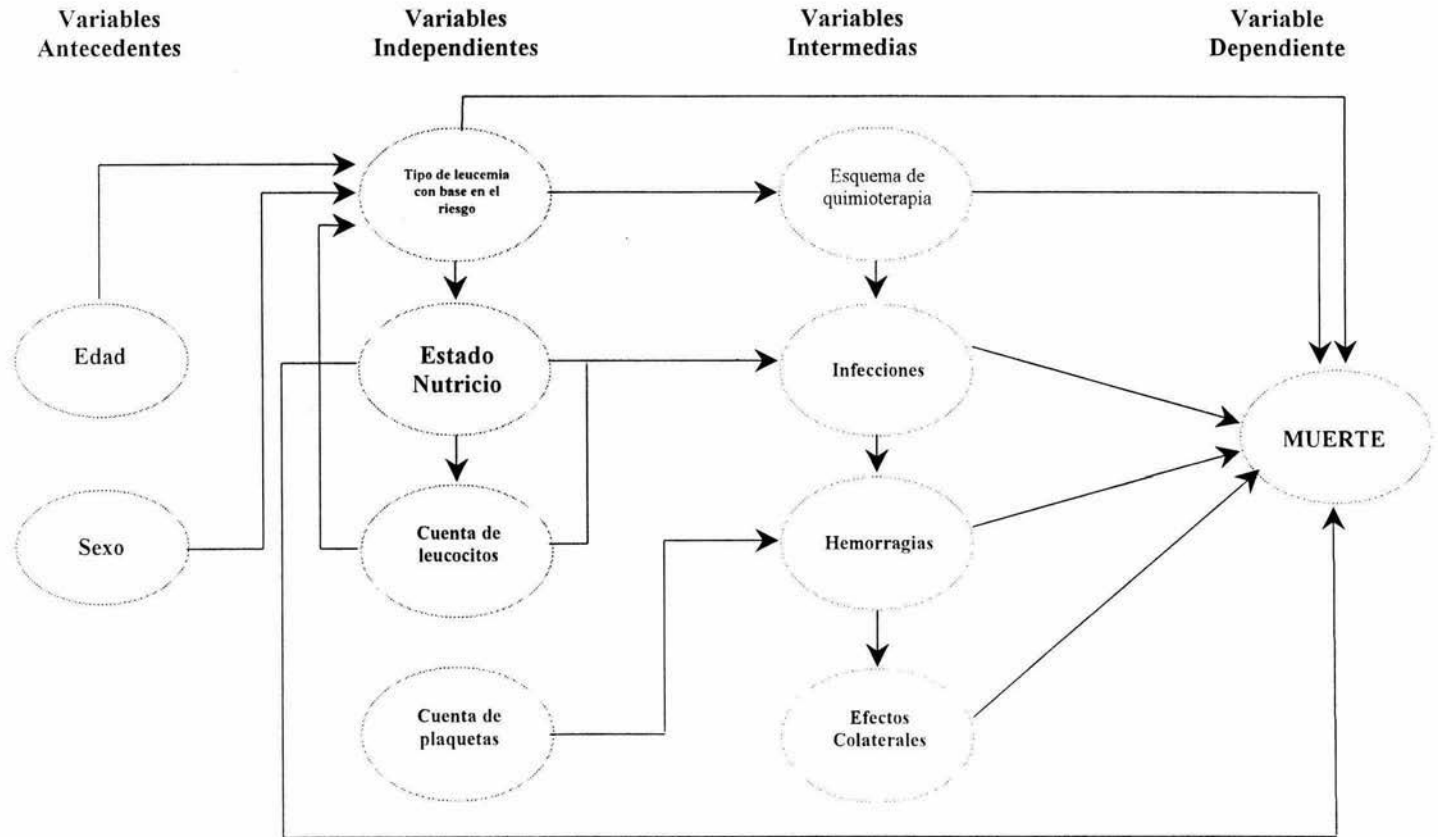
Otra causa común de muerte durante esta fase del tratamiento es el síndrome de lisis tumoral como consecuencia del inicio del tratamiento.

El Dana-Farber Cancer Institute reporta para 1999 una mortalidad del 2% durante la quimioterapia de Inducción a la remisión, siendo en su totalidad por procesos infecciosos<sup>33</sup>.

Para el Reino Unido la mortalidad durante esta fase de tratamiento, de 1980 a 1997 presentó una disminución del 2.8% al 1.2%. Siendo principalmente las infecciones el motivo de la defunción, entre las causas no infecciosas se reportan hemorragias (principalmente cerebral), síndrome de lisis tumoral, leucostasis con hemorragia, un evento trombotico, encefalopatía y falla hepática. En 5 casos de muerte no se conocieron las causas<sup>34</sup>.

En Alemania se reporta una mortalidad temprana (antes de lograr la remisión) del 1%, durante 1984 a 1996. Un total de 9 niños con LAL murieron tempranamente, 3 antes de iniciar el tratamiento, debido a hemorragia cerebral. Otros 3 pacientes murieron en las primeras 2 semanas de iniciada la inducción a la remisión, siendo por hemorragia intracraneal en 2 casos y el otro por síndrome de lisis tumoral. Los otros tres niños murieron en la segunda parte de la Inducción, las causas fueron infección en un paciente, arresto cardíaco súbito de causa desconocida en otro; y la aplicación intratecal accidental de vincristina en el otro<sup>35</sup>.

# MODELO CONCEPTUAL



## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Varios autores han demostrado que la desnutrición en la LAL tiene un impacto negativo en la respuesta al tratamiento, sin embargo existen algunos documentos en los que no se ha confirmado el efecto pronóstico del estado nutricional al momento del diagnóstico de LAL<sup>36</sup>.

Reilly *et al.*<sup>37</sup> proponen tres mecanismos por los cuales la desnutrición influye sobre la sobrevida y 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 está más enfermo.
- b) La desnutrición altera la función inmune incrementando la susceptibilidad a infecciones.
- c) La grasa corporal, la cual se encuentra disminuida en los pacientes desnutridos, influye en la farmacocinética de un gran número de drogas incluyendo las antineoplásicas.

La desnutrición por sí sola es un factor pronóstico importante en la sobrevida de los pacientes con LAL. Sin embargo la mayoría de los estudios realizados a este respecto evalúan la sobrevida a largo plazo; siendo que las fases de inducción a la remisión y la consolidación son las más agresivas por la dosis y/o el número de drogas antineoplásicas empleadas. Ante esto resulta importante evaluar el impacto del estado nutricional al momento del diagnóstico de LAL en la mortalidad durante estas fases de tratamiento, (ver modelo conceptual).

Por lo tanto en el presente estudio se planteó la siguiente pregunta:

- **¿Cómo influye el estado nutricional al momento del diagnóstico en la mortalidad durante las fases terapéuticas de inducción a la remisión y consolidación, en los niños con LAL, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI y en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza?**



## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la influencia del estado nutricional al momento del diagnóstico de LAL, en la mortalidad durante las fases terapéuticas de inducción a la remisión y consolidación, en niños menores de 16 años atendidos de 1991 a 1992, en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza y en el Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar la tasa de mortalidad durante las fases terapéuticas de inducción a la remisión y consolidación, en niños con LAL que padecen de desnutrición al momento del diagnóstico.
- Determinar la tasa de mortalidad durante las fases terapéuticas de inducción a la remisión y consolidación, en niños con LAL sin desnutrición al momento del diagnóstico.

## **HIPÓTESIS GENERAL**

Los niños con LAL que tienen desnutrición al momento del diagnóstico tienen mayor riesgo de morir durante las fases terapéuticas de inducción a la remisión y consolidación, que los niños no desnutridos al diagnóstico de LAL.

## **JUSTIFICACIÓN**

La LAL representa el cáncer más común en la infancia, actualmente en datos del Instituto Mexicano del Seguro Social se reporta una tasa de incidencia de leucemias agudas de 63.7, una de las tasas más altas de las reportadas internacionalmente<sup>38, 39</sup>. Diferentes autores han analizado el incremento en la frecuencia de neoplasias en la infancia en países en vías de desarrollo y señalan la problemática de que en estos países la mayor parte de estos niños puede morir<sup>40, 41</sup>. En países desarrollados la supervivencia se ha incrementado en las últimas décadas llegando a ser hasta del 80%, reportando como

principales causas de muerte los efectos tóxicos de la quimioterapia, los procesos infecciosos agregados y la enfermedad *per se*. En contraste, en los países con bajos recursos la sobrevida es menor. No obstante la baja mortalidad durante la Inducción a la remisión, si consideramos que durante esta fase el 95% de los pacientes puede alcanzar una remisión completa, es lamentable que los pacientes fallezcan durante esta fase. Por lo que es importante identificar de qué manera influye la desnutrición al momento del diagnóstico de la LAL en la mortalidad temprana y con esto implementar medidas de apoyo que conlleven a disminuir las alteraciones en el estado nutricional antes y durante el tratamiento y por ende mejorar la sobrevida y la calidad de vida de estos pacientes. El presente trabajo es una evaluación secundaria de una cohorte, donde se buscaban otros objetivos de estudio. La ventaja es que se contó con toda la información necesaria para realizar el estudio.

## **PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS.**

**DISEÑO:** Se realizó un Análisis Secundario de un estudio de Cohorte Prolectiva.

**Cohorte expuesta:** Pacientes pediátricos con LAL desnutridos al momento del diagnóstico de la enfermedad.

**Cohorte No expuesta:** Pacientes pediátricos con LAL sin desnutrición al momento del diagnóstico de la enfermedad.

**Duración del seguimiento:** 180 días. Durante este periodo se incluyen las fases terapéuticas de inducción a la remisión, consolidación y profilaxis al Sistema Nervioso Central.

**Periodicidad del seguimiento:** Mensual. Corresponde al periodo en que fueron citados los pacientes para su control.

### **HOSPITALES PARTICIPANTES:**

- Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Servicio Hematología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza.

**UNIVERSO DE ESTUDIO:** Niños y adolescentes con diagnóstico de LAL, atendidos en los hospitales participantes durante el período de estudio.

**TAMAÑO DE MUESTRA:** No se realizó cálculo de tamaño muestral. Se calculó el poder de la muestra con el paquete estadístico EPI-INFO versión 6.0<sup>42</sup>. El riesgo reportado en un estudio previo fue 3.28 con una frecuencia esperada de muerte entre la cohorte expuesta del 19%<sup>43</sup>.

Con la población obtenida de 80 pacientes en la cohorte no expuesta y 24 pacientes en la cohorte expuesta, el poder de la muestra fue del 50%.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de primera vez, morfológico e histoquímico de LAL, atendidos en los hospitales participantes.
- Pacientes sin quimioterapia antineoplásica previa o que no habían pasado más de 5 días de que inició el tratamiento.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

- Pacientes con diagnóstico de LAL que previamente habían recibido tratamiento con quimioterapia o que ya habían transcurrido más de 5 días de inicio de la quimioterapia.
- Pacientes a los que no se le pudo realizar la valoración basal del estado nutricional.
- Pacientes cuyo padre o tutor no aceptó la participación en el estudio.
- Pacientes cuyo tratamiento no se realizó en los hospitales participantes

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- Negativa del padre o tutor del paciente para continuar en el estudio.
- Otra causa de muerte no relacionada con la enfermedad (ejemplo: accidentes)

## **EVALUACIÓN MÉDICA Y DE LABORATORIO INICIAL.**

- Historia clínica y exploración física detallada.
- Evaluación del estado nutricional a través de somatometría (peso y talla)
- Biometría hemática completa, la cual incluyó plaquetas y reticulocitos, frotis de sangre periférica, electrolitos, pruebas de funcionamiento hepático, química sanguínea, examen general de orina, pruebas de funcionamiento renal, ácido úrico, deshidrogenasa láctica, grupo sanguíneo y Rh.
- Aspirado de médula ósea por aspiración. Dos laminillas se enviaron para tinción de Wright-Giemsa y cinco laminillas para tinciones de PAS, peroxidasa, sudán negro y esterasas. La valoración de la morfología e histoquímica de la médula ósea.

- La clasificación morfológica se llevó a cabo de acuerdo a los criterios establecidos por el grupo Franco-Americano-Británico (FAB).
- Punción lumbar con aplicación de quimioterapia intratecal y toma de muestras para búsqueda de blastos y citoquímico.
- Estudios de gabinete: estudio radiológico de tórax, PA y lateral, ecosonografía abdominal, precisando áreas renales, ovarios, hígado, bazo y adenopatías intrabdominales. Ecosonografía testicular.
- Electrocardiograma, ecosonograma cardíaco.
- Servicios interconsultantes, valoración oftalmológica, valoración por el servicio de odontología y evaluación neuropsicológica.

## **VARIABLES**

**Variable dependiente:** Muerte durante los primeros seis meses de tratamiento con quimioterapia.

**Variable independiente:** Estado nutricional al diagnóstico de LAL.

**Variables confusoras y de control:** Sexo del paciente, edad del paciente, tipo de leucemia con base en el riesgo, cuenta de leucocitos al diagnóstico, cuenta plaquetaria al diagnóstico, efectos colaterales en el primer trimestre, presencia de infecciones, presencia de hemorragias, Protocolo de quimioterapia empleado

## **DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES**

### **Muerte**

Muerte durante el periodo de seguimiento debida a causas relacionadas con la enfermedad.

**Escala de medición:** Categórica.

## **Tipo de leucemia con base en el riesgo**

### *Riesgo normal:*

- Edad entre 2 y 10 años.
- Cuenta de leucocitos inicial inferior a 25,000 por ml.
- Morfología L1 ó L2
- Sin infiltración al momento del diagnóstico a SNC, riñón, mediastino y/o testículo

### *Riesgo alto:*

- Edad menor de 2 años y mayor de 10 años.
- Cuenta de leucocitos superior a 25, 000 por ml al momento del diagnóstico.
- Cualquier edad asociada a infiltración a S.N.C., mediastino, riñón y/o testículo.

Riesgo habitual = 1

Riesgo alto =2

**Escala de medición:** Categórica.

### **Edad del niño**

Tiempo medido en meses a partir del nacimiento del niño hasta el momento en que se realiza el diagnóstico de LLA.

*Escala de medición:* Cuantitativa discontinua.

*Indicador de medición:* meses

### **Sexo del niño**

Hombre =1

Mujer = 2

*Escala de medición:* categórica

### **Estado Nutricio**

**Conceptual:** Estado orgánico resultante del consumo y utilización de los nutrimentos. O bien, circunstancia en que se encuentra la nutrición de un individuo en un momento determinado. Es dinámico y se puede estimar si se combinan varios indicadores.

El índice peso / talla de Waterlow es considerado un buen indicador del estado nutricional en niños con cáncer sin masa tumoral al momento del diagnóstico.

**Operacional:**

$$P/T= \frac{\text{Peso real (kg)}}{\text{Peso para la talla en P50(*) (Kg)}} \times 100$$

(\*) Tabla de referencia de peso esperado para la talla de acuerdo al sexo para niños mexicanos del Dr. Ramos Galván<sup>44</sup>.

**Sin desnutrición** – más del 91% del peso esperado para la talla

**Con desnutrición** – Menos del 90% del peso para la talla.

**Forma de medirlo:** Se realizó valoración del estado nutrición del niño al momento del diagnóstico con base en la antropometría para lo cual se midieron peso y talla, los cuales fueron utilizados para obtener el índice peso / talla de Waterlow.

### **Cuenta de leucocitos al diagnóstico**

Número de leucocitos por mm<sup>3</sup> reportado en la biometría hemática tomada al diagnóstico de la enfermedad

**Escala de medición:** Cuantitativa continua

### **Cuenta plaquetaria al diagnóstico**

Número de plaquetas por mm<sup>3</sup> reportadas en la biometría hemática tomada al diagnóstico de la enfermedad

*Escala de medición:* Cuantitativa continua

### **Efectos colaterales**

Presencia de uno o varios de los siguientes eventos durante el primer trimestre de seguimiento: náusea, vómito, mielosupresión, mucositis, estreñimiento, diarrea, hiperglucemia y/o trastornos electrolíticos. Secundarios al uso de quimioterapia.

*Escala de medición:* Categórica

### **Infecciones**

Presencia de fiebre que ameritó tratamiento antimicrobiano, esto al momento del diagnóstico.

*Escala de medición:* Categórica

### **Hemorragias**

Presencia de sangrado a cualquier nivel que ameritó tratamiento hospitalario, al momento del diagnóstico.

*Escala de medición:* Categórica

### **Protocolo de Quimioterapia empleado**

En los Hospitales participantes el protocolo de tratamiento empleado para la LAL es diferente por lo que se incluyó como variable en nuestro estudio. El tratamiento se divide en varias fases, durante el seguimiento realizado se incluyeron las de Inducción a la remisión, consolidación y profilaxis al sistema nervioso central (la cual se lleva a cabo durante la consolidación).

Inducción a la remisión: Esta fase tiene como fin llevar al individuo a la remisión. Por definición un individuo en remisión no tiene evidencia de leucemia cuando se evalúa física y hematológicamente. El examen de médula ósea debe tener menos del 5% de blastos. Esta fase es similar en los paciente de riesgo alto y riesgo habitual.

Consolidación: Esta fase de tratamiento tiene como objetivo aumentar el periodo de remisión, lo cual mejora la sobrevida de los pacientes aún de los de mal pronóstico. Se



conoce que si a los pacientes de riesgo alto se les da un mayor número de medicamentos mejora su sobrevida, por lo que esta fase es más agresiva en los pacientes que tienen LAL de riesgo alto. Esta fase se inicia entre la cuarta y sexta semana posterior al diagnóstico del paciente.

*Quimioterapia en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional SXXI*

Inducción a la Remisión	Consolidación
Epirrubicina 45mg/m <sup>2</sup> SC Prednisona 60 mg/m <sup>2</sup> SC Vincristina 2 mg/m <sup>2</sup> SC	<b>Riesgo Habitual</b> ARA-C 100 mg/m <sup>2</sup> SC L-Asparaginasa 10000 U/m <sup>2</sup> SC 6 mercaptopurina 60mg/m <sup>2</sup> SC
	<b>Riesgo Alto</b> Epirrubicina 45mg/m <sup>2</sup> SC ARA-C 100 mg/m <sup>2</sup> SC L-Asparaginasa 10000 U/m <sup>2</sup> SC 6 mercaptopurina 60mg/m <sup>2</sup> SC

*Quimioterapia en el Hospital General del Centro Médico "La Raza"*

Inducción a la Remisión	Consolidación
Metrotexate 4 mg/m <sup>2</sup> SC Epirrubicina 60 mg/m <sup>2</sup> SC Prednisona 40 mg/m <sup>2</sup> SC Vincristina 1.5 mg/m <sup>2</sup> SC	<b>Riesgo Habitual</b> L-Asparaginasa 25,000 U/m <sup>2</sup> SC 6 mercaptopurina 50mg/m <sup>2</sup> SC Vincristina 2mg/m <sup>2</sup> SC
	<b>Riesgo Alto</b> Epirrubicina 60 mg/m <sup>2</sup> SC L-Asparaginasa 25,000 U/m <sup>2</sup> SC 6 mercaptopurina 50mg/m <sup>2</sup> SC Vincristina 2mg/m <sup>2</sup> SC Prednisona 120mg/m <sup>2</sup> SC

*Escala de medición: Categórica*

## **TÉCNICAS DE MEDICION EMPLEADAS**

Para medir el peso en los niños menores de 2 años se utilizó una báscula pesa bebé, la cual se calibró antes de realizar la medición<sup>i</sup>. Los niños se pesaron sin ropa y en el transcurso de la mañana.

A los niños mayores de 2 años se les pesó en la báscula de pie. Los niños por lo general tenían camisa y pantalón, sin zapatos. Las mediciones eran durante el transcurso de la mañana.

Para la talla en niños menores de 2 años, por lo general se midió en la cuna (cuando estaban hospitalizados) o en la mesa de exploración (en la consulta externa), ya que en ninguno de los servicios se contaba con infantómetro. Se solicitaba la colaboración de la madre para detener al niño, se marcaba primero el lugar de la cabeza y se tomaba uno de los pies el cual se estiraba para poner el segundo punto. La distancia entre ambos puntos se media con cinta métrica.

En niños mayores de 2 años se utilizó el estadiómetro<sup>ii</sup>. Midiendo a los niños sin zapatos y estando a un lado de él para realizar la medición.

Grupos de referencia: Para peso y talla se utilizaron las tablas del National Center for Health Statistics (NCHS), a través del archivo MEASURE del paquete estadístico EPI-INFO<sup>42</sup>. Para niños mayores de 12 años se emplearon las tablas del Dr. Ramos Galván<sup>44</sup>.

El resto de los datos fueron obtenidos a través de la revisión del expediente.

## **RECOLECCION DE DATOS**

La recolección de datos se comenzó durante la segunda quincena de Marzo de 1991 en el HP CMN SXXI y en los primeros días de Abril del mismo año en el HG CMNR, finalizando en noviembre de 1992. Los pacientes fueron captados para su medición del estado nutricional basal durante su primera hospitalización, mientras se les hacía el diagnóstico de LAL. En ese momento se interrogaba a algún familiar. Se llenaban sus hojas de ingreso que consistían en: una hoja diagnóstica, hoja pronóstica y una hoja de inicio de tratamiento.

---

<sup>i</sup> Se tuvieron 2 básculas en las que se realizaron prácticamente todas las mediciones. Una en consulta externa y otra en hospitalización.

<sup>ii</sup> En el Hospital de La Raza se utilizó un estadiómetro en hospitalización y otro en la consulta externa. En el Hospital Siglo XXI se utilizó un estadiómetro en la consulta externa y hasta 3 en hospitalización (1 por cada piso de atención).

Posteriormente todos los días se esperaba en la consulta externa de Hematología de los dos Hospitales para captar a los pacientes en el momento que ellos acudían a su cita mensual. Una vez terminado el seguimiento de cada paciente se revisó el expediente para obtener los datos de las otras variables.

## **ANÁLISIS**

Se realizó una base de datos en el paquete estadístico SPSS 13.0. Se realizó análisis descriptivo con frecuencias simples de las variables estudiadas.

Por ser un estudio de Cohorte para el análisis se tenía la posibilidad de hacerlo a través del análisis de tiempo persona, obtención del riesgo relativo por incidencia acumulada así como la realización de las curvas de sobrevida comparando a los grupos. Ya que el interés no sólo se centró en conocer el efecto del estado nutricional al momento del diagnóstico en la sobrevida temprana, sino también en conocer como intervenían otros factores. Se utilizó la técnica de análisis multivariado con análisis de riesgos proporcionales de Cox. Para el análisis de sobrevida se emplearon curvas de Kaplan Meier, y se compararon con Log Rank.

## **RECURSOS HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS**

### **PARTICIPANTES:**

- 6 Médicos Hematólogos pediatras
- 1 Médico Nutriólogo pediatra
- 2 Enfermeras en servicio
- 1 Médico en Adiestramiento
- Médico Tesista
- Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica del HP CMN SXXI.

### **RECURSOS MATERIALES EMPLEADOS:**

- Estadímetros de los hospitales participantes en el estudio
- Básculas pesa bebé de los hospitales participantes
- Básculas de pie de los hospitales participantes
- 2 cintas métricas hoechstmass de 150 cm
- Hojas de recolección de datos
- Paquete estadístico SPSS versión 13.0
- Paquete estadístico Epi-Info versión 6.0
- Computadora de escritorio.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

En el presente estudio no se realizaron maniobras ni procedimientos invasivos con los pacientes, ni representó un riesgo para el niño y/o su familia. Sin embargo se contemplaron los principios éticos de beneficencia, no maleficencia y autonomía.

## RESULTADOS

### Descripción de la población

Se realizó seguimiento durante 180 días de 104 pacientes cuyas edades variaron de 5 meses a 15 años 9 meses, con una media de edad de 6 años 6 meses. 60 (57.7%) fueron hombres. 80 pacientes (76.9%) eran originarios del D.F. 40(38.5%) fueron atendidos en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI. En cuanto el tipo de riesgo de la LAL 53 (51%) correspondieron al riesgo alto (Tabla 1).

El grupo de edad más frecuente de los papás de los pacientes fue de 31 a 40 años, y de 20 a 30 años para las mamás; con el 49% cada uno. El 40% de los papás tenían una escolaridad menor de secundaria completa y el 51% de la mamás tenían la misma situación. La ocupación más frecuente entre los papás fue la de obreros, con el 51%. Las mamás en un porcentaje alto se dedicaban sólo al hogar, 69%. El 52% de los pacientes fueron diagnosticados durante el primer mes, después de que iniciaron sus signos y/o síntomas.

Se evaluó el estado nutricional a través del índice Peso/Talla de Waterlow, con lo que se encontró que al momento del diagnóstico, 80 (76.9%) niños con estado de nutrición normal o incluso con sobrepeso y 24 (23.1%) con desnutrición,(Tabla 2). En la cohorte de niños desnutridos se encontró que el 87.5% correspondió a desnutrición de primer grado y el 12.5% a desnutrición de segundo grado. No hubo pacientes con desnutrición de tercer grado.

### Sobrevida a 6 meses

A lo largo del seguimiento se registraron 6 muertes, 5 de ellas fueron debidas a procesos infecciosos y 1 de los pacientes murió por toxicidad grave secundaria a quimioterapia. Se realizó análisis bivariado con la presencia de muerte como variable dependiente y se buscó asociación entre algunas de las variables de mayor importancia.

De los pacientes desnutridos al momento del diagnóstico murieron 2 lo que significó una Tasa de Densidad de Incidencia (TDI) de 0.083 y de los no desnutridos murieron 4 siendo la TDI de 0.050, observándose que la desnutrición al momento del diagnóstico tuvo un riesgo relativo (RR) de morir de 1.66 (IC 95% 0.32-8.54). Para la presencia de hemorragias al momento del diagnóstico todos los pacientes que se murieron tuvieron

sangrados sin ser precisamente esta la causa de la muerte. De los pacientes que presentaron infecciones al momento del diagnóstico, 2 murieron (TDI 0.035) y los otros 4 que murieron (TDI 0.085) no presentaron infecciones al momento del diagnóstico, por lo que la presencia de infecciones tuvo un RR de 2.5 (0.46-12.65). Para los efectos colaterales, 5 de los que si tuvieron importantes efectos colaterales murieron (TDI 0.200) y uno de los que murió no tuvo efectos colaterales (TDI 0.051), para esta variable el RR fue de 0.25 (IC 95% 0.03-1.77) por lo que esto no fue un factor de riesgo. Tomando en cuenta el tipo de riesgo de la leucemia se observó que 4 niños con LAL de riesgo habitual murieron representando una TDI de 0.075, y con LAL de riesgo alto murieron 2, para dar una TDI de 0.039. Con un RR de 0.519 (IC 95% 0.10-2.71) con lo que también se descartó el tipo de riesgo como factor determinante en la mortalidad temprana. En el análisis por sexo de los pacientes 2 hombres murieron (TDI 0.033) y 4 mujeres (TDI 0.91). Presentando un RR de 2.72 (IC 95% 0.52-14.28) para las mujeres.

Respecto al tratamiento recibido se observó que 5 pacientes de los que murieron (TDI 0.078), recibieron el tratamiento en el hospital “La Raza” y 1 (TDI 0.025) en el hospital de Pediatría CMN SXXI(figura 1). Lo que originó un RR de 3.12 (IC 95% 0.38-25.64) para los que se atendieron en el Hospital de “La Raza”. Estas asociaciones no fueron estadísticamente significativas sin embargo son importantes para considerarse.( Tabla 3).

Se realizó análisis multivariado con Modelo de Riesgos Proporcionales de Cox. En una primera intención se ajustó un modelo para riesgo de muerte durante las fases terapéuticas de inducción a la remisión y consolidación, con las variables desnutrición, tipo de riesgo de la leucemia, presencia de efectos colaterales y sexo. Dicho modelo arrojó por resultado un RR de 1.77 (IC 95% 0.31-10.04), con un coeficiente de determinación  $B$  de 0.574.

Se realizó un segundo modelo en donde además de la desnutrición, el tipo de riesgo de la leucemia, los efectos colaterales y el sexo se incluyó el protocolo de tratamiento que recibió el paciente. En este segundo modelo el RR fue de 1.62 (IC 95% 0.28-9.34), con un coeficiente de determinación  $B$  de 0.482.

Prácticamente no hubo diferencia entre estos dos modelos con lo que podemos decir que el protocolo de tratamiento empleado no fue un factor que influyera en la muerte de los niños (Tabla 4).

Se realizó análisis de sobrevida con curvas de Kaplan Meier las cuales mostraron el estado nutricional al momento del diagnóstico (figura 2), la presencia de infecciones y el protocolo de tratamiento (figura 1), como factor pronóstico durante las fases terapéuticas de inducción a la remisión y consolidación (figura 3).

#### **Cuenta de leucocitos y plaquetas**

Se analizó el número de leucocitos y plaquetas reportados al momento del diagnóstico de la leucemia, y se hizo una comparación de medias de las cifras reportadas entre los pacientes que murieron con respecto a las medias de estas cifras en los pacientes que continuaron vivos hasta el final de nuestro seguimiento. Así el promedio de la cifra leucocitaria entre los vivos fue de 44,770 leucocitos/mm<sup>3</sup> contra 117,941 leucocitos/mm<sup>3</sup> que fue el promedio entre los que murieron, sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $P = 0.28$ ). Respecto al número de plaquetas la media entre los vivos fue de 73,910 plaquetas/mm<sup>3</sup> y la media entre los que murieron fue de 66,000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. Esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa ( $P=0.810$ ) (Tabla 5).

## DISCUSIÓN

Todo estudio está sujeto a un cierto margen de error, por lo que es muy importante conocer cuáles son sus fuentes principales y los diferentes procedimientos que pueden ser utilizados para medir su impacto en los resultados.

En este trabajo no hubo sesgos de selección, porque se incluyeron a todos los pacientes que fueron diagnosticados con LAL durante el período del estudio. El estado nutricional fue evaluado con el índice Peso / Talla de Waterlow, la cual es una técnica validada mundialmente para la valoración del estado nutricional en la edad pediátrica<sup>45</sup>. Las mediciones fueron realizadas por personal estandarizado y los instrumentos empleados fueron calibrados regularmente. Los errores en la medición de la talla y peso fueron distribuidos aleatorios entre los grupos por lo que sólo pudo provocar subestimación de los riesgos.

Respecto a sesgos de confusión, después del análisis realizado se observó que ninguna variable actuó como confusora. En especial se evaluó si la presencia de infecciones interactuaba con la desnutrición para que se incrementará el riesgo de morir. Situación que no ocurrió. Las infecciones tampoco fueron factor de confusión. También se evaluó si las hemorragias interactuaban con la desnutrición y tampoco se vio que la unión de estos dos factores incrementará el riesgo de morir durante estas fases de tratamiento. La presencia de hemorragias tampoco fue un factor de confusión. Esta misma situación ocurrió con la edad, sexo, tipo de riesgo y esquema de quimioterapia de inducción y consolidación.

La desnutrición es un problema frecuente en los pacientes pediátricos con cáncer. En el presente estudio encontramos una prevalencia de desnutrición al momento del diagnóstico de LAL del 23%. El estado nutricional fue evaluado por el índice Peso / talla de Waterlow, ya que es el más recomendado en este tipo de pacientes sin embargo aún existen controversias a este respecto en el caso de pacientes con tumores sólidos. Los factores que representaron mayores riesgos para morir durante el período de seguimiento fue la presencia de infecciones aunque de acuerdo al análisis realizado no se reportó una asociación estadísticamente significativa. En un estudio previo se observó que la presencia de infecciones y hemorragias durante el período de inducción a la remisión fueron los factores más importantes que predijeron la mortalidad temprana<sup>43</sup>.



Limitante: Los criterios de alto y bajo riesgo no son extrapolables a nuestra fecha. Pero la medición del estado nutricional sí, por lo que se puede señalar que los resultados son válidos para los pacientes de hoy en día. Considerando además que ni la clasificación del riesgo ni el esquema de quimioterapia influyeron sobre el efecto del estado nutricional; se puede señalar que esas variables no influyeron sobre la validez de los resultados.

El que en este estudio no se haya encontrado una asociación estadísticamente significativa, es probable que se deba al bajo poder estadístico de la muestra. En este estudio fue más importante la significancia clínica que la significancia estadística. A pesar que la asociación no fue estadísticamente significativa es importante resaltar, que un niño desnutrido tiene 66% más riesgo de morir durante la inducción a la remisión y consolidación que un niño bien nutrido.

Por lo que es importante realizar estudio nuevos que incrementen el tamaño de la muestra. Además de que podría empezarse a considerar la elaboración de ensayos clínicos aleatorizados que muestren si un apoyo nutricional intenso en los niños, desnutridos al diagnóstico de LAL, pudiera incrementar la sobrevida de estos pacientes tanto durante la inducción a la remisión como en etapas posteriores.

## TABLAS

**Tabla 1.** Descripción general de la población de niños con leucemia aguda linfoblástica

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Hombre	60	57.7
Mujer	44	42.3
<b>Edad</b>		
=< 5 años	50	48.1
>5 años	54	51.9
<b>Entidad de origen</b>		
D.F.	80	76.9
Provincia	24	23.1
<b>Tipo de Leucemia</b>		
Riesgo alto	53	51
Riesgo habitual	51	49
<b>Hospital tratante</b>		
HP CMN SXXI	40	38.5
HG "La Raza"	64	61.5

N= Número  
%= Porcentaje

**Tabla 2.** Descripción de la población de niños con leucemia aguda linfoblástica y estado nutricional al momento del diagnóstico según índice peso / talla de Waterlow.

	<b>N</b>	<b>%</b>
Sin desnutrición	80	76.9
Con desnutrición	24	23.1

N= Número  
%= Porcentaje

**Tabla 3.** Descripción de la población de niños con leucemia aguda linfoblástica y riesgo relativo para muerte durante las fases de tratamiento de Inducción a la Remisión y Consolidación, según cada característica.

VARIABLES	MUERTE (N)	TIA	RR	IC 95%	p
Desnutrición					
Si	2	0.083	1.66	0.32-	0.620
No	4	0.050		8.54	
Hemorragias					
Si	6	0.076	∞		
No	0	0			
Infección					
Si	2	0.035	2.42	0.46-	0.406
No	4	0.085		12.65	
Efectos colaterales	5	0.200	0.252	0.035-	0.262
Si	1	0.051		1.77	
No					
Tipo de Riesgo					
Habitual	4	0.075	0.519	0.099-	0.68
Alto	2	0.039		2.71	
Sexo					
Hombres	2	0.033	2.72	0.522-	0.239
Mujeres	4	0.091		14.28	
Protocolo de Tratamiento	1	0.025	3.12	0.378-	0.402
HP	5	0.078		25.64	
HG					

N= número

TIA= Tasa de incidencia acumulada

RR= Riesgo relativo

IC 95%= Intervalo de confianza a l 95%

**Tabla 4.** Riesgos relativos para muerte durante las fases terapéuticas de inducción a la remisión y consolidación en la cohorte de niños con leucemia aguda linfoblástica, según su estado nutricional al momento de diagnóstico. Modelo de regresión de Cox.

	$\beta$	RR	IC	p
Desnutrición*	.574	1.775	0.314-10.044	.517
Desnutrición**	.482	1.619	0.280-9.343	.590

\* Ajustado por: Tipo de riesgo, efectos colaterales, y sexo.

\*\* Ajustado por: tipo de riesgo, efectos colaterales, sexo y protocolo de tratamiento.

**Tabla 5.** Cuenta de leucocitos y plaquetas al diagnostico de leucemia aguda linfoblástica en niños de 0 a 15 años.

	$\bar{X}$	P t*
<b>Leucocitos</b>		
Vivos	44,770.33	.282
Muertos	117,941.7	
<b>Plaquetas</b>		
Vivos	73,910.34	.810
Muertos	66,000.00	

\* t de student

Figura 1. Curva de sobrevida según esquema de tratamiento empleado

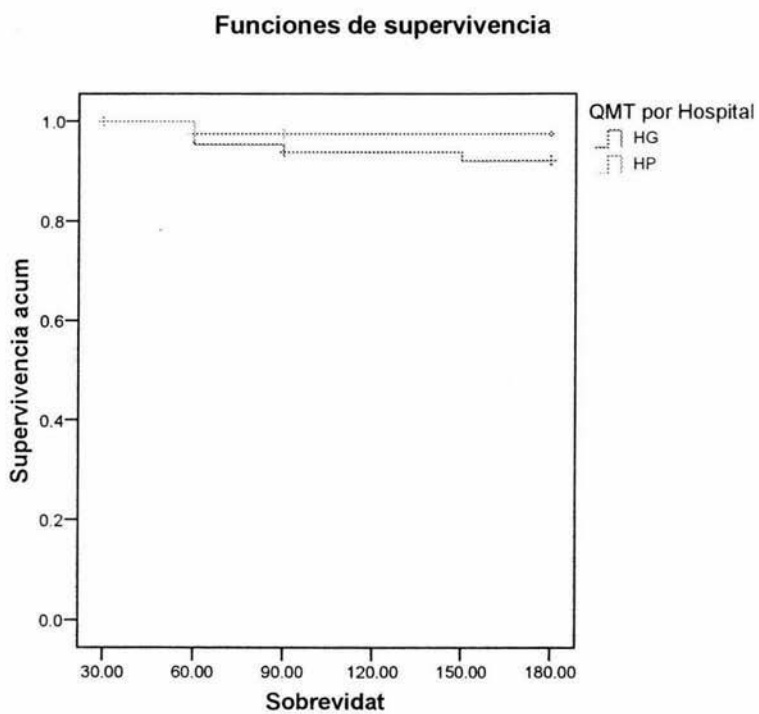
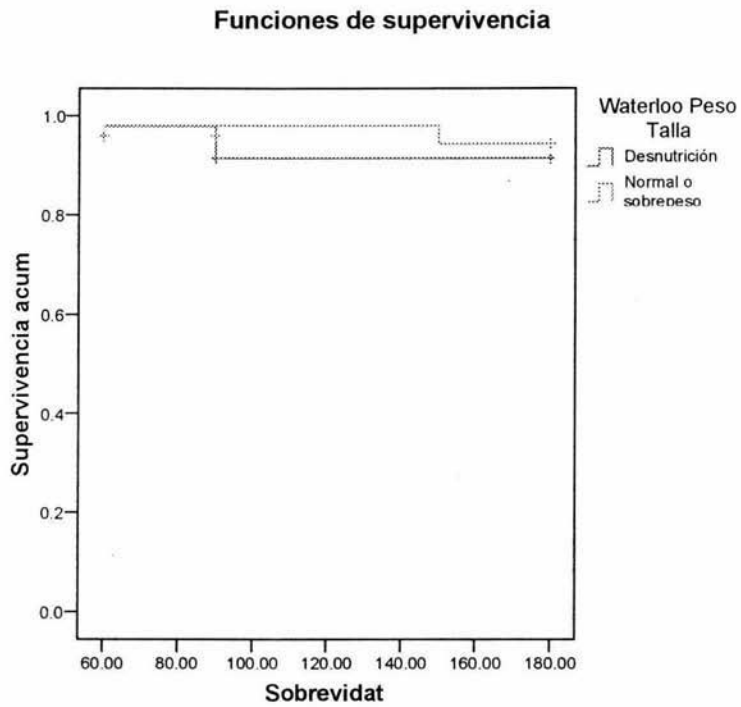
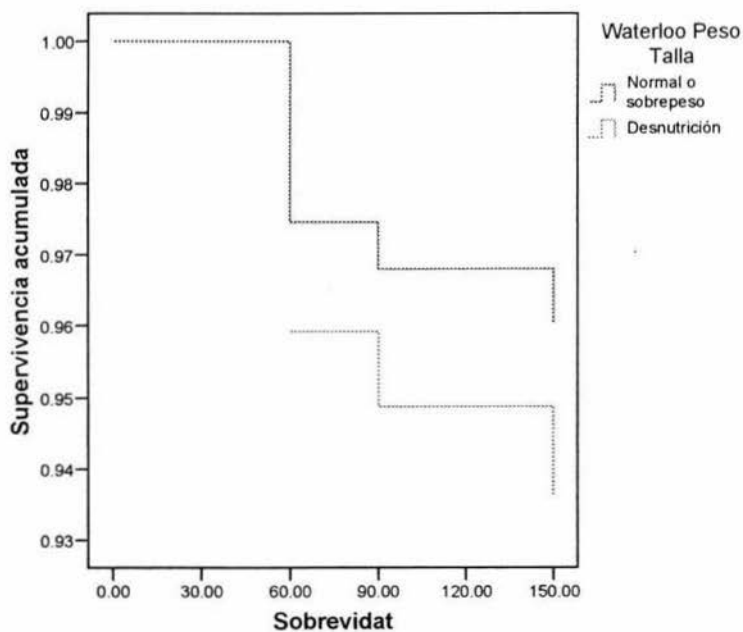


Figura 2. Curva de sobrevida según estado nutricional al diagnóstico



**Figura 3.** Curva de sobrevida según modelos 1 y 2 de riesgos proporcionales de Cox. Ampliación de la figura 2.

### Función de supervivencia para modelos 1 - 2





## GLOSARIO

**Enfermedad progresiva (EP):** Incremento de las manifestaciones clínicas de la enfermedad con aumento de la organomegalia (presencia de visceromegalias documentadas por ultrasonografía sugestivas de infiltración por blastos) y de la cuenta de blastos en sangre periférica.

**Falla terapéutica (FT):** Médula ósea con infiltración mayor a 25% de blastos en el día 32 del ciclo de administración de inducción a la remisión.

**Infiltración a Sistema Nervioso Central:** Presencia de más de 5 leucocitos por microlitro con morfología de blasto en líquido cefalorraquídeo.

**Infiltración ocular:** Infiltración local por blastos de capilares, con ruptura y hemorragia secundaria. Se deberá de diagnosticar mediante la revisión por un oftalmólogo, y/o estudios de imagen (Tomografía axial computada de cráneo simple y contrastada).

**Infiltración testicular:** La presencia de blastos en testículo documentado por estudio histopatológico.

**Recaída hematológica:** Después de haber tenido una remisión completa, presentar una médula ósea infiltrada por más del 25% de blastos en cualquier momento del tratamiento.

**Respuesta completa (RC):** Se define como la desaparición total de cualquier signo clínico o de la enfermedad, sin evidencia de leucemia extramedular, con un recuento en sangre periférica de 1000 neutrófilos por  $\text{mm}^3$ , plaquetas iguales o mayores a 100,000  $\text{cel}/\text{mm}^3$  y Hto mayor a 30% en paciente sin transfusión de eritrocitos. La médula ósea debe mostrar hematopoyesis normal con menos del 5% de blastos. La enfermedad debe desaparecer cuando menos 3 meses para considerarse como respuesta completa.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Greaves M. The new biology of leukemia. En: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF. Leukemia. Philadelphia: WB Saunders Company 1996: 34-45.
- <sup>2</sup> Kramárová E, Stiller CA, Ferlay J, Parkin DM, Draper GJ, Michaelis J *et al.* International classification of childhood cancer 1996. Lyon: IARC Technical Report No. 29; 1996.
- <sup>3</sup> Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Farfán-Canto J, Ortiz-Fernández A, Martínez-García MC. Incidence trends of acute leukemia among the children of Mexico City: 1982-1991. Arch Med Res 1996; 27:223-227.
- <sup>4</sup> Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. En Pizzo PA, Poplack DG. Pediatric Oncology. Philadelphia: JB Lippincott Company;2001;I:489-544.
- <sup>5</sup> Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré M, Gómez-Delgado A, Mendoza-Sánchez H, Garduño-Espinosa J, Martínez-García C. Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes del Distrito Federal (1982-1991). Bol Med Hosp Infant Mex 1995; 52:507-516.
- <sup>6</sup> Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré JM, Hernández-Cruz L, Mendoza-Sánchez HF, Garduño-Espinosa J, Martínez-García MC. Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños. Pan Am J Public Health 1999; 6:75-88.
- <sup>7</sup> Fajardo-Gutiérrez A, Navarrete-Martínez A, Reynoso-García M, Zarzosa-Morales ME, Mejía-Aranguré M, Yamamoto-Kimura LT. Incidence of malignant neoplasm in children attending social security hospitals in Mexico City. Med Pediatr Oncol 1997; 29:208-212.
- <sup>8</sup> Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré JM, Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Carreón-Cruz R, *et al.* Epidemiología de las neoplasias malignas en niños derecho habientes del IMSS atendidos en los diferentes Centros Médicos del Instituto Mexicano del Seguro Social. En: García-Peña MC, Reyes-Morales H, Viniegra-Velázquez L. Las múltiples facetas de la investigación en Salud: Proyectos estratégicos del Instituto Mexicano del Seguro Social. México: Instituto Mexicano del Seguro Social. 2001:221-240.
- <sup>9</sup> Mejía JM, Bonilla M, Lorenzana R, Juárez S, Reyes G, Pérez ML, González G, *et al.* Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: Population-based data. BMC Cancer 2005;5:33.
- <sup>10</sup> Kebriai P, Anastasi J and Larson. Acute lymphoblastic leukemia: diagnosis and classification. Best Pract & Research Clin Haematol 2003;15:597-621.

- 
- <sup>11</sup> Pui CH. Childhood leukemia. *New Eng Med* 1995;332:1618-1630.
- <sup>12</sup> Hoelzer D, Gokbuget N. Recent approaches in acute lymphoblastic leukemia in adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 36:49-58
- <sup>13</sup> Pui CH, Campana D, Evans WE. Childhood acute lymphoblastic leukemia-current status and future perspectives. *Lancet Oncol* 2001;2:597-607.
- <sup>14</sup> Simone JV, Verzosa MS, Rudy JA. Initial features and prognosis in 363 children with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1975;36:2099-108.
- <sup>15</sup> Smith M, Arthur D, Camitta B. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14: 18-24.
- <sup>16</sup> Plasschaert SL, Kamps WA, Vellenga E, de Vries EG, Bont ES. Prognosis in childhood and adult acute lymphoblastic leukemia: a question of maturation? *Cancer Treat Rev* 2004;30:37-51
- <sup>17</sup> Reaman G, Zeltzer P, Bleyer WA. Acute lymphoblastic leukemia in infants less one year of age: a cumulative experience of the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1985;3:1513-1521.
- <sup>18</sup> Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: Results of the Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* 2001;97:1211-16.
- <sup>19</sup> Pui CH, Kane JR, Cris WM. Biology and treatment of infant leukemias. *Leukemia* 1995;9:762-769.
- <sup>20</sup> Barr RD, Ribeiro RC, Agarwall BR, Masera G, Hasseling PB, Magrath IT. Pediatric Oncology in countries with limited resources. In Pizzo Pa, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lipincott, Williams and Wilkins, 2002:1541-1552.
- <sup>21</sup> Sala A, Pencharz P, Barr RD. Children, cancer, and nutrition-A dynamic triangle in review. *Cancer* 2004;100:677-687.
- <sup>22</sup> Picton SV. Aspects of altered metabolism in children with cancer. *Int J Cancer*. 1998;Supl 11:62-64
- <sup>23</sup> Lobato E, Ruiz-Argüelles G, Marin A. Leukemia 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.

- 
- <sup>24</sup> Yu LC, Kuvibidila S, Ducos R, Warriar RP. Nutritional status of children with leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1994;22:73-77.
- <sup>25</sup> Smith DE, Stevens MCG, Booth IW. Malnutrition at diagnosis of malignancy in childhood: common, but mostly missed. *Eur J Pediatr* 1991;150:318-322.
- <sup>26</sup> Delbecq-Broussard, Gotrand F, Atego S. Nutritional status of children with ALL: A longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1997;65:95-100.
- <sup>27</sup> Uderzo C, Rovelli A, Bonomi M, Barzaghi A, Strada S, Balduzzi A, Pirovano L, Masera G. Nutritional status in untreated children with acute leukemia as compared with children without malignancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:34-37.
- <sup>28</sup> Oguz A, Karadeniz C, Pelit M, Hasanoglu A. Arm anthropometry in evaluation of malnutrition in children with cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 1999;16:35-41.
- <sup>29</sup> Brennan BM, Eden BE, Watt P. Nutritional status and body composition in childhood malignancies: a comparison of anthropometry and bioelectrical impedance with total body water deuterium. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:494.
- <sup>30</sup> Wright JA, Ashenburg CA, Whitaker RC. Comparison of methods to categorise undernutrition in children. *J Pediatr* 1994;124:944-946.
- <sup>31</sup> Chabner BA, Wilson W, Supko J. Pharmacology and toxicity of antineoplastic drugs. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, editors. *Williams hematology*. 6<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001:185-200.
- <sup>32</sup> Jaime JC, Cantú OG, Herrera JL, Gómez D. Platelet Aggregation in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia during Induction of Remission Therapy. *Arch Med Res* 2004;35:141-144.
- <sup>33</sup> Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, Hurwitz CA, Moghrabi A, Samson Y, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* 2001;97:1211-1216.
- <sup>34</sup> Hargrave DR, Hann IM, Richards SM, Hill FG, Lilleyman JS, Kinsey S et al. Progressive reduction in treatment-related deaths in Medical Research Council childhood lymphoblastic leukaemia trials from 1980 to 1997 (UKALL VIII, X and XI). *Br J Hematol* 2001;112:293-299.

- 
- <sup>35</sup> Slats AM, Egeler RM, Korbijn C, Hählen K, Kamps WA, Veerman AJP and Zwaan CM. Causes of death –other than progressive leukemia – in childhood acute lymphoblastic (ALL) and myeloid leukemia (AML): The Dutch Childhood Oncology Group experience. *Leukemia* 2005;1-8.
- <sup>36</sup> Lobato ME, Lopez MB, Ruiz AG. The nutritional status at diagnosis in outcome of therapy of children with acute lymphoblastic leukemia. *Rev Inv Clin* 2003;55:31-35.
- <sup>37</sup> Reilly JJ, Weir J, Mc Coll JH, Gibson BE. Prevalence of Protein-Energy Malnutrition at Diagnosis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:194-197
- <sup>38</sup> Greaves MF, Colman SM, Beard MEJ, Bradstock K, Cabrera ME, Chen PM, y cols. Geographical distribution of acute lymphoblastic leukaemia subtypes: second report of the Collaborative Group Study. *Leukemia* 1993; 7:27-34.
- <sup>39</sup> Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA. The international incidence of childhood cancer. *Int J Cancer* 1988; 42:511-520.
- <sup>40</sup> Barr RD. The challenge of childhood cancer in the developing world. *E Afr Med J* 1994; 71:223-225.
- <sup>41</sup> Barr RD, Ribeiro RC, Agarwal BR, Masera G, Hesselning PB, Magrath IT. Pediatric Oncology in less developed countries. En: Pizzo PA, Poplack DG. *Pediatric Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott Company;2001;I:1541-1552.
- <sup>42</sup> Dean AG, Dean JA, Burton AH, Dicker RC. *Epi Info. Versión 6: a word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers*. USD, Incorporated, Stone Mountain, Georgia, 2000.
- <sup>43</sup> Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Reyes-Ruiz N, Bernaldez-Ríos R, Mejía-Domínguez A, Navarrete-Navarro S, Martínez-García MC. Malnutrition in Childhood Lymphoblastic Leukemia: A Predictor of Early Mortality During the Induction-to-Remission Phase of the Treatment. *Arch Med Res* 1999;30:150-153.
- <sup>44</sup> Ramos GR. Somatometría pediátrica. Estudio semilongitudinal en niños de la Ciudad de México. *Arch Inv Med (Mex)* 1975;6(Supl 1):83-396.
- <sup>45</sup> Waterlow JC, Buzina R, Keller W, Lane JM, Nichaman MZ, Tanner JM. The presentation and use of height and weight data for comparing the nutritional status of groups of children under the age of 10 year. *Bull WHO* 1997;55:489-498.