



## **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA**

**ASOCIACIÓN DEL ESTADO DE NUTRICIÓN Y LA COMPOSICIÓN CORPORAL CON EL  
DESARROLLO DE TOXICIDAD INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON  
CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS AVANZADO**

**TESIS**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:**

**MAESTRA EN CIENCIAS**

**PRESENTA:**

**MARTHA CECILIA DE LA TORRE VALLEJO**

**TUTORA: DRA. KARLA PAOLA SÁNCHEZ LARA**

**PRESIDENTE: DR. JUAN OSVALDO TALAVERA PIÑA**

**SECRETARIO: DR. OSCAR GERARDO ARRIETA RODRÍGUEZ**

**SUPLENTE: DRA. LILIA CASTILLO MARTÍNEZ**

**SUPLENTE: DRA. LUCELY DEL CARMEN CETINA PÉREZ**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**MÉXICO, D.F. JUNIO 2014**



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.

## Resumen

**Antecedentes:** La desnutrición puede llegar a afectar a un 80% de los pacientes con cáncer avanzado y se asocia hasta con un 20% de las muertes, un mayor riesgo en el desarrollo de complicaciones, toxicidad por el tratamiento, mayor estadía hospitalaria y costos. La toxicidad inducida por el tratamiento puede llegar a comprometer la aplicación del tratamiento y así el pronóstico y la supervivencia del paciente. Uno de los tratamientos más utilizados en segunda línea es el Afatinib, sin embargo, en ensayos clínicos con pacientes de cáncer de pulmón, el uso se ha asociado a efectos adversos graves como diarrea, exantema y estomatitis, presentándose en grado 3 en un 17-22%, 14-28% y 3-8% respectivamente. A su vez, la toxicidad gastrointestinal grave contribuye a la desnutrición del paciente, afectando la calidad de vida y pronóstico del mismo. **Pacientes y Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo en pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas candidatos a recibir tratamiento con afatinib que acudieron al servicio de oncología de Tórax y Pulmón del Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México. El objetivo es analizar el impacto del estado nutricional y la composición corporal en el desarrollo de toxicidad inducida por afatinib en pacientes con cáncer de pulmón. Se determinó el estado de nutrición mediante la Evaluación Global Subjetiva (EGS) y se documentaron datos clínicos, de patología, datos bioquímicos, antropométricos así como la composición corporal analizada mediante imágenes de tomografía computada por medio del software Slice-O-Matic V4.3. Posteriormente, durante 4 meses de tratamiento con afatinib se evaluaron los síntomas reportados por el paciente con la guía CTCAE versión 4.0 para poder evaluar la toxicidad secundaria al tratamiento. **Resultados:** Se evaluaron 84 pacientes previo al inicio de tratamiento con afatinib, de los cuales 59.5% presentaron desnutrición según la EGS. El 36.8% fueron diagnosticados con sarcopenia de acuerdo al análisis de composición corporal. Se evaluó la toxicidad durante los primeros 4 meses de tratamiento, 74 pacientes completaron al menos una evaluación durante dicho tiempo. Los efectos adversos asociados a afatinib más comunes fueron diarrea (98.7%) y mucositis (69.3%). El 62.2% de los pacientes presentó toxicidad gastrointestinal grave (grados 3-4) y el 51.2% requirió disminución de dosis. El análisis multivariado mostró que la desnutrición aumenta de manera significativa el riesgo de desarrollar toxicidad gastrointestinal grave independientemente del sexo, edad, estado funcional y peso de los pacientes (HR=3.038, IC 95% 1.016-10.772, p=0.047)

## Índice

1. Antecedentes	
1.1. Epidemiología del cáncer de pulmón.....	1
1.2. Tratamiento.....	1
1.3. Efectos secundarios del tratamiento.....	3
1.3.1. Toxicidad oral.....	3
1.3.2. Neurotoxicidad.....	4
1.3.3. Toxicidad dermatológica.....	4
1.3.4. Toxicidad gastrointestinal.....	5
1.3.5. Toxicidad hematológica.....	5
1.3.6. Toxicidad inducida por afatinib.....	5
1.4. Evaluación de la toxicidad.....	6
1.5. Evaluación del estado de funcionalidad.....	7
2. Estado de nutrición en el paciente con cáncer de pulmón.....	8
2.1. Desnutrición y toxicidad inducida por el tratamiento oncológico.....	10
3. Evaluación del estado de nutrición.....	11
3.1. Antropometría.....	11
3.2. Indicadores bioquímicos.....	12
3.3. Análisis de la composición corporal.....	12
3.3.1. Bioimpedancia eléctrica.....	13
3.3.2. Métodos de imagen.....	14
3.3.2.1. Absorciometría dual de rayos-x.....	14
3.3.2.2. Resonancia magnética y tomografía computada.....	15
4. Planteamiento del problema.....	17
5. Justificación.....	19
6. Pregunta de investigación.....	20
7. Objetivo general.....	21
7.1. Objetivos específicos.....	21
8. Hipótesis.....	22
8.1. Hipótesis secundarias.....	22
9. Material y Métodos.....	23
9.1. Diseño del estudio.....	23
9.2. Población objetivo.....	23
9.3. Tamaño de la muestra.....	24
9.4. Criterios de inclusión.....	25
9.5. Criterios de exclusión.....	25

9.6. Método de recolección de datos.....	26
10. Operacionalización de variables.....	29
11. Plan de análisis.....	39
12. Consideraciones éticas.....	40
13. Resultados.....	41
14. Discusión.....	50
15. Conclusión.....	54
16. Bibliografías.....	55
17. Anexos.....	62

## 1. Antecedentes

### 1.1. Epidemiología del cáncer de pulmón

A nivel mundial, en el año 2012 aproximadamente 14.1 millones de personas fueron diagnosticadas con cáncer y de éstos, 8,2 millones fallecieron a causa de la enfermedad<sup>1</sup>. El cáncer de pulmón continúa siendo la principal causa de muerte por cáncer en Estados Unidos y en el mundo<sup>2,3</sup> con una mortalidad estimada del 19.4%<sup>1</sup>. De igual manera, en México el cáncer de pulmón fue la principal causa de muerte por neoplasias en el 2008, representando 6,697 muertes por año<sup>4</sup>.

### 1.2. Tratamiento

El cáncer de pulmón se puede clasificar como de células pequeñas o células no pequeñas, representando un 14% y un 85% de los casos de cáncer de pulmón, respectivamente.. Las decisiones sobre el tratamiento y el pronóstico dependen del tipo histológico y estadio en el que se encuentre la enfermedad al momento del diagnóstico<sup>5</sup>. El estadio puede determinarse según la información obtenida mediante la historia clínica, examinación física, exámenes de laboratorio, estudios de imagen e histología. La estadificación se basa en el sistema de tumor nódulo metástasis (TNM), el cual clasifica las características primarias del tumor (T), presencia o ausencia de ganglios linfáticos regionales (N) y presencia o ausencia de metástasis distantes (M), la combinación de T, N y M determina el estadio clínico de la enfermedad desde la etapa I a la IV<sup>6</sup>.

La mayoría de los casos (56%) se detectan en estadios avanzados (etapas III y IV) mientras que sólo 15% en estadios tempranos de la enfermedad<sup>7</sup>. El tratamiento para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en estadio avanzado el tratamiento se basa en quimioterapia sola (20%), radioterapia sola (17%) o combinación de ambos (35%). La supervivencia a 5 años en pacientes con CPCNP avanzado es apenas de 3.6%<sup>8</sup>.

Los factores que influyen sobre la elección de tratamiento para el CPCNP incluyen: la extensión de la enfermedad, número, sitio y síntomas asociados a las

metástasis; caracterización del tumor, incluyendo histología y mutaciones (EGFR, ALK, ROS1, etc); características propias del paciente como edad, comorbilidades, preferencias del paciente, estado funcional y función renal y/o hepática.<sup>5</sup>.

EL tratamiento sistémico inicial (quimioterapia o terapia blanco) puede disminuir la progresión de la enfermedad y así alargar la supervivencia de los pacientes con CPCNP avanzado, sin embargo la mayor parte de los pacientes presenta progresión, requiriendo cambio en el esquema de tratamiento. Actualmente es relevante realizar los estudios de patología que busquen las mutaciones genéticas que promueven el crecimiento del mismo tumor con el fin de ofrecer terapias personalizadas con una mejor posibilidad de respuesta. La combinación de quimioterapia citotóxica es la base del tratamiento inicial para pacientes con CPCNP que no presentan una mutación específica para la cual se tenga tratamiento. Los agentes más utilizados en el CPCNP son paclitaxel, pemetrexed, gemcitabina en combinación con platinos (carboplatino, cisplatino u oxaliplatino), resultando en un aumento en la supervivencia y calidad de vida, la combinación de cisplatino con paclitaxel es la más comúnmente administrada a estos pacientes<sup>9,10</sup>.

En la actualidad existen diferentes terapias diseñadas para actuar sobre rutas moleculares específicas de las células malignas. El uso de inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidermoide (EGFR) ha tomado gran importancia en el tratamiento, principalmente los inhibidores de tirosincinasa (TKI) e inhibidores reversibles del EGFR como gefitinib, erlotinib y afatinib. Estos son estándar en la tercera línea de tratamiento, una opción en la segunda línea de tratamiento y la mejor opción de primera línea en pacientes con mutación del EGFR<sup>11</sup>.

En pacientes con CPCNP con tumores portadores de la mutación en el receptor de factor de crecimiento epidermoide (EGFR), TKI del EGFR como gefitinib y erlotinib han mostrado inducir una alta actividad antitumoral<sup>12</sup>. Por lo tanto aumentando las tasas de respuesta objetiva y prolongando la supervivencia libre de progresión, sin embargo, eventualmente se desarrolla resistencia a dichos tratamientos<sup>13</sup>.

Afatinib es bloqueador irreversible de la familia ErbB y es una opción terapéutica para los pacientes que desarrollan resistencia a otros TKI<sup>14</sup>, así como una opción para tratamiento de primera línea en pacientes con mutación del EGFR<sup>15, 16</sup>. Afatinib ha mostrado mejorar las tasas de respuesta, la supervivencia libre de progresión y un mejor control de síntomas como tos y disnea, en comparación con quimioterapia<sup>17</sup>.

### 1.3. Efectos secundarios del tratamiento

Durante el tratamiento pueden llegarse a presentar efectos adversos conocidos como toxicidad inducida por la quimioterapia, la cual puede afectar distintos tejidos y órganos del cuerpo.

#### 1.3.1. Toxicidad oral

La cavidad oral puede ser afectada profundamente por la quimioterapia, las lesiones orales se pueden clasificar en dos tipos: estomatotoxicidad directa y estomatotoxicidad indirecta. La toxicidad oral severa puede comprometer la efectividad de la quimioterapia, ya sea por medio de una reducción de la dosis o modificación del itinerario de aplicación. En casos severos, el paciente podría no seguir con el tratamiento. Estas interrupciones en la administración de quimioterapia pueden afectar directamente la supervivencia del paciente.

La mucositis oral, es un efecto de la estomatotoxicidad directa, y se describe como inflamación de la mucosa, la lesión se manifiesta típicamente como eritema o ulceración y puede verse potenciada por factores como infección o trauma<sup>18</sup>.

### 1.3.2. Neurotoxicidad

La neurotoxicidad depende de las dosis empleadas y de la acumulación total del medicamento, los mecanismos específicos por los cuales se desarrolla neuropatía periférica inducida por quimioterapia no han sido bien descritos, pero se ha identificado una mayor frecuencia cuando se emplean citotóxicos como el cisplatino, oxaliplatino y carboplatino. La neuropatía es una causa común de reducción de dosis y/o interrupción del tratamiento<sup>19</sup>.

Otro efecto adverso asociado al daño de nervios es la disgeusia frecuentemente alteración en el sentido del gusto. La etiología se asocia con distintos factores incluyendo neurotoxicidad directa a las papilas gustativas, xerostomía, infección o difusión de la droga a la cavidad oral<sup>20</sup>.

### 1.3.3. Toxicidad dermatológica

Varias de las reacciones adversas de la quimioterapia se manifiestan en los tejidos de proliferación rápida, como las membranas mucosas, la piel, el pelo y las uñas. La mucositis es un efecto adverso común en pacientes con cáncer bajo tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia, en casos graves de mucositis puede ponerse en riesgo la vida y comprometer el estado de nutrición<sup>21</sup>. Las drogas citotóxicas producen inhibición parcial o total de la mitosis e impiden procesos metabólicos en la matriz del cabello, favoreciendo la caída del mismo. La incidencia de toxicidad cutánea es variable, algunas reacciones como alopecia y estomatitis son dependientes de la dosis, mientras que otros ocurren de manera impredecible como el eritema acral y la hiperpigmentación<sup>22</sup>.

#### 1.3.4. Toxicidad gastrointestinal

Los efectos secundarios que afectan al sistema gastrointestinal son significantes en los pacientes recibiendo quimioterapia. Pueden afectar el deseo del paciente para continuar con el tratamiento y conllevar a complicaciones más graves que pueden favorecer la pérdida de peso y desnutrición. La náusea y el vómito son efectos comunes del tratamiento antineoplásico, su prevención es vital para asegurar la aceptación del tratamiento por parte del paciente, así como para prevenir el deterioro de su estado nutricional. Otro efecto importante es la diarrea, la cual puede llevar a deshidratación, anemia y puede afectar la calidad de vida<sup>23</sup>.

#### 1.3.5. Toxicidad hematológica

Entre los efectos secundarios hematológicos, no relacionados directamente a la pérdida de la capacidad proliferativa de la médula ósea, se encuentran la anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia y leucopenia<sup>24</sup>.

#### 1.3.6. Toxicidad relacionada a Afatinib

En los ensayos clínicos del uso de Afatinib realizados en pacientes con cáncer de pulmón se han observado diversos efectos adversos, dentro de los más frecuentes se encuentran los cutáneos (exantema y acné) y gastrointestinales (diarrea, mucositis). Reportando una incidencia de diarrea de un 87-100% de todos los grados. A pesar del elevado número de pacientes que cursan con diarrea durante el tratamiento, la mayoría de ellos presentan grados 1 y 2, 35-38% y 32-36% respectivamente, mientras que una menor proporción de pacientes presenta diarrea grado 3, reportado entre 17-37% y ningún caso de diarrea grado 4 o 5. El segundo efecto adverso más frecuente es el rash cutáneo, reportándose en 78-94% de los pacientes, de ellos 14-28 lo presentaron en grado 3. Otro efecto secundario de gran presencia en el tratamiento con Afatinib es la mucositis, la cual llega a afectar a 61-90% de los pacientes, sin embargo sólo de 3-9.7% llega a presentarla en grado 3. Otros efectos gastrointestinales que pueden presentarse son náusea 12-37%, vómito 9-27.4%, disminución del apetito 27-61%, disgeusia 6-

17.7% y por consiguiente una pérdida de peso en el 9-27% de los pacientes, siendo considerados dentro de los porcentajes todos los grados de toxicidad<sup>11,14,15</sup>.

#### 1.4. Evaluación de toxicidad

Para poder evaluar los efectos adversos inducidos por el tratamiento con quimioterapia, se han desarrollado distintas escalas de medición. Una de ellas es la escala “Common Terminology Criteria for Adverse Events” (CTCAE) versión 4.0 (ANEXOS), la cual enlista y describe las diferentes toxicidades que se pueden desarrollar. La escala utiliza cinco grados para definir la severidad de cada efecto adverso (EA) con una descripción clínica, basado en una guía general<sup>25</sup>.

- Grado 1, EA leve
- Grado 2, EA moderado
- Grado 3, EA severo
- Grado 4, EA incapacitante o que pone en riesgo la vida
- Grado 5, EA relacionado a la muerte

### 1.5. Evaluación del estado de funcionalidad

La escala realizada por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) se utiliza para evaluar cómo está progresando la enfermedad de un paciente, evalúa cómo es que la enfermedad afecta las habilidades de la vida diaria del paciente, y determina un apropiado tratamiento y pronóstico<sup>26</sup>.

Grado	ECOG
0	Completamente activo, capa de llevar a cabo todas las actividad pre-enfermedad sin restricciones
1	Restringido en actividad física aguda, ambulatorio capaz de llevar a capo trabajo ligero o sedentario. Ej. Trabajo de casa ligero, trabajo de oficina
2	Ambulatorio y capaz del autocuidado pero incapaz de realizar cualquier actividad de trabajo. Permanece en cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que sin superar el 50% del día
3	Capaz de actividad limitadas del autocuidado, en cama o sentado más del 50% de las horas del día.
4	Completamente discapacitado. No puede llevar a cabo ninguna actividad de autocuidado. Totalmente confinado a una cama o silla
5	Muerte

## 2. Estado de nutrición en el paciente con cáncer de pulmón

El incremento en el gasto energético, la desnutrición y caquexia son manifestaciones frecuentes del cáncer y contribuyen a la alta morbilidad y mortalidad<sup>27, 28</sup>. Se ha visto que la desnutrición puede llegar a afectar a un 80% de los pacientes con cáncer avanzado y se asocia hasta con un 20% de las muertes<sup>29</sup>. La desnutrición está asociada con un riesgo mayor en el desarrollo de complicaciones y mortalidad, y puede llegar a alargar la estancia hospitalaria hasta en un 90%, incrementando el costo de tratamiento en un 35-75%<sup>30,31</sup>.

Más de 80% de los pacientes con cáncer desarrollan caquexia en etapas terminales, mientras que alrededor de 60% de los pacientes con cáncer de pulmón tienen una pérdida sustancial de peso al momento del diagnóstico<sup>32</sup>. La principal causa de pérdida de peso involuntaria en los pacientes con cáncer es el síndrome de caquexia, el cual es un conjunto de desórdenes metabólicos que se presentan regularmente con anorexia, lo que conlleva a una disminución en la funcionalidad física. Las causas de la caquexia son complejas y multifactoriales, como es la liberación de sustancias tumorales catabólicas y citocinas proinflamatorias. La pérdida de peso puede ser tanto de masa grasa como masa magra, y puede deberse a una disminución en la ingesta calórica ya sea por consecuencias directas (anorexia, disfagia y disgeusia) o indirectas (dolor y fatiga)<sup>33</sup>. Se ha acordado sobre los criterios para el diagnóstico de caquexia como:

- Pérdida de peso mayor a 5% en 6 meses (sin la presencia de inanición), o
- IMC <20 y pérdida de peso mayor a 2%, o
- Índice de masa muscular consistente con sarcopenia (hombres <7.26 kg/m<sup>2</sup>; mujeres <5.45 kg/m<sup>2</sup>) y cualquier porcentaje de pérdida de peso mayor a 2%<sup>34</sup>

La anorexia es el componente más importante de la caquexia, provocando una disminución significativa en la ingesta de calorías y promoviendo alteraciones en el metabolismo de lípidos, hidratos de carbono y proteínas<sup>35</sup>. Las causas de la anorexia pueden ser inherentes al tumor, el tratamiento con quimioterapia y/o

radioterapia, o complicaciones en el tratamiento como infecciones, obstrucción intestinal, depresión, disgeusia, constipación, náusea/ vómito y diarrea<sup>5,36</sup>.

Por otro lado, en pacientes con cáncer de pulmón el gasto energético basal (GEB) se ve alterado. El GEB elevado es un fenómeno que contribuye a la rápida pérdida de peso en estos pacientes, llevándolos aceleradamente a un estado de desnutrición. Un estudio en pacientes con cáncer gástrico y de pulmón realizado en los Países Bajos se observó que en pacientes con cáncer de pulmón, el 60 % de los pacientes presentaban un incremento del GEB de hasta el 20% (calculado con la fórmula de Harris-Benedict)<sup>37</sup>.

Otro indicador del estado de nutrición que ha surgido como un parámetro importante es el diagnóstico de sarcopenia, estudios previos han estudiado la prevalencia de sarcopenia en distintas poblaciones oncológicas y a su vez se han observado relaciones entre la masa muscular, el índice de masa muscular lumbar (SMI) y diversos desenlaces oncológicos. Un estudio realizado en pacientes con CPCNP mostró una prevalencia de sarcopenia de 61% y 31% en hombres y mujeres respectivamente<sup>38</sup>. La evaluación y cuantificación de la pérdida de masa muscular (sarcopenia) ha mostrado ser de gran relevancia en los pacientes oncológicos, más aún con la gran variación de peso que existe entre los pacientes con cáncer. Con el sobrepeso y obesidad siendo cada vez más frecuentes en la población es complicado obtener diagnósticos nutricionales acertados basados en indicadores como el IMC, ya que “ocultan” el verdadero estado catabólico por el que pudieran estar cursando los pacientes con cáncer<sup>39</sup>.

## 2.1. Desnutrición y toxicidad inducida por el tratamiento oncológico

El estado nutricional del paciente puede afectar el desarrollo de toxicidad, se ha observado que el estado nutricional e inflamatorio está relacionado con el riesgo de desarrollar toxicidad<sup>40</sup>.

En un estudio prospectivo realizado en el Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México por Arrieta y colaboradores, se observó que pacientes con niveles bajos de albúmina, previo al inicio de quimioterapia, presentaron mayor toxicidad. Se observó una asociación significativa entre la hipoalbuminemia y mayor presencia de anemia, fatiga y pérdida del apetito. Además, se vio una tendencia a presentar más náuseas y neuropatía<sup>40</sup>.

Los hallazgos son relevantes ya que una reducción de la concentración de proteínas plasmáticas así como un estado nutricional deficiente, podrían afectar la probabilidad de desarrollar toxicidad por agentes que se unan a proteínas como la prednisona, etoposido, cisplatino, paclitaxel e irinotecan. También podrían verse afectadas rutas metabólicas en el hígado, disminuyendo la eliminación y favoreciendo así una mayor exposición, influenciando a la toxicidad producida por los agentes quimioterapéuticos<sup>41</sup>.

### 3. Evaluación del estado de nutrición

Desde hace varias décadas, el estado nutricional se ha evaluado por varias medidas objetivas, incluyendo las antropométricas (cambio en el peso, circunferencia de brazo, pliegue de panículo adiposo tricipital, etc) las bioquímicas (albúmina sérica, transferrina, balance de nitrógeno, etc), dietéticas y clínicas. En el escenario clínico los métodos antropométricos no siempre son factibles ya que son tardados y requieren de personal capacitado y estandarizado<sup>42</sup>.

La evaluación nutricional brinda una estimación de la composición corporal de un paciente, como masa grasa, proteína muscular y visceral, al obtener ésta información se pueden identificar aquellos pacientes que estén en riesgo de presentar desnutrición asociada al cáncer, mediante la evaluación clínica y bioquímica<sup>43</sup>. La evaluación nutricional enfrenta diversos problemas, uno de ellos que la falta de una herramienta de evaluación que pueda ser considerada como el “estándar de oro” en la evaluación y diagnóstico del estado nutricional<sup>44</sup>.

Sin embargo actualmente existen distintas propuestas sobre la evaluación del estado de nutrición y la composición corporal.

#### 3.1. Antropometría

Actualmente algunos de los métodos más utilizados para la evaluación del estado nutricional son los métodos antropométricos como peso, talla, pliegues cutáneos, y circunferencias. La pérdida de aguda de peso ha mostrado tener un impacto importante en el pronóstico de pacientes con cáncer de pulmón avanzado<sup>45</sup>.

Por otro lado, las mediciones obtenidas por antropometría permiten obtener índices, como el Índice de masa corporal, y correlacionar los datos obtenidos en escalas como la Evaluación Global Subjetiva (EGS)<sup>46</sup>. Existe una adaptación de la EGS desarrollada específicamente para pacientes con cáncer. Incluye preguntas sobre síntomas nutricionales y pérdida de peso en un corto plazo. Incorpora una puntuación numérica, así como la clasificación de la EGS (Sin desnutrición A, con riesgo de desnutrición o desnutrición moderada B, con desnutrición severa C).

Ésta herramienta es una de las más aplicadas para detectar la desnutrición, y se considera tiene un valor pronóstico en el paciente oncológico<sup>47</sup>.

### 3.2. Indicadores bioquímicos

Dentro de la valoración de marcadores bioquímicos, algunas de las mediciones objetivas tal como la albúmina tienen vida media corta (17-20 días), por lo que evaluar cambios en el estado nutricional en periodos de tiempo cortos resulta difícil<sup>48</sup>. Los marcadores bioquímicos pueden verse afectados por otras causas, por ejemplo, la cuenta total de linfocitos o la albúmina se depletan por el tratamiento y resulta difícil diferenciar si es por el estado nutricional o por el propio tratamiento.

A pesar de estas desventajas, la medición de la albúmina sérica antes del tratamiento sigue siendo una herramienta pronóstica de utilidad en pacientes con diversos tipos de cáncer incluyendo a aquellos con CPCNP<sup>40,49</sup>.

### 3.3. Análisis de la composición corporal

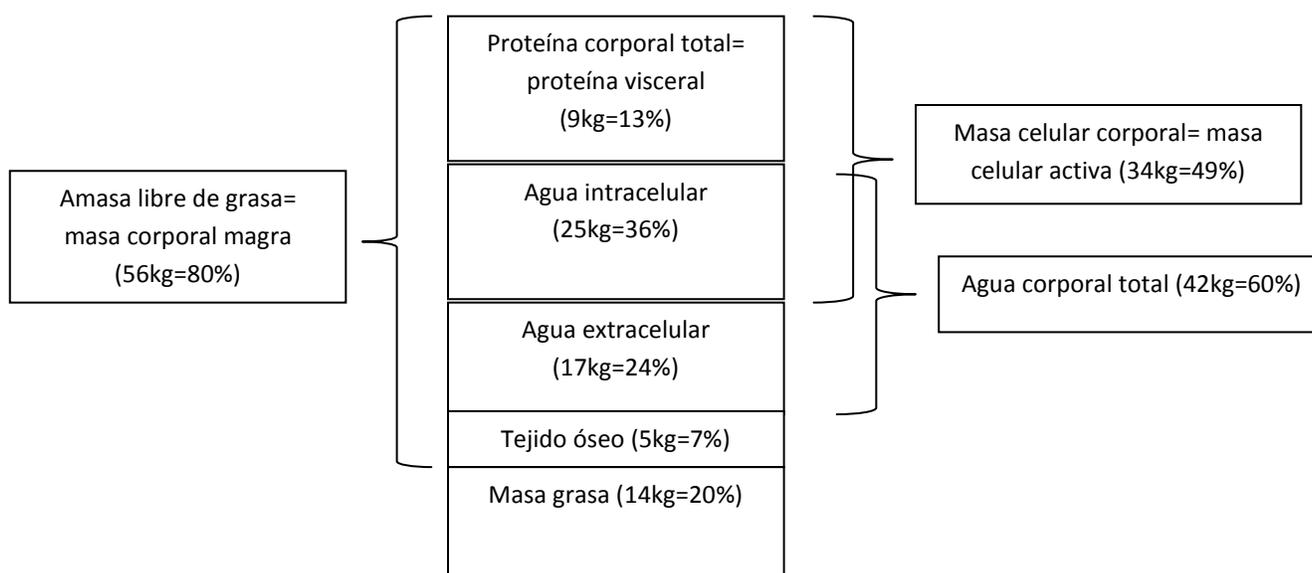
En pacientes desnutridos se pueden observar pérdidas variables de masa libre de grasa (MLG) y masa grasa (MG). En distintos escenarios clínicos se ha destacado la importancia del análisis de la composición corporal debido a limitaciones en otros métodos de evaluación nutricional<sup>50</sup>. En algunas poblaciones como ancianos, pacientes hospitalizados y quirúrgicos, así como pacientes con enfermedades crónicas se ha asociado a la pérdida de MLG con peores desenlaces, mayor riesgo de infecciones, hospitalizaciones no programadas, más tiempo de estancia hospitalaria y mayor riesgo de toxicidad por tratamiento en pacientes con cáncer<sup>51,52,53</sup>.

Los distintos métodos de evaluación de la composición corporal ofrecen medidas cuantitativas sobre los cambios en la MLG y MG. Conforme se desarrolla mayor

evidencia, se vuelve más común la propuesta de incorporar algún método de evaluación a la práctica clínica para mejorar el tamizaje nutricional de pacientes.

Actualmente existen diferentes métodos capaces de evaluar con exactitud los compartimentos corporales (FIGURA 1) dentro de estos métodos se encuentran la resonancia magnética (RM), tomografía computarizada (TC), absorciometría dual de rayos X (DXA), densitometría hidrostática, análisis por activación de neutrones y la impedancia bioeléctrica (BIE). A continuación se describen algunos de dichos métodos.

Figura 1: Valores promedio de los compartimentos de la composición corporal en un sujeto sano de 70kg<sup>50</sup>.



### 3.3.1 Bioimpedancia eléctrica

La bioimpedancia eléctrica (BIE) es un método rápido, fácil y seguro que se utiliza para cuantificar el tejido graso y magro del paciente<sup>54</sup>. La BIE mide la oposición de los tejidos del cuerpo a una pequeña corriente (menor a 1mA). La corriente viaja entre dos electrodos, uno llamado emisor y otro detector, los cuales se encuentran ubicados en la muñeca y en el tobillo del paciente. La impedancia es una función de dos vectores, la resistencia de los tejidos, y la reactancia, gracias a la

capacitancia de las membranas, las interfaces de los tejidos y los tejidos no-iónicos<sup>55</sup>.

La BIE tiene como ventajas un bajo costo, portabilidad, no invasivo, permitiendo un examen individual o repetido, rutinario y junto a la cama<sup>56</sup>. Sin embargo, es común que en un escenario clínico, la medición por BIE se vea afectada por diversas condiciones. La desnutrición se caracteriza por cambios en la integridad membranal de las células y alteraciones en el balance de fluidos<sup>57</sup>. En algunas patologías como las neoplasias malignas, dichos cambios pueden provocar desequilibrio hidroelectrolítico y edema. Por ello, se han propuesto nuevos métodos para la estimación de la composición corporal. Recientemente Piccoli y colaboradores propusieron un método para evaluar el estado de hidratación tanto en individuos normales como en aquellos con distintos estados de volumen en enfermedad<sup>58</sup>.

### 3.3.2. Métodos de imagen

#### 3.3.2.1. Absorciometría dual de rayos X

La absorciometría dual de rayos X (DEXA) es el método de referencia para el análisis de composición corporal y cuenta con estudios amplios en población de referencia<sup>59</sup>. Dicho método permite una valoración de la masa libre de grasa, incluyendo masa mineral y ósea, y masa grasa<sup>60</sup>. El principal uso clínico para éste estudio es la valoración de la densidad mineral ósea, sin embargo, puede escanearse todo el cuerpo y obtener la medición completa o por segmentos: brazos, piernas, tronco, cabeza, tejido blanco androide y ginecoide. Sin embargo, el estudio por DEXA no permite visualizar los compartimentos, es decir, en el abdomen no permite distinguir entre MG visceral y subcutánea<sup>61</sup>.

### 3.3.2.2. Resonancia magnética y Tomografía computada

Los estudios de imagen como la resonancia magnética (RM) y la tomografía computada (TC) son utilizados en diversos escenarios clínicos con distintos objetivos. En el caso del cáncer dichos estudios se utilizan para obtener datos sobre la localización de las lesiones, el estadio y derivado de esto la determinación de las acciones a seguir, así como la continua evaluación de la respuesta al tratamiento<sup>62,63</sup>.

Además del uso clínico para el tratamiento del cáncer se ha observado que proveen una herramienta para la cuantificación objetiva de MG y MLG ya que discriminan fácilmente el músculo, tejido graso, órganos, estructuras vasculares y huesos<sup>64,65</sup>. La RM permite medir el tejido adiposo, tejido muscular, huesos y órganos<sup>66</sup>, así como contabilizar sub-depósitos de grasa como la visceral, intramuscular y de la médula ósea<sup>67</sup>. Se ha propuesto realizar la evaluación de un solo corte axial del abdomen superior, con resultados que muestran el volumen de adiposidad visceral y éste método ha sido empleado en diversas patologías como osteoporosis, obesidad y sarcopenia<sup>68</sup>.

Mediante el uso de imágenes de TC, en diversos estudios se ha propuesto la tercera vértebra lumbral (L3) como guía anatómica para realizar un corte axial y así hacer la medición de la MLG y MG, observándose una correlación entre la masa muscular y tejido adiposo de un solo corte a 5 cm de la L4-L5 (L3) y la composición de todo el cuerpo<sup>69</sup>. Las mediciones obtenidas en éste punto pueden estandarizarse según la talla ( $m^2$ ) del paciente para obtener el Índice de masa muscular lumbar (SMI) y el Índice de masa grasa (IMG). A partir de dichas observaciones, Prado y colaboradores establecieron los puntos de corte para diagnosticar sarcopenia en 55.4 y 38.9  $cm^2/m^2$  en hombres y mujeres, respectivamente<sup>70</sup>.

Este método también resulta útil para observar cambios en la composición corporal de pacientes oncológicos a lo largo del tratamiento, un estudio realizado en pacientes con cáncer de tiroides metastásico mostró los efectos del tratamiento

con vandetanib sobre el peso, masa grasa y masa muscular y su relación con el riesgo de presentar toxicidad limitante de dosis<sup>71</sup>. Por otro lado, existen estudios que han asociado la presencia de sarcopenia con mayor presencia de toxicidad limitante de dosis, menor tiempo a la progresión de la enfermedad y menor supervivencia<sup>72, 73</sup>. Por ello el uso de imágenes de TC para el análisis de composición corporal en pacientes oncológicos se ha mostrado cada vez más relevante para la práctica clínica<sup>74</sup>.

#### 4. Planteamiento del problema

Además de los efectos adversos propios de la enfermedad los pacientes con cáncer de pulmón pueden presentar toxicidad asociada al tratamiento. Al presentarse efectos adversos como anorexia, saciedad temprana, náusea, vómito, mucositis oral y/o intestinal con disfagia, diarrea, disgeusia, estreñimiento, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia entre otras complicaciones, se puede afectar la eficacia del tratamiento ya que puede llegar a ser necesario disminuir la dosis, aumentar el intervalo de tiempo entre ciclos e incluso interrumpirlo, impactando en el pronóstico del paciente.

El desarrollo de toxicidad en pacientes con cáncer también puede estar asociado con una mayor cantidad de hospitalizaciones no programadas, discapacidad e incremento en los costos tanto para el paciente como para el servicio de salud. Por otro lado los efectos adversos asociados al tratamiento pueden llegar a afectar de manera importante la calidad de vida y el deseo del paciente por continuar con el tratamiento.

La toxicidad no se presenta de la misma manera en todos los pacientes que se someten a tratamiento, por lo que se puede pensar que existen diversos factores que contribuyen a su desarrollo. Se ha propuesto que el estado de nutrición y la composición corporal de los pacientes puede estar asociado con el riesgo de desarrollar toxicidad. Siendo que la desnutrición y caquexia son manifestaciones casi universales en los pacientes con cáncer de pulmón, resulta importante estudiar la asociación entre parámetros como la masa libre de grasa y otros parámetros nutricionales con respecto al metabolismo de los distintos fármacos empleados para el tratamiento de la enfermedad. En el caso del tratamiento con afatinib y otros TKI la dosis que se da a los pacientes es fija, sin importar el peso, IMC, o composición corporal, siendo las personas desnutridas, y con IMC bajos quienes más podrían estar en riesgo de desarrollar toxicidad grave.

El desarrollo de toxicidad gastrointestinal como náusea, vómito, diarrea, disfagia, mucositis, estreñimiento y disgeusia. pueden llevar al paciente a un detrimento en

su estado nutricional, favoreciendo círculo vicioso donde los pacientes con desnutrición empeoran cada vez más, acercándose al desarrollo del síndrome de caquexia, el cual hasta ahora no es reversible.

## 5. Justificación

Se ha estudiado la asociación del estado de nutrición con distintos desenlaces clínicos en diversas patologías incluido el cáncer. Sin embargo, la mayoría de los estudios están hechos en poblaciones heterogéneas con distintos tipos de tumor, y diferentes estadios de la enfermedad. Es necesario conducir estudios en poblaciones bajo un mismo diagnóstico y esquema de tratamiento. Existe un estudio hecho en el INCan en pacientes con CPCNP en tratamiento con quimioterapia estándar de primera línea (paclitaxel + carboplatino o cisplatino). A pesar de que el estudio evaluó la relación entre estado nutricional (por evaluación global subjetiva), IMC, indicadores inflamatorios y albúmina con la presencia de toxicidad, no evalúa otros indicadores de estado nutricional y de composición corporal, y a nuestro conocimiento no existe un estudio en segunda línea de tratamiento en pacientes con CPCNP. Las nuevas terapias blanco empleadas como tratamiento actualmente se dan en dosis fijas, en el caso de afatinib 50mg por día. Al prescribir dosis estándar no se toman en cuenta factores importantes como el peso, IMC y en especial la masa muscular, todos factores que se han identificado predictores de riesgo de toxicidad en distintas terapias blanco.

Es de suma importancia comprender los efectos de la desnutrición y alteraciones de la composición corporal en pacientes con CPCNP con el fin de proponer nuevas aproximaciones oportunas en la intervención nutricional que contribuyan efectivamente a mantener o mejorar dichos parámetros, y así reducir el riesgo de presentar efectos adversos por el tratamiento, incrementar la calidad de vida y posiblemente, la supervivencia.

## 6. Pregunta de investigación

¿Cuál es la relación entre el estado nutricional, la composición corporal y el desarrollo de toxicidad inducida por afatinib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado del Instituto Nacional de Cancerología?

## 7. Objetivo general

Analizar el impacto del estado nutricional y la composición corporal en el desarrollo de toxicidad inducida por afatinib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado del Instituto Nacional de Cancerología.

### 7.1. Objetivos específicos

- Obtener la relación entre parámetros nutricionales bioquímicos (albúmina sérica y hemoglobina) basales y el desarrollo de toxicidad después de cuatro meses de tratamiento con afatinib.
- Obtener la relación entre parámetros nutricionales clínicos (ingesta actual, anorexia, pérdida de peso mayor a 10% en 6 meses, Evaluación Global Subjetiva) basales y el desarrollo de toxicidad después de cuatro meses de tratamiento con afatinib.
- Obtener la relación entre parámetros de composición corporal basal obtenidos mediante el análisis de tomografía computada y el desarrollo de toxicidad después de cuatro meses de tratamiento con afatinib.

## 8. Hipótesis

Los pacientes de CPCNP avanzado en tratamiento con afatinib que presentan desnutrición desarrollan mayor toxicidad grado 3-4 que los pacientes con adecuado estado nutricional.

Los pacientes con CPCNP avanzado en tratamiento con afatinib que presentan sarcopenia, según el análisis de imágenes de tomografía computada, desarrollan mayor toxicidad grado 3-4

### 8.1. Hipótesis secundarias

Los pacientes con CPCNP avanzado en tratamiento con afatinib con valores basales de albúmina menores a 3.5 mg/dl presentarán mayor toxicidad grado 3-4.

Los pacientes con CPCNP avanzado en tratamiento con afatinib con valores basales de hemoglobina menores a la media presentan mayor toxicidad grado 3-4.

Los pacientes con CPCNP avanzado en tratamiento con afatinib con diagnóstico de anorexia presentan mayor toxicidad grado 3-4.

Los pacientes con CPCNP avanzado en tratamiento con afatinib con consumo de macronutrientes menor a las recomendaciones internacionales, presentarán mayor toxicidad grado 3-4.

## 9. Material y Métodos

El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología con pacientes que asistieron al servicio de oncología de Tórax y Pulmón. Se eligieron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de CPCNP avanzado confirmado por histología e imagen de tomografía computada, candidatos a recibir tratamiento a base de afatinib. Se reclutaron pacientes durante el periodo de Marzo 2012 a Junio 2013.

### 9.1. Diseño del estudio

Cohorte

### 9.2. Población objetivo

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, candidatos a recibir tratamiento con afatinib.

### 9.3. Tamaño de muestra

En nuestro conocimiento no existen estudios que relacionen estado nutricional con el desarrollo de toxicidad con TKI del EGFR, como el afatinib. Sin embargo en nuestra experiencia con afatinib CB 672, 011/005/ICI y uso compasivo hemos encontrado que de 30 pacientes, 14 han desarrollado diarrea o mucositis grado 3 y dichos pacientes en su mayoría presentan niveles bajos de albúmina (<3.5 mg/dl), parámetro que se ha asociado con el estado nutricional. Con base en estas observaciones se calculó el tamaño de muestra teniendo la frecuencia de diarrea de 17% en otros estudios en pacientes tratados con afatinib<sup>11</sup>.

Por lo que hipotetizamos que en pacientes con desnutrición se tendrá alrededor de 17 a 46%, basándonos en esto:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 (2) p_1 q_1}{\delta^2}$$

$$p_1 = 0.17$$

$$q_2 = 0.54$$

$$p_2 = 0.46$$

$$\delta = 0.29$$

$$q_1 = 0.83$$

$$n = \frac{(1.96/2 + 0.84)^2 (2) (0.315) (0.685)}{0.29^2} = 41$$

Dicha estimación es asumiendo que la prevalencia de desnutrición es del 50%, al no ser así se hizo un ajuste tomando como referencia una prevalencia de desnutrición del 80%<sup>32</sup>, quedando un total de 66 pacientes

Más un estimado de 20% por pérdidas lo que resulta en un total de **78 pacientes**.

#### 9.4. Criterios de inclusión

- Diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas (etapas IIIB o IV) no operable, localmente avanzado, recurrente o metastásico, histológica o citológicamente documentado.
- 18 años de edad o mayores.
- Estado de desempeño ECOG de 0-3
- Expectativa de vida de al menos de 12 semanas.
- Pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado, etapas IIIB/IV que hayan recibido, cuando menos, un ciclo de quimioterapia sistémica estándar basada en platinos de primera o segunda línea y se haya documentado falla a dicho tratamiento.
- Firma del consentimiento informado.
- Candidatos a recibir tratamiento con afatinib.

#### 9.5. Criterios de exclusión

- Haber iniciado su tratamiento con afatinib previo a la valoración nutricional
- Pacientes que no puedan tomar medicación oral, que requieran nutrición intravenosa, que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos previos que afecten la absorción, o que presenten úlcera péptica activa.
- Para el análisis de composición corporal por tomografía: pacientes que no cuenten con estudio de tomografía de al menos 30 días previos al inicio de tratamiento.

## 9.6. Método de recolección de datos

### 9.6.1. Consentimiento y valoración basal (Tiempo 0):

a) Se explicaron al paciente los objetivos del estudio, con aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión se llevó a cabo la firma de consentimiento informado en presencia de dos testigos. Una vez firmado el consentimiento informado se llevó a cabo la valoración del estado nutricional y composición corporal (Tiempo 0).

b) Valoración nutricional:

- Medición de peso y talla: se pesó y midió a los pacientes en báscula y estadiómetro calibrados, con la menor cantidad de ropa y sin zapatos.
- Cuestionario de Anorexia (FAACT): se aplicó el cuestionario mediante entrevista al paciente.
- Evaluación Global Subjetiva Generada por el Paciente (EGS): se aplicó el cuestionario mediante entrevista al paciente. Tomando peso y talla obtenidos de la medición hecha previamente.
- Consumo actual mediante la frecuencia de alimentos SNUT: se aplicó el cuestionario mediante entrevista al paciente.

Los cuestionarios utilizados para la valoración nutricional se muestran en los ANEXOS

c) Los datos demográficos (sexo y edad), clínicos (estado funcional) y de patología (diagnóstico histopatológico) se tomaron de la nota clínica realizada por un oncólogo médico el día de la inclusión del paciente al estudio.

d) Los datos bioquímicos fueron tomados del expediente clínico del INCa, se incluyeron los resultados de laboratorio más cercanos a la fecha de inclusión (no mayor a 15 días antes o después).

### 9.6.2. Evaluación de la composición corporal

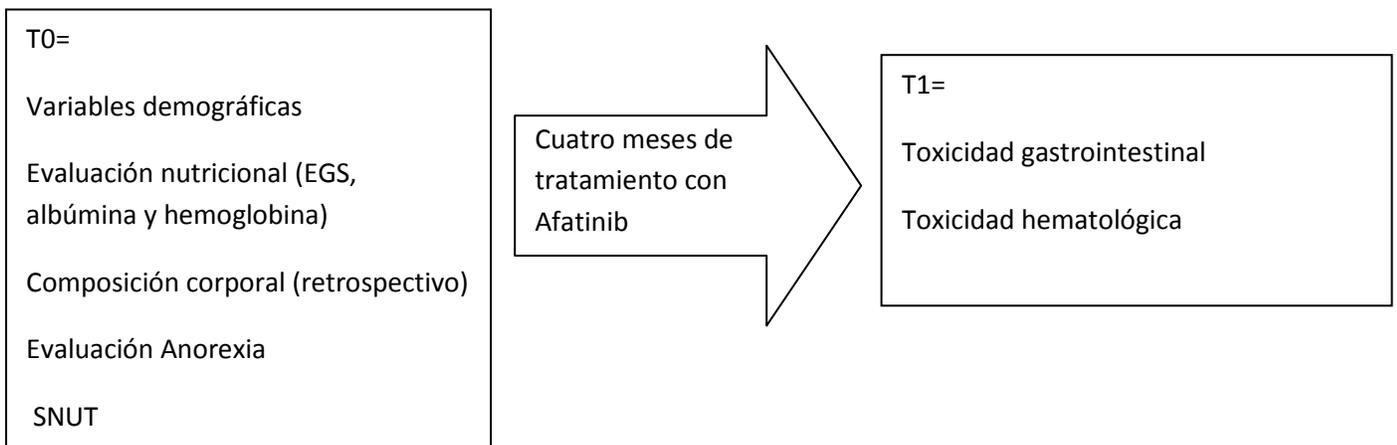
- a) De manera retrolectiva se realizó el análisis de composición corporal por medio de imágenes de tomografía computada (<30 días antes o después de iniciar el tratamiento) siguiendo la siguiente metodología:

El análisis de imágenes se llevó a cabo con el software Slice-O-Matic, v4.3. Seleccionando la vértebra lumbar L3 como marca anatómica, los distintos compartimientos de la composición corporal se identificaron por sus características anatómicas y fueron cuantificados según los valores preestablecidos: para masa muscular -29 a +150 Unidades Hounsfield (UH), tejidos adiposo subcutáneo e intramuscular -190 a -30 UH y para tejido adiposo visceral de -150 a -50 UH

### 9.6.3. Valoración de la toxicidad inducida por afatinib (Tiempo 1)

- a) Posteriormente, durante 4 meses de tratamiento con afatinib se evaluaron los síntomas reportados por el paciente con la guía CTCAE versión 4.0 para poder evaluar la toxicidad secundaria al tratamiento.

La siguiente ilustración resume las valoraciones realizadas en cada tiempo



## 10. Operacionalización de variables

Variables Antecedentes						
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Unidad de medición	Justificación
Sexo	Características de la estructura reproductiva, funciones, fenotipo y genotipo, que diferencian al organismo masculino o femenino <sup>76</sup> .	Características fenotípicas masculinas o femeninas observadas en el paciente.	Cualitativa	Nominal dicotómica	-Femenino -Masculino	Descripción de la población
Edad	Tiempo que ha vivido una persona <sup>77</sup> .	Edad reportada en el expediente basada en la fecha de nacimiento	Cuantitativa	Continua	Años	Descripción de la población, puede afectar por sí sola el estado nutricional y supervivencia
Tipo de tumor	Clasificado en función del tamaño y apariencia de la células malignas <sup>78</sup>	Diagnóstico reportado en el expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	-Carcinoma de células escamosas -Adenocarcinoma - Carcinoma pulmonar de células grandes	Descripción de la población, se ha asociado con supervivencia <sup>79</sup>

Estadio	Extensión anatómica de la enfermedad en el momento del diagnóstico <sup>80</sup> .	Estadio reportado en el expediente clínico en base a la estadificación TNM	Cualitativa	Ordinal	-III -IV	Descripción de la población, factor pronóstico de supervivencia
Estado funcional	Pertenece o relativo a las funciones biológicas o psíquicas <sup>81</sup> .	Dato reportado en el expediente clínico valoración a través de la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	Cuantitativa	Discreta	-0 -1 -2 -3 -4 -5	Pronóstico de supervivencia, asociado al estado de nutrición <sup>5</sup> .
<b>Variables independientes</b>						
<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidad de medición</b>	<b>Justificación</b>
Estado de nutrición	Estado del cuerpo en relación al consume y utilización de nutrientes <sup>82</sup> .	Medido por Evaluación global Subjetiva- Generada por el paciente	Cualitativa	Ordinal	-Sin desnutrición (A) -En riesgo de desnutrición ó desnutrición moderada (B) -Desnutrición severa (C)	La desnutrición afecta a un gran porcentaje de los pacientes con cáncer (80%).Afecta la supervivencia del paciente, aumenta los costos y tiempo de hospitalización y la respuesta al tratamiento <sup>41</sup> .

Albúmina sérica	Proteína encontrada en la sangre. Importante para mantener la presión osmótica y transportar moléculas orgánicas grandes <sup>83</sup> .	Niveles reportados en los análisis de laboratorio del expediente clínico	Cuantitativa	Continua Después categorizada en: -Normal - hipoalbuminemia	mg/dL	Se ha visto una asociación entre el estado nutrición y los niveles de albúmina, así como con el desarrollo de toxicidad <sup>40</sup> .
Índice de masa corporal	Indicador de la densidad del cuerpo, determinada por la relación entre peso corporal y altura <sup>84</sup> .	Peso/talla <sup>2</sup> Peso y talla obtenidos de la medición directa del paciente	Cuantitativa	Continua	Kg/m <sup>2</sup>	Herramienta de tamizaje más comúnmente empleada para saber si el peso es correcto <sup>85</sup> .
Índice de masa muscular lumbar	Valor de la masa muscular medida por tomografía a la altura de L3 estandarizado por estatura <sup>70</sup> .	Masa muscular lumbar (cm <sup>2</sup> / estatura en m <sup>2</sup> )	Cuantitativa	Discreta	cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	Forman parte de la composición corporal. Se ha visto que pueden tener asociación con la supervivencia y toxicidad <sup>70</sup>
Sarcopenia	Pérdida progresiva de la masa muscular <sup>86</sup>	Índice de masa muscular menor a 52.4 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> para hombres y 38.5 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> para mujeres <sup>70</sup>	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente	

Superficie corporal	Medición bidimensional del área exterior del cuerpo humano <sup>87</sup>	$SC = \sqrt{(\text{peso kg} \times \text{altura cm}) / 3600}$ <sup>88</sup>	Cuantitativa	Continua	m <sup>2</sup>	Medición utilizada frecuentemente en oncología para calcular la dosis de algunos medicamentos citotóxicos
Consumo de energía	Número total de calorías ingeridas en un día, sea por vía oral, enteral o parenteral <sup>89</sup> .	Número de kilocalorías totales obtenido del cuestionario SNUT	Cuantitativa	Continua	Kilocalorías (kcal)	Se asocia con un mayor riesgo de desnutrición <sup>30</sup>
Consumo de proteínas	Cantidad total de proteínas ingeridas por medio de la dieta <sup>90</sup>	Gramos totales de proteínas ingeridas reportadas por medio del cuestionario SNUT	Cuantitativa	Continua	Gramos (gr)	Se asocia con un mayor riesgo de desnutrición <sup>30</sup>

Variables Dependientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Unidad de medición	Justificación
Linfopenia	Disminución del número de linfocitos por debajo de <	Niveles séricos reportados en el expediente clínico.	Cualitativa	Ordinal	1= <LLN – 800/mm <sup>3</sup> <LLN x 0.8 – 10 <sup>9</sup> /L 2=	Forma parte de la variable de desenlace. Puede

	1.000 /mm <sup>3</sup> <sup>25</sup>	Clasificación CTCAE			<p>&lt;800 – 500/mm<sup>3</sup></p> <p>&lt;0.8 – 0.5 x 10<sup>9</sup> /L</p> <p>3=</p> <p>&lt;500 – 200 mm<sup>3</sup></p> <p>&lt;0.5 – 0.2 x 10<sup>9</sup> /L</p> <p>4=</p> <p>&lt;200/mm<sup>3</sup></p> <p>&lt;0.2 x 10<sup>9</sup> /L</p>	llegar a limitar o suspender el tratamiento
Neutropenia	Disminución del número de neutrófilos por debajo de 1,000 - 1,500 cel/mm <sup>3</sup> <sup>25</sup>	Niveles séricos reportados en el expediente clínico. Clasificación CTCAE	Cualitativa	Ordinal	<p>1= &lt;LLN – 1500/mm<sup>3</sup></p> <p>&lt;LLN – 1.5 x 10<sup>9</sup> /L</p> <p>2=</p> <p>&lt;1500 – 1000/mm<sup>3</sup></p> <p>&lt;1.5 – 1.0 x 10<sup>9</sup> /L</p> <p>3=</p> <p>&lt;1000 – 500/mm<sup>3</sup></p> <p>&lt;1.0 – 0.5 x 10<sup>9</sup> /L</p> <p>4=</p> <p>&lt;500/mm<sup>3</sup></p> <p>&lt;0.5 x 10<sup>9</sup> /L</p>	Forma parte de la variable de desenlace. Puede llegar a limitar o suspender el tratamiento
Estreñimiento	Condición que consiste en la falta de movimiento regular de los intestinos, lo que	Reportado por el paciente. Clasificación CTCAE	Cualitativa	Ordinal	<p>1= Síntomas ocasionales o intermitentes.</p> <p>2= Síntomas</p>	Forma parte de la variable de desenlace. Favorece el desarrollo de

	produce una defecación infrecuente o con esfuerzo, generalmente de heces escasas y duras <sup>25</sup> .				<p>persistentes</p> <p>3= Síntomas que intervienen con ADL</p> <p>4=Consecuencias que amenazan la vida. (ej. Obstrucción, megacolon tóxico)</p>	anorexia <sup>30</sup>
Diarrea	Alteración de las heces en cuanto a volumen, fluidez o frecuencia en relación anormal a la fisiológica <sup>25</sup> .	Reportado por el paciente. Clasificación CTCAE	Cualitativa	Ordinal	<p>1=Aumento de &lt;4 deposiciones por día</p> <p>2= Aumento de 4 – 6 deposiciones por día</p> <p>3= Aumento de ≥7 deposiciones por día; incontinencia</p> <p>4= Consecuencia que amenazan la vida (ej. Colapso hemodinámico)</p>	Forma parte de la variable de desenlace. Favorece el desarrollo de anorexia <sup>30</sup> .

Disfagia	Síntoma consistente en dificultad para la deglución <sup>25</sup>	Dificultad para deglutir reportada por el paciente. Clasificación CTCAE	Cualitativa	Ordinal	1= Sintomático, capaz de comer una dieta regular.  2=Sintomático y alimentación/deglución alterada  3= Sintomático y alimentación/deglución severamente alterada.  4= Consecuencias que amenazan la vida (ej. Obstrucción perforación)	Forma parte de la variable de desenlace. Favorece el desarrollo de anorexia <sup>30</sup>
Mucositis	Inflamación y penetración dolorosa de las membranas reproductoras del revestimiento del tracto gastrointestinal <sup>25</sup>	Síntomas clínicos del paciente. Clasificación CTCAE	Cualitativa	Ordinal	1= Síntomas mínimos, dieta normal  2=Sintomático con capacidad de comer y deglutir, dieta modificada.	Forma parte de la variable de desenlace. Favorece el desarrollo de anorexia <sup>30</sup>

					<p>3= Sintomático e incapaz de alimentarse o beber adecuadamente</p> <p>4= Síntomas asociados a consecuencias que ponen en riesgo la vida</p>	
Nausea	Situación de malestar en el estómago, asociada a la sensación de tener necesidad de vomitar <sup>25</sup>	Síntomas referidos por el paciente. Clasificación CTCAE	Cualitativa	Ordinal	<p>1= Pérdida de apetito sin alteración en los hábitos alimenticios.</p> <p>2= Ingesta disminuida sin pérdida significativa de peso, deshidratación o desnutrición.</p> <p>3= Ingesta calórica y de fluidos</p>	Forma parte de la variable de desenlace. Favorece el desarrollo de anorexia <sup>30</sup> .

					<p>inadecuada 4 hrs</p> <p>4=Consecuencias que ponen en riesgo la vida</p>	
Disgeusia	Alteración en la percepción relacionada con el sentido del gusto <sup>25</sup>	Síntomas referidos por el paciente. Clasificación CTCAE	Cualitativa	Ordinal	<p>1= Alteraciones en el gusto sin cambios en la dieta.</p> <p>2= Alteraciones en el gusto con cambios en la dieta; sabores desagradables ; pérdida del gusto.</p>	<p>Forma parte de la variable de desenlace.</p> <p>Favorece el desarrollo de anorexia<sup>30</sup>.</p>
Vómito	Expulsión violenta y espasmódica del contenido del	Síntomas referidos por el paciente. Clasificación CTCAE	Cualitativa	Ordinal	<p>1= 1 episodio en 24 hrs</p> <p>2= 2 – 5 episodios en</p>	<p>Forma parte de la variable de desenlace.</p>

	estómago a través de la boca. <sup>25</sup>				24 hrs;  3= ≥6 episodios en 24 hrs;  4=Consecuencias que ponen en riesgo la vida	Favorece el desarrollo de anorexia. <sup>30</sup>
--	---	--	--	--	--	---

## 11. Plan de análisis

- Las variables continuas como hemoglobina, albúmina, peso, talla, IMC, plaquetas, linfocitos, neutrófilos y leucocitos, se abrevian como medias aritméticas, medianas y desviaciones estándar.
- Las variables categóricas como sexo, estadio, diagnóstico histopatológico, estado nutricional (EGS), sarcopenia y estado de funcionalidad se resumen como proporciones.
- Se determinaron dos grupos según el estado nutricional, en uno se agrupó aquellos sin desnutrición (EGS A) y en otro aquellos con algún grado de desnutrición (EGS B y C).
- Se determinaron el diagnóstico de sarcopenia según el área de masa muscular obtenida por el análisis de composición corporal.
- Se dicotomizará las variables dependientes, obteniéndose toxicidad leve (0,1,2) o toxicidad grave (3,4).
- Se obtendrán las medidas de asociación entre las variables independientes dicotomizadas (estado nutricional, albúmina, hemoglobina, sarcopenia, consumo de macronutrientes, superficie corporal) y dependientes dicotomizadas. Se utilizará la prueba Chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher para evaluar la significancia entre las variables categóricas.
- Para el análisis multivariado se tomarán aquellas variables con asociación significativa o que muestren una tendencia estadística ( $p=0.10$ ) y se controlarán por variables antecedentes (sexo, diagnóstico, estado funcional)
- La significancia estadística se determinará como un valor de  $p < 0.05$  y la precisión de la magnitud del efecto se estimará mediante el intervalo de confianza (IC) del 95%.
- El análisis estadístico será realizado con el paquete estadístico SPSS v20<sup>®</sup>.

## 12. Consideraciones éticas

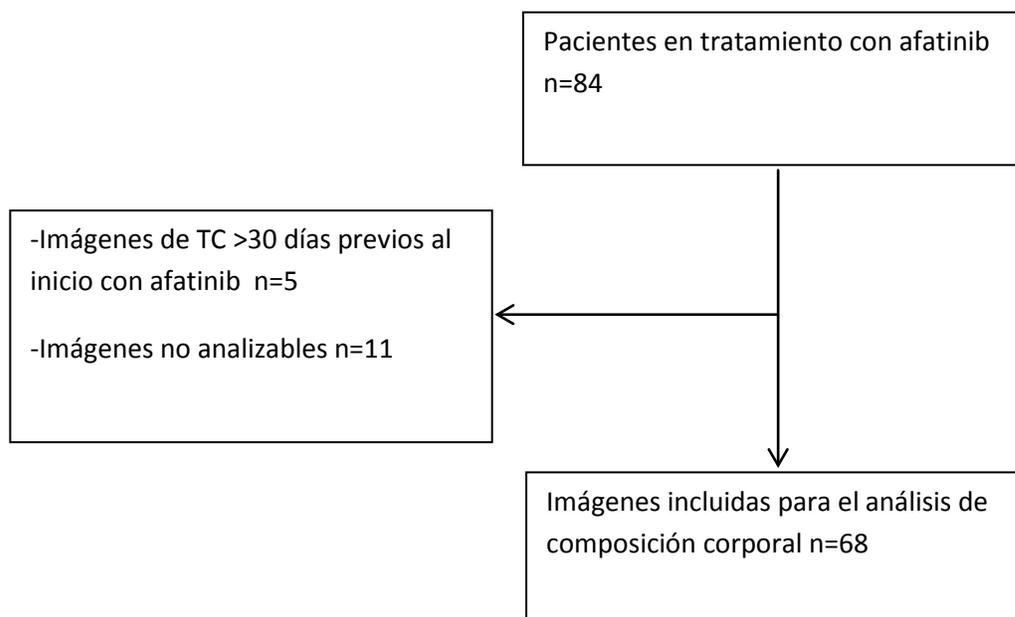
- Se considera que este estudio es de riesgo menor al mínimo de acuerdo al artículo 17 parte II de la Ley General de Salud, debido a que no habrá algún tipo de maniobra extra a los procedimientos de cirugía paliativa o curativa
- Se le proporcionó y explicó la carta de consentimiento informado a los pacientes para participar en el estudio. Se explicaron verbalmente los procedimientos que se realizarían: una evaluación clínica y nutricional (Evaluación Global Subjetiva, medidas antropométricas y cuestionarios).
- Como se describe en el consentimiento informado, se explicó al paciente su derecho de retirarse del estudio de manera voluntaria si así desea hacerlo.
- Toda la información obtenida será utilizada únicamente con fines de investigación y sólo tendrán acceso a ésta los investigadores.
- Se dio orientación alimentaria a todos los pacientes.

### 13. Resultados

Se evaluaron a 84 pacientes previo a su inicio de tratamiento con afatinib, las características basales se muestran en la Tabla 1. Todos los pacientes contaban con diagnóstico de CPCNP avanzado (estadio IV), el 95% de los tumores fue reportado como adenocarcinoma. Se utilizó afatinib como segunda línea de tratamiento en el 53.6% de los pacientes y como tercera, cuarta o quinta línea de tratamiento en el resto de los pacientes.

La mediana de peso fue de 58.6kg y el IMC promedio fue de 24.3, sin embargo, la mayoría de los pacientes (59.5%) presentó algún grado de desnutrición (EGS B+C). Por otro lado, se realizó el análisis de composición corporal por medio de las imágenes de tomografía computada (TC), los pacientes incluidos en el análisis se muestran en la Figura 1.

Figura 1. Selección de pacientes para análisis de composición corporal por TC



A partir del análisis de las TC se obtuvo la masa muscular a la altura de L3, a partir de dicho valores se calculó el índice de músculo-esquelético (SMI)(masa muscular  $\text{cm}^2/\text{talla m}^2$ ). El 36.8% de los pacientes fueron diagnosticados con sarcopenia de acuerdo con los puntos de corte de SMI descritos previamente. Al momento de la evaluación, el 25% de los pacientes había presentado una pérdida de peso mayor a 10% en los 6 meses previos. Se diagnosticó anorexia por medio del cuestionario FAACT en el 24.7% de los pacientes previo al inicio con afatinib.

En promedio el consumo calórico fue de 1621.2kcal/día, sin embargo, al estandarizar el consumo por kilogramo de peso, la mediana de consumo fue de apenas 25.2 kcal/kg (9.8-60.9) con una alta variación entre el valor máximo y el mínimo. Se observó que cerca de la mitad de los pacientes (48.8%) consume menos calorías de las que establecen las guías internacionales, es decir, un consumo menor a las 25 kcal por kilogramo de peso. Así mismo, el consumo de proteínas por kilogramo de peso fue de 0.93 gr/kg (0.3-2.32), lo que indica que hay una gran proporción de pacientes (38.1%) con un consumo de proteína por debajo de las recomendaciones internacionales de al menos 0.8 gr/kg peso.

La toxicidad se evaluó durante los primeros 4 meses de tratamiento con afatinib, únicamente 74 pacientes tuvieron al menos una evaluación durante éste tiempo y fueron incluidos en el análisis. Los efectos adversos asociados a afatinib más comunes fueron diarrea (98.7%) y mucositis (69.3%). En cuanto al desarrollo de toxicidad hematológica, se presentó linfopenia y neutropenia en el 32.4 y 12.7% de los pacientes, respectivamente, todos ellos grados 1 y 2 según la escala CTCAE.

Se definió toxicidad gastrointestinal grave como la presencia de cualquier efecto adverso gastrointestinal asociado a afatinib grados 3 y 4 según la escala de CTCAE. El 62.2% de los pacientes presentó toxicidad gastrointestinal grave durante los primeros 4 meses de tratamiento y el 51.2% requirió disminución de dosis y 2 pacientes tuvieron que detener el tratamiento por toxicidad severa.

Tabla 1. Características basales (T0)

Variable		n=84(%)
Sexo	Mujer	59 (70.2)
Edad		59.3±14.8
Diagnóstico	Adenocarcinoma	79 (94)
	Otros	5 (6)
Estado funcional (ECOG)	0	5 (6)
	1	72 (85.6)
	2	5 (6)
	3	2 (2.4)
Peso (kg)		58.6(36-110)*
Talla (m)		1.56±0.01
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		24.3±4.4
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )		1.61±0.2
Estado de nutrición (SGA)	A	34 (40.5)
	B	32 (38.1)
	C	18 (21.4)
Sarcopenia		25 (36.8)**
Pérdida de peso ≥10kg en 6 meses		21 (25)
Albúmina (mg/dl)		3.6 (1.9-4.4)*
Hemoglobina (mg/dl)		13.3 (9.2-17.9)*

\*Mediana (mínimo-máximo); \*\*n=68 pacientes

Tabla 2. Toxicidad gastrointestinal asociada a afatinib en pacientes con CPCNP avanzado durante 4 ciclos. (T1)

n=74 (%)	Ausente	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Diarrea	1(1.4)	26 (35.1)	16 (21.6)	27 (36.5)	4(5.4)
Mucositis	23 (31.1)	6(8.1)	22(29.7)	22(29.7)	1 (1.4)
Nausea	26(35.1)	20(27)	17(23)	10(13.5)	1(1.4)
Vómito	41(55.4)	19(25.7)	12(16.2)	1(1.4)	1(1.4)
Disfagia	46(62.2)	13(17.6)	14(18.9)	1(1.4)	-
Xerostomía	20(27)	25(33.8)	29(39.2)	-	-
Estreñimiento	49(64.9)	19(25.7)	7(9.5)	-	-
Disgeusia	26(35.1)	16(21.6)	32(43.2)	-	-

El análisis bivariado de los factores clínicos y nutricionales, y toxicidad gastrointestinal y TLD se muestra en la tabla 3. Para la presencia de diarrea grave la única variable para la que se observó diferencia entre grupos fue la hemoglobina basal menor a 13.3mg/dL (54.1% vs 29.7%, p=0.03). Por otro lado, para mucositis grave las variables que mostraron diferencia entre grupos fueron: ECOG mayor a 1 (71.4% vs 26.9%, p=0.03), peso menor/igual a 58.6kg (43.9% vs 15.2%, p=0.008), el consumo de energía mayor/igual a 25 kcal/kg (43.9 vs 15.2, p=0.008) y la superficie corporal menor/igual a 1.7m<sup>2</sup> (41.8% vs 0%, p=0.001). En cuanto a toxicidad gastrointestinal grave total, las variables que mostraron diferencia entre grupos fueron: tener un mal estado funcional (58.2 vs 100%, p=0.04), peso menor/igual a 58.6kg (73.2% vs 48.5%, p=0.03), el diagnóstico de anorexia en el T0 (81 % vs 54.7%, p=0.04) y la presencia de desnutrición en el T0 (72.1% vs 48.4%, p=0.04). En cuanto a la toxicidad limitante de dosis (TLD) las variables estadísticamente significativas fueron la desnutrición y la SC menor a 1.7m<sup>2</sup> (74.7% vs 38.7%, p=0.002)(67.3 vs 36.8%, p=0.02), respectivamente

Tabla 3. Análisis bivariado. Factores clínicos y nutricionales con la presencia de toxicidad nutricional

n=74		Diarrea G3/4 (%)	p	Mucositis G3/4 (%)	p	TGI total G3/4 (%)	p	TLD (%)	p
<b>Mujer</b>		46.3	0.21	37	0.07	68.5	0.06	64.8	0.12
<b>Hombre</b>		30		15		45		45	
<b>Edad (años)</b>	<b>≥59.3</b>	42.5	0.91	22.5	0.08	55	0.17	62.5	0.56
	<b>&lt;59.3</b>	41.2		41.2		70.6		55.9	
<b>EF (ECOG)</b>	<b>0-1</b>	40.3	0.40	<b>26.9</b>	<b>0.03</b>	<b>58.2</b>	<b>0.04</b>	59.7	0.90
	<b>2-3</b>	57.1		<b>71.4</b>		<b>100</b>		57.1	
<b>Peso (kg)</b>	<b>≤58.6</b>	48.8	0.18	<b>43.9</b>	<b>0.008</b>	<b>73.2</b>	<b>0.03</b>	65.9	0.21
	<b>&gt;58.6</b>	33.3		<b>15.2</b>		<b>48.5</b>		51.5	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>≤24.3</b>	32.5	0.08	40	0.07	62.5	0.94	62.5	0.56
	<b>&gt;24.3</b>	29.7		20.6		61.8		55.9	
<b>SC (m<sup>2</sup>)</b>	<b>≤1.7</b>	41.8	0.98	<b>41.8</b>	<b>0.001</b>	67.3	0.12	<b>67.3</b>	<b>0.02</b>
	<b>&gt;1.7</b>	42.1		<b>0</b>		47.4		<b>36.8</b>	
<b>Estado nutricional</b>	desnutrición	46.5	0.34	39.5	0.06	<b>72.1</b>	<b>0.04</b>	<b>74.4</b>	<b>0.002</b>
	bien nutridos	35.5		19.4		<b>48.4</b>		<b>38.7</b>	
<b>Pérdida de peso (%)</b>	<b>≥10</b>	41.2	0.95	35.3	0.67	64.7	0.80	58.8	0.95
	<b>&lt;10</b>	42.1		29.8		61.4		59.6	
<b>Sarcopenia</b>	<b>Si</b>	43.5	0.55	30.4	0.81	65.2	0.38	60.9	0.88
	<b>No</b>	35.9		33.3		53.8		59	
<b>Anorexia</b>	<b>Si</b>	52.4	0.30	38.1	0.42	<b>81</b>	<b>0.04</b>	66.7	0.43
	<b>No</b>	37.7		28.3		<b>54.7</b>		56.6	
<b>Consumo Energía (kcal)</b>	<b>&lt;25</b>	42.4	0.93	<b>15.2</b>	<b>0.008</b>	60.6	0.80	60.6	0.86
	<b>≥25</b>	41.5		<b>43.9</b>		63.4		58.5	
<b>Consumo proteína (gr)</b>	<b>&lt;0.8</b>	39.3	0.72	21.4	0.16	60.7	0.84	67.9	0.25
	<b>≥0.8</b>	43.5		37		63		54.3	
<b>Albúmina (gr/dL)</b>	<b>&lt;2.5</b>	66.7	0.57	33.3	1	100	0.17	100	0.27
	<b>≥2.5</b>	40.8		31		60.6		57.7	
<b>Hemoglobina (gr/dL)</b>	<b>&lt;13.3</b>	<b>54.1</b>	<b>0.03</b>	32.4	0.80	64.9	0.63	64.9	0.34
	<b>≥13.3</b>	<b>29.7</b>		29.7		59.5		54.1	

TGI total= toxicidad gastrointestinal total; TLD= toxicidad limitante de dosis; EF=estado funcional; ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; IMC=índice de masa corporal; SC=superficie corporal

Por otro lado, en las figuras 2 y 3 se puede visualizar la distribución de mujeres y hombres según su IMC e SMI, así mismo se muestra la proporción de TGI grave dentro de 4 diferentes grupos: pacientes con diagnóstico de sarcopenia e IMC menor a 25, pacientes con diagnóstico de sarcopenia e IMC mayor a 25, sin diagnóstico de sarcopenia e IMC menor a 25, y pacientes sin diagnóstico de sarcopenia e IMC mayor a 25. La proporción de pacientes que desarrollaron toxicidad gastrointestinal grave es mayor en el grupo de pacientes con diagnóstico de sarcopenia e IMC menor a 25, 81% y 60% en mujeres y hombres, respectivamente.

Figura 2. Distribución de índice de masa muscular, índice músculo esquelético y toxicidad gastrointestinal grave

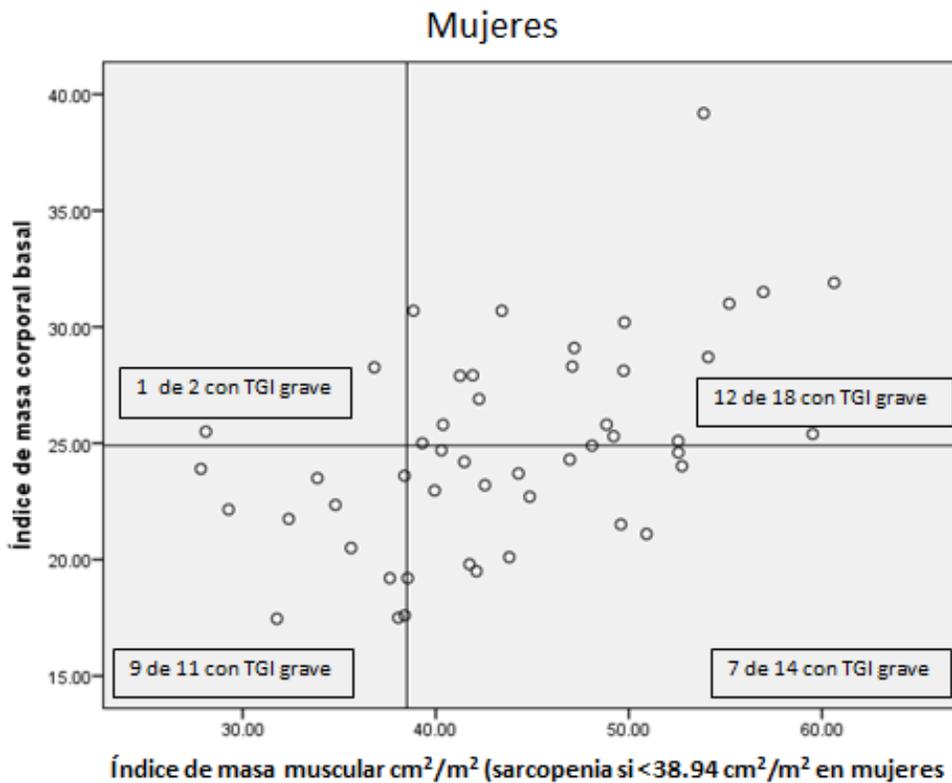
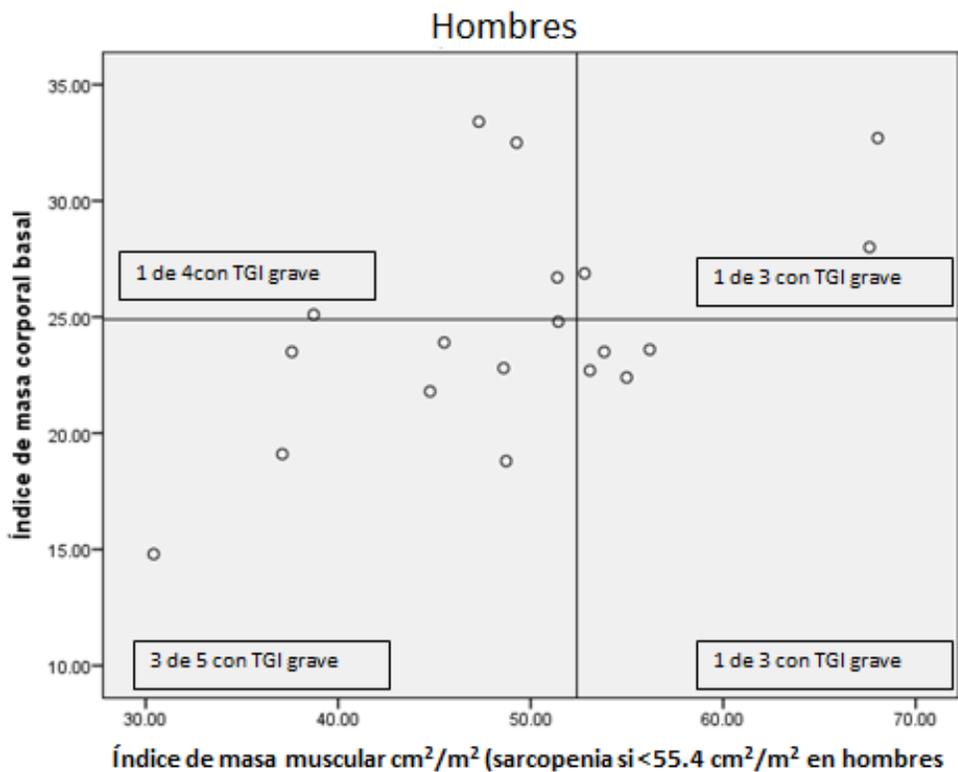


Figura 3. Distribución de índice de masa muscular, índice músculo esquelético y toxicidad gastrointestinal grave



A partir de los datos que se obtuvieron en el análisis bivariado, y tomando en cuenta otras variables clínicas importantes, se efectuó el análisis multivariado (Tabla 4). Los resultados derivados de dicho análisis muestran que la desnutrición, en pacientes con CPCNP avanzado, aumenta de manera significativa el riesgo de desarrollar toxicidad gastrointestinal grave inducida por afatinib independientemente del sexo, edad, estado funcional y peso de los pacientes.

Tabla 4. Factores asociados a toxicidad gastrointestinal grave inducida por afatinib en pacientes con CPCNP avanzado

	HR	CI 95%	P
Sexo femenino	3.035	0.866-10.650	0.083
Edad	0.955	0.929-1.001	0.057
EF (ECOG)	1.272	0.386-4.196	0.693
Peso	0.993	0.950-1.037	0.738
Desnutrición	3.308	1.016-10.772	0.047

EF=Estado funcional; ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group

Análisis multivariado: Regresión logística binaria; modelo ajustado por sexo, edad, EF, peso y estado de nutrición.

## 14. Discusión

Las alteraciones en el estado de nutrición de los pacientes con cáncer avanzado son reconocidas frecuentemente como parte del curso natural de la enfermedad<sup>43</sup>. En estudios previos en pacientes con CPCNP en estadios tardíos la prevalencia de desnutrición y pérdida de peso significativa es elevada y afecta la tolerancia al tratamiento, calidad de vida y la supervivencia<sup>91,92</sup>. Un estudio transversal realizado en 2,068 pacientes oncológicos mostró una prevalencia de desnutrición de 39% según el IMC y/o pérdida de peso, mientras que en los 247 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón se observó una prevalencia de desnutrición del 45% y mostró ser mayor según el estadio de la enfermedad: 5%, 22% y 73% en pacientes con enfermedad localizada, loco-regional y avanzada, respectivamente<sup>93</sup>. En un estudio previo realizado en población mexicana en el INCan en pacientes de reciente diagnóstico de CPCNP se encontró una prevalencia de desnutrición del 51% según la EGS<sup>40</sup>. Similar a éstos resultados, en el presente estudio se encontró desnutrición en el 59.5% de los pacientes, de acuerdo con la EGS. La mayor prevalencia de desnutrición en nuestra población de estudio, comparada con los reportes previos podría deberse a que los pacientes candidatos a recibir afatinib son aquellos que presentaron progresión de la enfermedad a una primera línea de tratamiento, y con ello posiblemente presentan mayores alteraciones físicas y funcionales. Además de desarrollar toxicidad gastrointestinal la cual afecta la ingesta de nutrimentos y por lo tanto el estado de nutrición. En nuestro conocimiento no hay estudios que describan la ingesta de macronutrimentos en pacientes con CPCNP avanzado en tratamiento con afatinib. En nuestra población observamos una ingesta de calorías y proteína menor a las recomendaciones establecidas por ESPEN<sup>94</sup> en un 48.8% y 38.1% de los pacientes, respectivamente. Dicha información sugiere que es de suma importancia realizar una valoración de la ingesta de alimentos que llevan los pacientes con tal brindar un tratamiento nutricional adecuado, y así evitar o retrasar el catabolismo ocasionado por una pobre ingesta de nutrimentos.

Además, es importante tomar en cuenta que existen diversos indicadores del estado nutricional como el peso, el IMC, albúmina sérica, hemoglobina, etc. y pueden variar por diversos factores como el peso, edad, sexo, la patología oncológica, el estado de hidratación, etc., por lo que no siempre son buenos indicadores en pacientes con cáncer<sup>92</sup>. Es por ello que en

los pacientes oncológicos deben utilizarse herramientas que permitan una valoración más integral y objetiva. Recientemente se ha desarrollado un método más objetivo para medir el estado de nutrición a través del análisis de imágenes de tomografía para obtener la composición corporal. El diagnóstico de sarcopenia a través del análisis de imágenes de tomografía, y la relación de ésta con distintos desenlaces oncológicos ha mostrado ser importante en estudios previos<sup>38,39,53,71</sup>. En México no existen estudios que utilicen imágenes de tomografía para determinar la composición corporal de los pacientes oncológicos. Por ello, los resultados obtenidos en nuestro estudio son de gran importancia. En el presente estudio, se obtuvo una prevalencia de sarcopenia del 36.8%, esto permite tener un mejor panorama del estado de nutrición independientemente del peso, talla, hidratación y sexo del paciente.

La asociación entre algunos parámetros nutricionales y la toxicidad ha sido estudiada previamente en pacientes con CPCNP en México. En pacientes bajo tratamiento de primera línea se evaluaron efectos adversos como anemia, neuropatía, pérdida de apetito, linfopenia, náusea y fatiga, se observó la relación de la desnutrición (31 vs 22,  $p=0.028$ ) e hipoalbuminemia (62 vs 43,  $p=0.002$ ) con el desarrollo de dichas toxicidades en todos los grados<sup>40</sup>. El presente trabajo muestra una importante asociación de la desnutrición, evaluada por EGS, con un mayor riesgo de presentar toxicidad gastrointestinal inducida por afatinib ( $HR=3.308$ ,  $IC95\%$  1.016-10.772) independientemente de variables clínicas importantes como el sexo, edad, estado funcional y peso. A su vez, podría decirse que aunque variables como el sexo femenino y la edad no alcanzaron una significancia estadística en el análisis multivariado ( $HR=3.035$ ,  $IC95\%$  0.866-10.650,  $p=0.083$  y  $HR=0.955$ ,  $IC95\%$  0.929-1.001,  $p=0.057$ , respectivamente), los datos obtenidos son clínicamente relevantes debido a que ambas variables implican diferencias en la composición corporal y el estado de nutrición. Las mujeres tienen a tener menor masa muscular al igual que los adultos mayores y ello podría influir en el metabolismo y excreción del medicamento.

En estudios previos en pacientes oncológicos tratados con otros TKIs (sunitinib y sorafenib), se ha observado que al igual que el afatinib, se utilizan dosis fijas en el tratamiento sin tomar en cuenta variables como peso, talla, IMC, superficie corporal o sarcopenia. En dichos estudios realizados en pacientes con cáncer renal y otro en cáncer de tiroides se mostró una

asociación importante entre la presencia de sarcopenia y el desarrollo de toxicidad y toxicidad limitante de dosis<sup>53,75</sup>. A diferencia de dichos estudios, en nuestros resultados no se muestra asociación significativa entre la presencia de sarcopenia y el desarrollo de toxicidad gastrointestinal severa. Esto podría explicarse debido a que la mayoría de imágenes que no pudieron ser analizadas (Figura 1) para obtener la composición corporal son de pacientes francamente caquéticos, la anatomía de dichos pacientes hace complicado el análisis lo que provoca que haya un sesgo en la selección de los pacientes. Por otro lado, los puntos de corte establecidos para el diagnóstico de sarcopenia propuestos por Prado et al<sup>70</sup> en 2008, obtenidos según la asociación significativa de masa muscular baja y morbilidad en pacientes oncológicos, pudieran no ser adecuados para nuestra población. Esto resalta la importancia de establecer puntos de corte específicos para la población mexicana y para pacientes oncológicos. Sin embargo, en concordancia con el estudio llevado a cabo en pacientes con cáncer renal tratados con sunitinib<sup>75</sup>, encontramos que existe una mayor proporción de toxicidad en aquellos pacientes con diagnóstico de sarcopenia e IMC menor a 25. Los resultados mencionados anteriormente muestran la importancia de considerar variables antropométricas y nutricionales para la adecuación de dosis de los pacientes tratados con TKIs, ya que pacientes con sarcopenia e IMC menor a 25 están recibiendo mayores concentraciones de medicamento que aquellos sin sarcopenia y mayor IMC. Siendo que las TC son una herramienta de diagnóstico y seguimiento que se utiliza en todos los pacientes oncológicos, sería útil comenzar a obtener la valoración de composición corporal de manera rutinaria, ello permitiría poder establecer qué pacientes presentan mayor riesgo de toxicidad y con base en eso poder tomar decisiones clínicas sobre la dosis a utilizar con el fin de disminuir el riesgo de toxicidad grave y con ello mejorar la tolerancia y posiblemente la respuesta al tratamiento.

El actual trabajo presenta análisis de variables poco estudiadas previamente en pacientes con CPCNP en México lo que representa una gran fortaleza. Se pudo obtener una prevalencia de sarcopenia y explorar la asociación de ella con la toxicidad gastrointestinal grave en pacientes tratados con afatinib, sentando un importante precedente para futuros estudios. Sin embargo, una limitación del estudio fue que el tamaño de muestra no permitió obtener poder suficiente para mostrar significancia estadística entre la sarcopenia y el desarrollo de toxicidad gastrointestinal grave.

A pesar de un extenso esfuerzo por estandarizar la forma de determinar la desnutrición, los estudios en pacientes oncológicos utilizan diferentes herramientas y puntos de corte para determinar el estado de nutrición de los pacientes. Dicha evidencia, junto con los resultados obtenidos en el presente estudio, resaltan la importancia de llevar a cabo valoraciones integrales de los pacientes que incluyan la evaluación del estado de nutrición y la valoración de la composición corporal en pacientes con CPCNP avanzado.

## 15. Conclusión

La evaluación de variables nutricionales como la ingesta de nutrientes, el peso, el estado de nutrición y la composición corporal, es importante en pacientes con CPCNP avanzado en los que se indique tratamiento con afatinib. La inclusión del diagnóstico de desnutrición por medio de la EGS en las valoraciones oncológicas podría ayudar a los oncólogos a tomar decisiones sobre la dosis de inicio y así reducir el riesgo de toxicidad gastrointestinal grave en pacientes desnutridos. De acuerdo a las hipótesis planteadas en el presente trabajo, se observó que pacientes desnutridos tienen mayor riesgo de desarrollar toxicidad gastrointestinal grave en comparación con aquellos con un adecuado estado de nutrición.

A pesar que en los resultados no se observó significancia estadística en el riesgo de desarrollar toxicidad gastrointestinal grave entre los pacientes con sarcopenia y aquellos con adecuada masa muscular, se sugiere que el uso de tomografías para el análisis de composición corporal ayudaría a tener un panorama más objetivo sobre el estado de nutrición de los pacientes, y presenta una ventaja sobre otros métodos ya que es una herramienta utilizada rutinariamente en el tratamiento oncológico. Es necesario continuar con el estudio de la influencia de la sarcopenia en desenlaces oncológicos y de calidad de vida, así como establecer puntos de corte específicos que permitan realizar un diagnóstico más acertado de sarcopenia en población mexicana.

## 16. Bibliografía

1. International Agency for Resaerch on Cancer. World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2014 ;64(1):9-29.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. DM.GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet] Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010.
4. Arrieta O, et al. Consenso de Cáncer de pulmón. *Rev Invest Clin* 2013; 65 (Supl 1) :s5-s84
5. Goldstraw, P. Ball, D. Jett, J. Le Chevalier, T. Lim, E. Nocholson, A. Sheperd, F. "Non-small-cell lung cancer, cancer" . *Lancet.*2011; 378:1727-40.
6. Goldstraw P. Updated staging system for lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2011;20(4):655-66.
7. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2011.
8. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, Cooper D, Gansler T, Lerro C, Fedewa S, Lin C, Leach C, Cannady RS, Cho H, Scoppa S, Hachey M, Kirch R, Jemal A, Ward E. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(4):220-41.
9. Cullen, M. Billingham, L. Woodroffe, C. Chetiyawardana, A. Gower, N. Ferry, D. Rudd, R. Spiro, S. Cook, J. Trask, C. Bessel, E. Connoly, C and Souhami, R. Mitomycin, Ifosfamide, and cisplatin in Unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *Journal of clinical Oncology.* 1999;17(10):3188-3194.
10. Schiller, J. Harrington, D. Belani, C. Langer, C. Sandler, A. Krook, J. Zhu, J. Johnson, D. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine,* 2010; 346:2.
11. Chih-Hsin Yang, et al. "Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor nutations (LUX-Lung 2) a phase 2 trial. *Lancet Oncology,* 2012;13(5):539-48.
12. Dziadziuszko R1, Jassem J. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors and derived treatments. *Ann Oncol.* 2012;23 (10):x193-6.
13. Yu HA1, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, Kris MG, Miller VA, Ladanyi M, Riely GJ. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res.* 2013;19(8):2240-7.
14. Miller, V. Hirsh V, Cadranell J, Chen YM, Park K, Kim SW, Zhou C, Su WC, Wang M, Sun Y, Heo DS, Crino L, Tan EH, Chao TY, Shahidi M, Cong XJ, Lorence RM, Yang JC. Afatinib versis placebo for patients with advanced metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung1): a phase 2b/3 randimised trial. *Lancet Oncology* 2012. 2045(12);70087-6.
15. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Li W, Hou M, Shi JH, Lee KY, Xu CR, Massey D, Kim M, Shi Y, Geater SL. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients

with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):213-22.

16. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, Geater SL, Orlov S, Tsai CM, Boyer M, Su WC, Bennouna J, Kato T, Gorbunova V, Lee KH, Shah R, Massey D, Zazulina V, Shahidi M, Schuler M. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327-34.
17. Yang JC, Hirsh V, Schuler M, Yamamoto N, O'Byrne KJ, Mok TS, Zazulina V, Shahidi M, Lungershausen J, Massey D, Palmer M, Sequist LV. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013 ;31(27):3342-50.
18. Michael, P. "The chemotherapy source book" (2001) Chapter 32, Douglas E. Peterson. Mark M Schubert "Oral toxicity". Ed Lippincott Williams & Wilkins.
19. Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol.* 2002 Jan;249(1):9-17.
20. Sánchez-Lara K, Sosa-Sánchez R, Green-Renner D, Rodríguez C, Laviano A, Motola-Kuba D, Arrieta O. Influence of taste disorders on dietary behaviors in cancer patients under chemotherapy. *Nutr J.* 2010;9:15.
21. Murphy BA. Clinical and economic consequences of mucositis induced by chemotherapy and/or radiation therapy. *J Support Oncol.* 2007;5(9 Suppl 4):13-21.
22. Michael, P. "The chemotherapy source book" (2001) Chapter 33,. Antoinette F. Hood and Matthew C. Reek "Dermatologic toxicity". Ed Lippincott Williams & Wilkins
23. Michael, P. "The chemotherapy source book" (2001) Chapter 39, Dayna S Early "Gastrointestinal complications of chemotherapy". Ed Lippincott Williams & Wilkins.
24. Michael, P. "The chemotherapy source book" (2001) Chapter 31, L, Butinas. Raymond, H. "Hematologic complications of cancer chemotherapy". Ed Lippincott Williams & Wilkins.
25. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0. US Department of Health and Human Services. May 28, 2009.
26. Eastern Cooperative Oncology Group. ECOG Performance Status. Recuperado el 20-diciembre-2011 en [http://www.ecog.org/general/perf\\_stat.html](http://www.ecog.org/general/perf_stat.html)
27. Sarhill N, Mahmoud FA, Christie R, Tahir A. Assessment of nutritional status and fluid deficits in advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care.* 2003;20(6):465-73.
28. Yildirim M, Yildiz M, Duman E, Goktas S, Kaya V. Prognostic importance of the nutritional status and systemic inflammatory response in non-small cell lung cancer. *J BUON.* 2013;18(3):728-32.

29. Gordon J, Green S, Goggin P. Cancer cachexia. *Qjm* 2005, 98(11):779-88.
30. Muscaritoli M, Bossola M, Aversa Z, Bellantone R, Rossi Fanelli F. "Prevention and treatment of cancer cachexia: new insights into an old problem." *Eur J Cancer* 2006, 42(1):31-41.
31. Ottery FD. "Cancer cachexia: prevention, early diagnosis, and management." *Cancer practice* 1994, 2(2):123-31.
32. Bruera, E. Anorexia, cachexia, and nutrition. *BMJ* 1997; Vol 315.
33. Blum, D. Omlin, A. Baracos, V. Solheim, T. Tan, B. Stone, P. Kaasa, S. Fearon, K. Strasser, F. European Palliative Care Research Collaborative. "Cancer cachexia: A systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer" *Critical Reviews in Oncology Hematology*.2011; 80: 114-144.
34. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489-95.
35. Argilés JM, Alvarez B, López-Soriano FJ. The metabolic basis of cancer cachexia. *Med Res Rev* 1997;17:477-98.
36. Schmitt, RN. Quality of Life Issues in Lung Cancer: New Symptom Management Strategies. *Chest Journal*.1993;103.
37. Fredrix, M. Soeters, P. B. Wouters, E. F. M et al. Effect of Different Tumor Types on Resting Energy Expenditure. *American Association for Cancer research*. 1991;51(22):6138-41
38. Baracos VE, Reiman T, Mourtzakis M, Gioulbasanis I, Antoun S. Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(4):1133S-1137S.
39. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, Murphy R, Ghosh S, Sawyer MB, Baracos VE. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*. 2013 ;31(12):1539-47.
40. Arrieta O, Michel Ortega RM, Villanueva-Rodríguez G, Serna-Thomé MG, Flores-Estrada D, Diaz-Romero C, Rodríguez CM, Martínez L, Sánchez-Lara K Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. *BMC Cancer*. 2010 ;10:50..
41. Santarpia, L. Contaldo, F. Pasanisi, F. Nutritional screening and early treatment of malnutrition in cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscl*. 2011 2:27-35.
42. Gupta, D. Lis, C. Dahlk, S. Vashi, P. Grutsch, J. Lammersfeld, C. " Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer". *British journal of nutrition*. 2004; 92, 957:962.

43. Rivadeneira, D. Evoy, D. Fahey, T. Lieberman, M. Daly, J. Nutritional Support of the Cancer Patient. *Cancer Journal for Clinicians*. 1998. 48:2.
44. Elia, M. Zellopour, L. Stratton, R. To screen or not to screen for adult malnutrition. *Clinical Nutrition* 2005. 24, 867-884
45. Scott HR, McMillan DC, Brown DJ, Forrest LM, McArdle CS, Milroy R. A prospective study of the impact of weight loss and the systemic inflammatory response on quality of life in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003 ;40(3):295-9.
46. Pereira, N. D'Álegria, B. Cohen, C. Portari, P. Medeiros, F. Comparison of the nutritional diagnosis, obtained through different methods and indicators, in patients with cancer. *Nutrición Hospitalaria* 2008, 24:51-55.
47. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr*. 2002 ;56(8):779-85.
48. Detsky AS, Baker JP, Mendelson RA, Wolman SL, Wesson DE, Jeejeebhoy KN. Evaluating the accuracy of nutritional assessment techniques applied to hospitalized patients: methodology and comparisons. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1984 ; 8(2):153-9.
49. Gupta, D. Lis, C. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutrition Journal*. 2010; 9:69.
50. Thibault, R. Genton, L. Pichard, C. Body composition: Why, when and for who?. *Clinical Nutrition*. 2012; 31:435-447.
51. Amaral TF, Matos LC, Tavares MM, Subtil A, Martins R, Nazaré M, Sousa Pereira N. The economic impact of disease-related malnutrition at hospital admission. *Clin Nutr*. 2007 ;26(6):778-84.
52. Pichard C, Kyle UG, Morabia A, Perrier A, Vermeulen B, Unger P. Nutritional assessment: lean body mass depletion at hospital admission is associated with an increased length of stay. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(4):613-8.
53. Antoun S, Baracos VE, Birdsell L, Escudier B, Sawyer MB. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2010 ;21(8):1594-8.
54. Hemmingsson E1, Uddén J, Neovius M. No apparent progress in bioelectrical impedance accuracy: validation against metabolic risk and DXA. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 ;17(1):183-7..
55. National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. Bioelectrical Impedance Analysis in body composition measurement. (1994)
56. Toso, S. Piccoli, A. Gusella, M. "Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by Bioelectrical Impedance Vector Analysis. *Nutrition* 2000 ;16(2):120-4.

57. Marra, M. Santarpia, L. Montagnese, C. Alfonsi, A. Caldara, A. Contaldo, F. Pasanisi, F. "Bioelectrical impedance as a predictor of survival in patients with cancer". IFMBE Proceedings.2009; Vol 25.
58. Piccoli, A, Rossi, B. Pillon, L. bucciante G. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: The RXc graph. *Kidney Int* 1994. 46:534-539
59. Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One*. 2009 : 15;4(9).
60. Slosman DO, Casez JP, Pichard C, Rochat T, Fery F, Rizzoli R, Bonjour JP, Morabia A, Donath A. Assessment of whole-body composition with dual-energy x-ray absorptiometry. *Radiology*. 1992;;185(2):593-8.
61. Snijder MB, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Fuerst T, Tylavsky F, Cauley J, Lang T, Nevitt M, Harris TB. The prediction of visceral fat by dual-energy X-ray absorptiometry in the elderly: a comparison with computed tomography and anthropometry. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002 ;26(7):984-93.
62. Afaq A, Akin O. Imaging assessment of tumor response: past, present and future. *Future Oncol*. 2011 ;7(5):669-77.
63. Boiselle PM. Computed tomography screening for lung cancer. *JAMA*. 2013 ;309(11):1163-70.
64. Grauer WO, Moss AA, Cann CE, Goldberg HI. Quantification of body fat distribution in the abdomen using computed tomography. *Am J Clin Nutr*. 1984 ;39(4):631-7.
65. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33(5):997-1006
66. Seidell JC, Bakker CJ, van der Kooy K. Imaging techniques for measuring adipose-tissue distribution--a comparison between computed tomography and 1.5-T magnetic resonance. *Am J Clin Nutr*. 1990 ;51(6):953-7.
67. Shen W, Wang Z, Tang H, Heshka S, Punyanitya M, Zhu S, Lei J, Heymsfield SB. Volume estimates by imaging methods: model comparisons with visible woman as the reference. *Obes Res*. 2003;11(2):217-25
68. Baracos V, Caserotti P, Earthman CP, Fields D, Gallagher D, Hall KD, Heymsfield SB, Müller MJ, Rosen AN, Pichard C, Redman LM, Shen W, Shepherd JA, Thomas D. Advances in the science and application of body composition measurement. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012 ;36(1):96-107.
69. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, Heymsfield SB, Heshka S. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol* . 2004;97(6):2333-8.
70. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, Baracos VE. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2008 ;9(7):629-35.
71. Massicotte MH, Borget I, Broutin S, Baracos VE, Leboulleux S, Baudin E, Paci A, Deroussent A, Schlumberger M, Antoun S. Body composition variation and impact of low skeletal muscle mass in patients with advanced medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib: results from a placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 ;98(6):2401-8.

72. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, Mackey JR, Koski S, Pituskin E, Sawyer MB. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res.* 2009 ;15(8):2920-6.
73. Mir O1, Coriat R, Blanchet B, Durand JP, Boudou-Rouquette P, Michels J, Ropert S, Vidal M, Pol S, Chaussade S, Goldwasser F. Sarcopenia predicts early dose-limiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One.* 2012;7(5):e37563.
74. Prado CM. Body composition in chemotherapy: the promising role of CT scans. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013;16(5):525-33.
75. Huillard O1, Mir O, Peyromaure M, Tlemsani C, Giroux J, Boudou-Rouquette P, Ropert S, Delongchamps NB, Zerbib M, Goldwasser F. Sarcopenia and body mass index predict sunitinib-induced early dose-limiting toxicities in renal cancer patients. *Br J Cancer.* 2013 ;108(5):1034-41.
76. Definición Sexo. Pubmed. Mesh. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68012723> (Recuperado el 20-noviembre-2011).
77. Definición Edad. <http://es.wikipedia.org/wiki/Edad> (Recuperado el 20-noviembre-2011).
78. Definición tipo de tumor. [http://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A1ncer\\_de\\_pulm%C3%B3n#C3.A1ncer\\_pulmonar\\_de\\_c.C3.A9lulas\\_no-peque.C3.B1as\\_28NSCLC.29](http://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A1ncer_de_pulm%C3%B3n#C3.A1ncer_pulmonar_de_c.C3.A9lulas_no-peque.C3.B1as_28NSCLC.29) (Recuperado el 18-noviembre-2011).
79. Cetin, K. Ettinger, D. Hei, Y. O'Malley, C. Survival by histologic subtype in stage IV non-small cell lung cancer based on the data from the surveillance, Epidemiology results Program". *Journal of Clinical Epidemiology.* 2011; 3:139-149.
80. Bunn, P.A. Jr. "Current Topics in lung cancer" (1991) Ginsberg, R. Staging and surgical treatment for non small cell lung cancer. Ed Springer-Verlag Berlin Heidelberg: Germany.
81. Definición de funcionalidad. [http://buscon.rae.es/drae/SrvltConsulta?TIPO\\_BUS=3&LEMA=funcionalidad](http://buscon.rae.es/drae/SrvltConsulta?TIPO_BUS=3&LEMA=funcionalidad) (Recuperado el 29-diciembre-2011).
82. Definición Estado Nutricio. Pubmed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?term=nutritional%20status> (Recuperado el 15-noviembre-2011).
83. Definición Niveles de albúmina. Pubmed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68012709>. (Recuperado el 28-diciembre-2011).
84. Definición Índice de masa corporal. Pubmed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?term=body%20mass%20index> (Recuperado el 28-diciembre-2011).
85. Pereira, N. et al. Comparison of the nutritional diagnosis, obtained through different methods and indicators in patients with cancer. *Nutr Hosp.* 2009;24(1):51-55.

86. Definición sarcopenia. Pubmed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=sarcopenia> (Recuperado el 13-diciembre-2013).
87. Definición superficie corporal. Pubmed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=area%2C+body+surface> (Recuperado el 13-diciembre-2013).
88. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987;317:1098. PMID 3657876.
89. Definición consumo de energía. Pubmed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=energy+intake>. (Recuperado el 20-enero-2014).
90. Definición consumo de proteínas. Pubmed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=energy+intake>. (Recuperado el 20-enero-2014).
91. Luo J, Chen YJ, Narsavage GL, Ducatman A. Predictors of survival in patients with non-small cell lung cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2012;39(6):609-16.
92. Sánchez-Lara K, Turcott JG, Juárez E, Guevara P, Núñez-Valencia C, Oñate-Ocaña LF, Flores D, Arrieta O. Association of nutrition parameters including bioelectrical impedance and systemic inflammatory response with quality of life and prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective study. *Nutr Cancer*. 2012;64(4):526-34.
93. Lemarie, E. Goldwasser, F. Michallet, M. De Montreuil, CB. Hebuterne, X. Prevalence of malnutrition in lung cancer patients: a one-day survey: P1-257. *Journal of Thoracic Oncology* 2007 - Volume 2 - Issue 8 - pp S840-S841.
94. Arends, J. Bodoky, G. Bozzetti, F. Fearon, K. Muscaritoli, M. Selga, G. et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clinical Nutrition*. 2006: 25(2);245-259.

## 17. Anexos

### 17.1. Evaluación Global Subjetiva

<p><b>PESO</b></p> <p>El resumen de mi peso actual y habitual:</p> <p>Yo peso actualmente      kilos Yo mido                              metros</p> <p>Hace un mes pesaba              kilos Hace seis meses pesaba              kilos Durante las pasadas dos semanas mi peso:</p> <p>Bajo<sub>(1)</sub>    no cambio<sub>(0)</sub>    incremento<sub>(0)</sub>    <input type="checkbox"/></p>	<p><b>INGESTA DE ALIMENTOS</b></p> <p>Comparado con mi ingesta normal, mi ingesta actual:</p> <p>No cambio<sub>(0)</sub>    Aumento    Disminuyo<sub>(1)</sub></p> <p>Ahora como:</p> <p>Comida normal<sub>(1)</sub> licuada<sub>(2)</sub> Solo líquidos<sub>(3)</sub> Solo suplementos<sub>(3)</sub> Muy poco de todo<sub>(4)</sub> Alimentación enteral o parenteral<sub>(0)</sub>    <input type="checkbox"/></p>
<p><b>SINTOMAS</b></p> <p>He tenido alguno de los siguientes problemas que me han impedido comer lo suficiente durante las ultimas dos semanas</p> <p>Sin problema<sub>(0)</sub> Sin apetito<sub>(3)</sub>              Vomito<sub>(3)</sub> nausea<sub>(1)</sub>                      Diarrea<sub>(3)</sub> Constipación<sub>(1)</sub>              Boca seca<sub>(1)</sub> Dolor en la boca<sub>(2)</sub>              Se llena rápido<sub>(1)</sub> Disgeusia<sub>(1)</sub>                      El olor me Problema al deglutir<sub>(2)</sub>              molesta<sub>(1)</sub> Dolor; donde? <sub>(3)</sub> Otro: <sub>(1)</sub></p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p><b>ACTIVIDADES Y FUNCIÓN</b></p> <p>En el pasado mes mi actividad ha sido:</p> <p>Normal sin limitaciones<sub>(0)</sub></p> <p>No normal pero puedo pararme y hacer actividades normales<sub>(1)</sub></p> <p>No me siento bien estoy en cama o en una silla la mayoría del tiempo<sub>(2)</sub></p> <p>Puedo hacer muy poca actividad estoy la mayoría del tiempo en cama o en una silla<sub>(3)</sub></p> <p>En cama<sub>(3)</sub>                              <input type="checkbox"/></p>
<p>Suma de las casillas de 1 – 4    <input type="checkbox"/>    <input type="checkbox"/></p>	
<p><b>ENFERMEDADES RELACIONADAS A LOS REQUERIMIENTOS</b></p> <p>Diagnostico: Estadio clínico: Edad:</p> <p><b>ESTRÉS METABOLICO</b></p> <p>Sin estrés              bajo estrés              moderado estrés              alto estrés</p>	
<p><b>EVALUACIÓN GLOBAL</b></p> <p>Bien nutrido (SGA-A) Moderadamente nutrido (SGA-B) Desnutrido (SGA-C)</p>	

17.2. Cuestionario Anorexia

Nombre \_\_\_\_\_

Folio \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Tiempo \_\_\_\_\_

Diagnóstico: \_\_\_\_\_ Tipo \_\_\_\_\_ Estadío \_\_\_\_\_

Comorbilidades:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Peso	Talla	IMC
------	-------	-----

¿Cómo se encuentra tu apetito respecto al último mes?

Aumentado \_\_\_\_\_ Normal \_\_\_\_\_ Disminuido \_\_\_\_\_

Qué porcentaje consume de la comida principal

100%     75%     50%     25%     0%

**CUESTIONARIO ANOREXIA**

¿Te sacias muy rápido? SI No    ¿Sarcofobia? SI No

Alteración del gusto/olfato? SI No    Náusea/ vómito? SI No

Anorexia (suma total puntos): \_\_\_\_\_

**Escala visual hambre:**

**Tache en esta línea en el lugar donde correspondería su hambre (sensación fisiológica de comer) habitualmente.**

\_\_\_\_\_

**Hambre**

**Saciedad**

¿Qué tanto está de acuerdo con las siguientes preguntas?

	<b>NADA</b>	<b>UN POCO</b>	<b>MODERADO</b>	<b>SUFICIENTE</b>	<b>MUCHO</b>
1. Mi apetito es bueno					
2. El alimento que consumo es suficiente					
3. Estoy preocupado por mi peso					
4. Muchos de los alimentos que consumo tienen un sabor desagradable					
5. Estoy preocupado por parecer muy delgado					
6. Mi interés por la comida desaparece ó disminuye apenas comienzo a comer					
7. Se me dificulta comer alimentos muy elaborados o pesados					
8. Mi familia y amigos me motivan a comer					
9. Algunas veces tengo episodios de vómito					
10. Me sacio fácilmente después de comer pocos bocados					
11. Tengo dolor de estómago					
12. Mi salud está mejorando					

### 17.3. Cuestionario de frecuencia de consumo SNUT

Durante el año previo a este día, con que frecuencia consumió usted los siguientes productos? Por favor indique con una cruz, en la columna, la opción que considere más cercana a su realidad.

	FOLIO				VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA				
					NUNCA	MENOS DE UNA VEZ AL MES	1-3 VECES AL MES	1	2-4	5-6	1	2-3
	<b>LACTEOS</b>											
1	Un vaso de leche entera											
2	Una rebanada de queso fresco ½ tza cottage											
3	Una rebanada de queso oaxaca											
4	Una rebanada de queso manchego o chihuahua											
5	Una cucharada de queso crema											
6	Una taza de yogurt o bulgaros											
7	Un barquillo con helado de leche											
	<b>FRUTAS</b>											
8	Un plátano											
9	Una naranja											
10	Un vaso con jugo de naranja o toronja											
11	Una rebanada de melón											
12	Una manzana fresca											
13	Una rebanada de sandía											
14	Una rebanada de piña											
15	Una rebanada de papaya											
16	Una pera											
17	Un mango											
18	Una mandarina											
19	Una porción de fresas (+ de 10)											
20	Un durazno, chabacano, o nectarina											
21	Una porción de uvas (+ de 10)											
22	Una tuna											
23	Una porción de ciruelas											
24	Una rebanada de mamey											
25	Un zapote											

	FOLIO				VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA			
								1	2-3	4-5	6
	<b>CARNES Y EMBUTIDOS</b>	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ AL MES	1-3 VECES AL MES	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
26	Un huevo de gallina										
27	Una pieza de pollo										
28	Una rebanada de jamón										
29	Un plato de carne de res										
30	Un plato de carne de cerdo										
31	Una porción de atún										
32	Un pedazo de chicharrón										
33	Una salchicha										
34	Una rebanada de tocino										
35	Un bistek de hígado de res o higaditos de pollo										
36	Un trozo de chorizo o longaniza										
37	Un plato de pescado fresco										
38	Un plato de sardinas										
39	Media taza de mariscos										
40	Un plato de carnitas										
41	Un plato de barbacoa										
	<b>VERDURAS</b>										
42	Un jitomate en salsa o en guisado										
43	Un jitomate crudo o en ensalada										
44	Una papa o camote										
45	Media taza de zanahoria										
46	Una hoja de lechuga										
47	Media taza de espinacas u otra verdura verde										
48	Media taza de calabacitas o chayote										
49	Media taza de nopalitos										
50	Un plato de sopa de crema de verduras										
51	Medio aguacate										
52	Media taza de flor de calabaza										
53	Media taza de coliflor										
54	Media taza de ejotes										
55	Una cucharadita de salsa picante o chiles										
56	Chiles de lata										
57	Un platillo con chile seco										
58	Un elote										

	FOLIO				VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA				
					NUNCA	MENOS DE UNA VEZ AL MES	1-3 VECES AL MES	1	2-4	5-6	1	2-3
	<b>LEGUMINOSAS</b>											
59	Un plato de frijoles											
60	Media taza de chícharos											
61	Un plato de habas verdes											
62	Un plato de habas secas											
63	Un plato de lentejas o garbanzos											
	<b>CEREALES</b>											
64	Una tortilla de maíz											
65	Una tortilla de harina											
66	Una rebanada de pan blanco de caja											
67	Una rebanada de pan integral de caja											
68	Un bolillo o telera											
69	Una pieza de pan dulce											
70	Un plato de arroz											
71	Un plato de sopa de pasta											
72	Un plato de avena											
73	Un tazón de cereal de caja (hojuelas de maíz)											
74	Cereal alto en fibra											
	¿Cuál?											
	<b>GOLOSINAS</b>											
75	Una rebanada de pastel											
76	Una cucharada de ate, miel, mermelada, cajeta, leche condensada											
77	Una cucharada de chocolate en polvo											
78	Una tablilla de chocolate											
79	Una bolsa de frituras											
	<b>BEBIDAS</b>											
80	Un refresco de cola mediano											
81	Un refresco gaseoso de sabor											
82	Un refresco dietético											
83	Un vaso de agua de sabor azucarada											
84	Una taza de café sin azúcar											
85	Una taza de atole sin leche											
86	Una taza de atole con leche											
87	Una cerveza											
88	Una copa de vino de mesa											
89	Una bebida con ron,vodka,tequila,etc.											

	FOLIO				VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA				
					NUNCA	MENOS DE UNA VEZ AL MES	1-3 VECES AL MES	1	2-4	5-6	1	2-3
	<b>GRASAS</b>											
90	Aceite de maíz											
91	Aceite de soya											
92	Aceite de girasol											
93	Aceite de cártamo											
94	Aceite de olivo											
95	Una cucharadita de margarina											
95	Una cucharadita de mantequilla											
97	<b>Una cucharadita de crema</b>											
98	Una cucharadita de mayonesa											
99	Una cucharadita de manteca vegetal											
100	Una cucharadita de manteca animal											
	<b>ANTOJITOS</b>											
101	Un taco al pastor											
102	Un sope o quesadilla											
103	Un plato con pozole											
104	Un tamal											

¿Cuántas cucharaditas de azúcar le agrega usted a sus alimentos, a lo largo del día? Tome en cuenta lo que le pone al café. Licuado, aguas frescas, etc. \_\_\_\_\_ cucharaditas.

¿Le agrega usted sal a sus alimentos antes de probarlos? SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

¿Se come usted el pellejo de pollo? SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

¿Se come usted el gordito de la carne? SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

¿Cuántos meses del año pasado consumió usted vitaminas?

0	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12

¿Cuál o cuáles? \_\_\_\_\_

¿Cuántos meses del año pasado consumió usted suplementos de calcio?

0	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12
---	-----	-----	-----	-----	------	-------

¿Cuál? \_\_\_\_\_

## 17.4 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V.4.0

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Colonic stenosis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a narrowing of the lumen of the colon.					
Colonic ulcer	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a circumscribed, inflammatory and necrotic, erosive lesion on the mucosal surface of the colon.					
Constipation	Occasional or intermittent symptoms; occasional use of stool softeners, laxatives, dietary modification, or enema	Persistent symptoms with regular use of laxatives or enemas; limiting instrumental ADL	Obstipation with manual evacuation indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by irregular and infrequent or difficult evacuation of the bowels.					
Dental caries	One or more dental caries, not involving the root	Dental caries involving the root	Dental caries resulting in pulpitis or periapical abscess or resulting in tooth loss	-	-
Definition: A disorder characterized by the decay of a tooth, in which it becomes softened, discolored and/or porous.					

CTCAE 4.03 - June 14, 2010 : Gastrointestinal disorders

32

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Diarrhea	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline	Increase of >=7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by frequent and watery bowel movements.					
Dry mouth	Symptomatic (e.g., dry or thick saliva) without significant dietary alteration; unstimulated saliva flow >0.2 ml/min	Moderate symptoms: oral intake alterations (e.g., copious water, other lubricants, diet limited to purees and/or soft, moist foods); unstimulated saliva 0.1 to 0.2 ml/min	Inability to adequately aliment orally; tube feeding or TPN indicated; unstimulated saliva <0.1 ml/min	-	-
Definition: A disorder characterized by reduced salivary flow in the oral cavity.					
Duodenal fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; tube feeding, TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the duodenum and another organ or anatomic site.					

CTCAE 4.03 - June 14, 2010 : Gastrointestinal disorders

33

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Duodenal ulcer	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated; limiting self care ADL; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a circumscribed, inflammatory and necrotic erosive lesion on the mucosal surface of the duodenal wall.					
Dyspepsia	Mild symptoms; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention indicated	Severe symptoms; surgical intervention indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by an uncomfortable, often painful feeling in the stomach, resulting from impaired digestion. Symptoms include burning stomach, bloating, heartburn, nausea and vomiting.					
Dysphagia	Symptomatic, able to eat regular diet	Symptomatic and altered eating/swallowing	Severely altered eating/swallowing; tube feeding or TPN or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by difficulty in swallowing.					
Enterocolitis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Abdominal pain; mucus or blood in stool	Severe or persistent abdominal pain; fever; ileus; peritoneal signs	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the small and large intestines.					
Enterovesical fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; noninvasive intervention indicated	Severe, medically significant; medical intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the urinary bladder and the intestine.					

CTCAE 4.03 - June 14, 2010 : Gastrointestinal disorders

35

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Jejunal ulcer	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a circumscribed, inflammatory and necrotic erosive lesion on the mucosal surface of the jejunum.					
Lip pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort of the lip.					
Lower gastrointestinal hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the lower gastrointestinal tract (small intestine, large intestine, and anus).					
Malabsorption	-	Altered diet; oral intervention indicated	Inability to aliment adequately; TPN indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inadequate absorption of nutrients in the small intestine. Symptoms include abdominal marked discomfort, bloating and diarrhea.					
Mucositis oral	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Moderate pain; not interfering with oral intake; modified diet indicated	Severe pain; interfering with oral intake	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the oral mucosal.					

CTCAE 4.03 - June 14, 2010 : Gastrointestinal disorders

45

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Nausea	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition	Inadequate oral caloric or fluid intake; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by a queasy sensation and/or the urge to vomit.					
Obstruction gastric	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function; limiting instrumental ADL	Hospitalization indicated; elective operative intervention indicated; limiting self care ADL; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of the contents in the stomach.					
Oral cavity fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN or hospitalization indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the oral cavity and another organ or anatomic site.					
Oral dysesthesia	Mild discomfort; not interfering with oral intake	Moderate pain; interfering with oral intake	Disabling pain; tube feeding or TPN indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by a burning or tingling sensation on the lips, tongue or entire mouth.					
Oral hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the mouth.					

CTCAE 4.03 - June 14, 2010 : Gastrointestinal disorders

46

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Definition: A disorder characterized by bleeding from the upper gastrointestinal tract (oral cavity, pharynx, esophagus, and stomach)					
Vomiting	1 - 2 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	3 - 5 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	>=6 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs; tube feeding, TPN or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by the reflexive act of ejecting the contents of the stomach through the mouth.					
Gastrointestinal disorders - Other, specify	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

CTCAE 4.03 - June 14, 2010 : Gastrointestinal disorders

54

Investigations					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Growth hormone abnormal	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	-	-	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate abnormal levels of growth hormone in a biological specimen.					
Haptoglobin decreased	<LLN	-	-	-	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate an decrease in levels of haptoglobin in a blood specimen.					
Hemoglobin increased	Increase in >0 - 2 gm/dL above ULN or above baseline if baseline is above ULN	Increase in >2 - 4 gm/dL above ULN or above baseline if baseline is above ULN	Increase in >4 gm/dL above ULN or above baseline if baseline is above ULN	-	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate increased levels of hemoglobin in a biological specimen.					
INR increased	>1 - 1.5 x ULN; >1 - 1.5 times above baseline if on anticoagulation	>1.5 - 2.5 x ULN; >1.5 - 2.5 times above baseline if on anticoagulation	>2.5 x ULN; >2.5 times above baseline if on anticoagulation	-	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate an increase in the ratio of the patient's prothrombin time to a control sample in the blood.					
Lipase increased	>ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 2.0 x ULN	>2.0 - 5.0 x ULN	>5.0 x ULN	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate an increase in the level of lipase in a biological specimen.					
Lymphocyte count decreased	<LLN - 800/mm3; <LLN - 0.8 x 10e9 /L	<800 - 500/mm3; <0.8 - 0.5 x 10e9 /L	<500 - 200/mm3; <0.5 - 0.2 x 10e9 /L	<200/mm3; <0.2 x 10e9 /L	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate a decrease in number of lymphocytes in a blood specimen.					
Lymphocyte count increased	-	>4000/mm3 - 20,000/mm3	>20,000/mm3	-	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate an abnormal increase in the number of lymphocytes in the blood, effusions or bone marrow.					

CTCAE 4.03 - June 14, 2010 : Investigations

111

Investigations					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Neutrophil count decreased	<LLN - 1500/mm3; <LLN - 1.5 x 10e9 /L	<1500 - 1000/mm3; <1.5 - 1.0 x 10e9 /L	<1000 - 500/mm3; <1.0 - 0.5 x 10e9 /L	<500/mm3; <0.5 x 10e9 /L	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate a decrease in number of neutrophils in a blood specimen.					
Pancreatic enzymes decreased	<LLN and asymptomatic	Increase in stool frequency, bulk, or odor; steatorrhea	Sequelae of absorption deficiency	-	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate an decrease in levels of pancreatic enzymes in a biological specimen.					
Platelet count decreased	<LLN - 75,000/mm3; <LLN - 75.0 x 10e9 /L	<75,000 - 50,000/mm3; <75.0 - 50.0 x 10e9 /L	<50,000 - 25,000/mm3; <50.0 - 25.0 x 10e9 /L	<25,000/mm3; <25.0 x 10e9 /L	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate a decrease in number of platelets in a blood specimen.					
Serum amylase increased	>ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 2.0 x ULN	>2.0 - 5.0 x ULN	>5.0 x ULN	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate an increase in the levels of amylase in a serum specimen.					
Urine output decreased	-	-	Oliguria (<80 ml in 8 hr)	Anuria (<240 ml in 24 hr)	-
Definition: A finding based on test results that indicate urine production is less relative to previous output.					
Vital capacity abnormal	90 - 75% of predicted value	<75 - 50% of predicted value; limiting instrumental ADL	<50% of predicted value; limiting self care ADL	-	-
Definition: A finding based on pulmonary function test results that indicate an abnormal vital capacity (amount of exhaled after a maximum inhalation) when compared to the predicted value.					
Weight gain	5 - <10% from baseline	10 - <20% from baseline	>=20% from baseline	-	-
Definition: A finding characterized by an increase in overall body weight; for pediatrics, greater than the baseline growth curve.					
Weight loss	5 to <10% from baseline; intervention not indicated	10 - <20% from baseline; nutritional support indicated	>=20% from baseline; tube feeding or TPN indicated	-	-

CTCAE 4.03 - June 14, 2010 : Investigations

112