



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

**“ASOCIACIÓN ENTRE DESNUTRICIÓN Y PARÁMETROS
CLÍNICOS EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS

Campo de estudio principal: Nutriología Clínica

PRESENTA:

Aurora Elizabeth Serralde Zúñiga

TUTOR:

Dr. Joseph Xavier López Karpovitch

México, D.F. Agosto 2008.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE	Página
Resumen	4
Antecedentes	
Desnutrición en el paciente con cáncer	6
Leucemia aguda	7
Estado nutricional en leucemia aguda	8
La Valoración Global Subjetiva	10
Planteamiento del problema	12
Justificación	13
Pregunta de investigación	14
Hipótesis	14
Objetivos	14
General	14
Específicos	14
Material y métodos	15
Diseño de la investigación	15
Descripción de la población estudiada	15
Criterios de inclusión	15
Criterios de exclusión	16
Criterios de eliminación	16
Variables	16
Independiente	16
Dependientes	16
Descripción de la maniobra	17

Evaluación del estado de nutrición	17
Valoración Global Subjetiva	17
Albúmina	19
Índice de riesgo nutricional	19
Antropometría	19
Eventos	20
Remisión completa	20
Mortalidad temprana	20
Estancia intrahospitalaria	20
Requerimiento de fármacos	21
Toxicidad	21
Análisis estadístico	21
Aspectos éticos	22
Resultados	22
Discusión	29
Conclusiones	33
Referencias	34
Anexos	41

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El objetivo del presente estudio fue conocer la frecuencia de desnutrición en pacientes con leucemia aguda en tratamiento para inducir la remisión de su enfermedad y su relación con algunas manifestaciones clínicas que pudieran afectar su pronóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluó el estado nutricional de los enfermos a través de la valoración global subjetiva, mediciones antropométricas, albúmina sérica e índice de riesgo nutricional en el momento de realizarse el diagnóstico de leucemia aguda y un mes después. Se dio seguimiento a los pacientes durante 2 meses para registrar la estancia intrahospitalaria, remisión completa, mortalidad temprana y toxicidad. Se utilizó la prueba de χ^2 para variables nominales, Mann-Whitney para variables continuas y rangos señalados de Wilcoxon para valores pareados.

RESULTADOS

Se incluyeron 32 pacientes. La prevalencia de desnutrición de acuerdo a la valoración global subjetiva fue de 0.61 al diagnóstico e incremento a 0.93 un mes después ($p < 0.05$). Al comparar los indicadores antropométricos en las 2 evaluaciones realizadas se encontraron diferencias en el peso, índice de masa corporal, pániculos adiposos, área muscular braquial y porcentaje de masa grasa ($p < 0.005$). 22 pacientes (0.71) alcanzaron la remisión completa y la tasa

de mortalidad temprana fue de 0.10. No se demostró asociación entre el estado nutricional y las variables estudiadas.

CONCLUSIÓN

Con el empleo de herramientas sencillas como la valoración global subjetiva y antropometría se encontró que en pacientes con leucemia aguda la frecuencia de desnutrición es alta al diagnóstico y se incrementa significativamente después de la quimioterapia para inducir la remisión. Aún cuando no se documentó asociación entre el estado nutricional y las variables estudiadas, las tasas de desnutrición registradas en el presente estudio justifican una intervención terapéutica desde el punto de vista nutricional.

PALABRAS CLAVE: leucemia aguda, desnutrición, estado nutricional, evaluación nutricional, valoración global subjetiva.

ANTECEDENTES

Desnutrición en el paciente con cáncer

La desnutrición incrementa la morbilidad, la mortalidad, los costos y el período de recuperación de los pacientes ⁽¹⁾. En general, durante la admisión hospitalaria, 40% de los pacientes se encuentran desnutridos. Sin embargo, aquellos con diagnóstico de cáncer y desnutrición tienen un riesgo más alto de desarrollar complicaciones ⁽²⁾. En los sujetos con cáncer, 50% tienen caquexia al momento del diagnóstico y presentan deterioro del estado nutricional a lo largo de la enfermedad. Lo anterior, se manifiesta como una pérdida del 10% en el peso en al menos la mitad de los pacientes hospitalizados, y con pérdida del 20% o más del peso en una cuarta parte de los que permanecen internados ⁽³⁾.

La etiología de la desnutrición es multifactorial e incluye: ingestión inadecuada (anorexia, depresión, alteración en el gusto); toxicidad por la quimioterapia o radioterapia, manifestada como mucositis, náusea, vómito, diarrea ⁽⁴⁾, mala absorción ⁽⁵⁾; efectos catabólicos del tumor con incremento en el gasto energético en reposo y en enfermos con leucemia aguda es de aproximadamente 34% ⁽⁶⁾. Las alteraciones en la utilización de los sustratos energéticos por la producción elevada de citocinas condicionan la pérdida de masa magra por la oxidación de proteínas como fuente energética y el incremento en el recambio proteínico, manifestado clínicamente como atrofia muscular, miopatía, atrofia visceral e hipoalbuminemia ⁽⁷⁻⁸⁾. Respecto del metabolismo de los lípidos, se ha documentado menor actividad de la lipoprotein lipasa, enzima responsable de captar los triglicéridos en las células adiposas conduciendo a la pérdida de masa grasa ⁽⁹⁾.

Leucemia aguda

La leucemia aguda es una neoplasia hematológica que se clasifica de acuerdo a la clona involucrada. La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es la más frecuente en niños, y en la edad adulta tiene un pico de incidencia a los 50 años. Afecta a la clona linfóide tratándose en un 85 a 90% de los casos de estirpe B y el resto de estirpe T, ésta última con un curso más agresivo y un pronóstico más desfavorable. Mientras que en los pacientes pediátricos la tasa de remisión completa (RC) llega al 90% y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) alcanza hasta un 80%, en el adulto la RC es de 70 a 80% y la SLE se encuentra en 30 a 40%. A pesar de que en la última década se ha incrementado el conocimiento de los factores citogenéticos y de inmunofenotipo involucrados en la enfermedad, así como el advenimiento de nuevas terapias y blancos terapéuticos, los factores pronósticos desfavorables en su mayoría siguen inmutables: edad mayor a 15 años, presencia de cromosoma Filadelfia o $t(4,11)$, cuenta leucocitaria mayor a 50000 mm^3 , hipodiploidia cromosómica, reordenamiento del gen *MLL*, linaje T, infiltración a sistema nervioso central y estado de salud al diagnóstico. ⁽¹⁰⁾

La leucemia mieloide aguda (LAM) se origina a partir de la clona mieloide en la médula ósea, es un trastorno complejo por la variedad de precursores sanguíneos involucrados. La antigua clasificación la FAB (franco-americano-británica) la dividía de acuerdo a características morfológicas en 7 subtipos, de los cuales la *m3* era la única que difería en tratamiento y pronóstico, por ende en la última década y en virtud de los avances en el conocimiento de la citogenética y aspectos moleculares de la enfermedad la Organización Mundial de la Salud reclasificó esta patología en virtud de estos parámetros. La LAM continua siendo una neoplasia de difícil manejo por su

escasa respuesta a la quimioterapia, su tasa de RC y SLE bajas, sobre todo en los grupos de edad avanzada, con índices de RC de 40 a 60% según la serie y SLE por debajo del 20% condiciones que se ven decrementadas a mayor edad del paciente. Los factores pronósticos conocidos son: cariotipo desfavorable (dos o más anomalías cromosómicas), edad mayor a 60 años, estado general pobre, LAM secundaria (síndrome mielodisplásico, LAL, enfermedad autoinmune, etc), resistencia a fármacos, cuenta leucocitaria mayor de 20000 mm³, inmunofenotipo desfavorable (LAM m6 o m7) y CD34 positivo. ⁽¹¹⁾

La leucemia híbrida constituye menos del 5% de las leucemias, afecta a la población infantil mayoritariamente y en adultos tiene un pico a los 20 años, constituye un reto diagnóstico, ya que se origina o bien una célula que expresa marcadores de superficie tanto mieloides como linfoides o la presencia de dos clonas afectadas con expresión de blastos mieloides y linfoides reconocibles morfológicamente y por inmunofenotipo. En este padecimiento la sola presencia del mismo es un indicador de mal pronóstico por la complejidad del abordaje terapéutico, que busca reducir la clona más agresiva, por ende se da tratamiento inicial para la estirpe mieloide y de obtener RC se trata la estirpe linfoide, los niveles de RC y SLE son bajos. ⁽¹²⁾

Estado nutricio en leucemia aguda

Los estudios en pacientes con leucemia aguda se han realizado principalmente en niños ⁽¹³⁻¹⁹⁾. El estado nutricio se ha tratado de cuantificar como una variable independiente de otras propias de la enfermedad como los días de estancia intrahospitalaria (EIH), complicaciones, mortalidad, etcétera. Se ha demostrado que el paciente desnutrido tiene una reserva mielopoyética

alterada y trastornos estructurales de la médula ósea ⁽²⁰⁾ que condicionan intolerancia a las dosis habituales de quimioterapia, mayor mielotoxicidad, posibilidad de recaída y menor supervivencia global ⁽²¹⁻²⁴⁾. En niños desnutridos con LAL la supervivencia a 5 años es de 26% contra 59% en los niños bien nutridos ($p < 0.001$) ⁽²⁵⁾. Las infecciones son la mayor causa de morbi-mortalidad en pacientes con esta enfermedad, la desnutrición incrementa la susceptibilidad a las infecciones, y a su vez éstas incrementan el riesgo de desnutrición al desencadenar procesos catabólicos e incremento en las demandas de energía y nutrientes ⁽²⁶⁾.

La determinación de la prevalencia de la desnutrición puede ser difícil porque depende de la sensibilidad y especificidad de los parámetros que se utilizan para evaluarla. La mayor parte de los estudios de pacientes con cáncer han usado la pérdida ponderal y la determinación de albúmina sérica como criterio de valoración nutricional. En pacientes con cáncer, en general, la pérdida de peso se relaciona con readmisiones hospitalarias ⁽²⁷⁾; deterioro del estado funcional, respuesta a la quimioterapia, supervivencia, calidad de vida ^(28,29) y en pacientes con leucemia aguda repercute en la tasa de RC ^(30,31) y aproximadamente 47% desarrollan hipoalbuminemia grave (< 25 g/L) durante el periodo de inducción a la remisión de la enfermedad ⁽³²⁾. El estado de las proteínas plasmáticas ha sido estudiado por muchos autores y especialmente la hipoalbuminemia (< 35 g/L), como factor relacionado con días de EIH, morbilidad y mortalidad ^(33,34); se asocia con desnutrición, menor tasa de RC (50% en desnutridos contra 66% bien nutridos), pérdida ponderal y deterioro de la función inmunológica ⁽³⁵⁾.

Eriksson y colaboradores estudiaron la pérdida ponderal y la hipoalbuminemia en busca de relación entre el estado nutricional y las complicaciones infecciosas en pacientes con leucemia aguda. Con respecto al peso, informaron que los cambios en el peso se correlacionaron de manera inversa con el número de días con fiebre ($r = -0.35$, $p = 0.026$); y con respecto a la albúmina encontraron una correlación inversa entre su nivel más bajo y el número de infecciones ($r = -0.33$, $p = 0.03$), así también correlación inversa entre el nivel más bajo de albúmina y número de días con fiebre ($r = -0.45$, $p = 0.002$)⁽³²⁾.

No existen mediciones del estado nutricional consideradas como el estándar de oro debido a que diversos factores ajenos a los nutricionales, pueden afectar los indicadores utilizados. A pesar de estas dificultades, diversos instrumentos han sido desarrollados con el propósito de identificar a los pacientes en riesgo y diseñar tratamientos paliativos o preventivos que logren impactar en la reducción de complicaciones. Los más utilizados comprenden la aplicación de cuestionarios estructurados o bien subjetivos que clasifican a los pacientes a partir del abordaje de diversos componentes que influyen en relación a la enfermedad de base y condiciones clínicas asociadas.

Valoración global subjetiva (VGS)

Es una herramienta útil para valorar el estado nutricional en el hospital, propuesta por Baker y colaboradores,⁽³⁶⁾ estos autores la usaron en pacientes de cirugía electiva y encontraron una buena correlación entre la categoría nutricional asignada por el observador y los indicadores como: albúmina, transferrina, linfocitos totales, porcentaje de peso habitual, porcentaje de masa

grasa e índice creatinina-talla y otros datos clínico que se detallan en el anexo I, donde aparece el cuestionario que ha sido validado.

Por otra parte Detsky y colaboradores estudiaron las complicaciones infecciosas y compararon a la VGS con mediciones objetivas (albúmina, transferrina, inmunidad celular, índice pronóstico nutricional, índice creatinina-talla y porcentaje de grasa corporal); obtuvieron una sensibilidad de 0.82 y especificidad de 0.72 con la VGS. ⁽³⁷⁾ En 1987 detallaron sus principales variables integrando datos relevantes de la historia clínica, que se obtienen a través de un interrogatorio sencillo que incluye la pérdida ponderal, síntomas gastrointestinales, ingestión dietética, capacidad funcional y estrés metabólico; además de la exploración física valora la presencia de edema, ascitis, estado de la masa muscular y grasa. No hay un esquema numérico específico para combinar las variables descritas anteriormente y dar una calificación, el observador debe analizarlas tomando en cuenta las escalas existentes para cada una y subjetivamente dar una calificación global. ⁽³⁸⁾

En 1994 estos autores modificaron la VGS al eliminar a la variable correspondiente al estrés por la enfermedad del paciente, al considerar que no tenía un impacto importante en la clasificación final y podía generar sesgos entre los observadores. ⁽³⁹⁾

La VGS consiste en un cuestionario validado para estimar el estado nutricional de los pacientes y predecir complicaciones, como EIH prolongada en pacientes con desnutrición grave ⁽⁴⁰⁾; los primeros estudios se hicieron en pacientes quirúrgicos con énfasis en la predicción de complicaciones postoperatorias, pero otras investigaciones han reportado su utilidad en pacientes no quirúrgicos. Se ha usado como referencia para evaluar otras

técnicas, es accesible, no implica costos adicionales, tiene una adecuada reproducibilidad entre observadores: índice de concordancia kappa = 0.66 ⁽⁴¹⁾, así como con otros métodos. ⁽⁴²⁻⁴⁴⁾ Por todo esto se considera que la VGS es una herramienta útil, sencilla y reproducible para identificar pacientes desnutridos, ventajas confirmadas en los últimos 20 años en estudios para predecir complicaciones.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Independientemente de la enfermedad, la desnutrición se ha relacionado con el pronóstico de los pacientes según estudios realizados en grupos heterogéneos durante la admisión hospitalaria; sin embargo, en aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer, la desnutrición contribuye a que los enfermos tengan mayor riesgo de desarrollar complicaciones.

Para evaluar el estado nutricional se usan diferentes indicadores, uno de éstos es la albúmina: utilizada ampliamente en la práctica diaria, no obstante su baja sensibilidad para detectar personas en riesgo y otras particularidades, que la hacen inapropiada como único indicador. Por otro lado, la evaluación nutricional completa no es práctica para su aplicación rutinaria en la clínica. Es por eso que la VGS se usa para conocer el estado nutricional de los pacientes y ha mostrado estar asociada con desnutrición cuando la EIH de los enfermos es mayor a 10 días. Es difícil identificar la estrategia óptima para la valoración nutricional de los pacientes, pues diversos factores ajenos a los nutricionales, alteran algunos de los parámetros que se emplean. Hasta el momento, no hay un indicador del estado nutricional aceptado para predecir complicaciones.

Con respecto a trabajos en pacientes con leucemia aguda y desnutrición, sólo son pocos y la mayoría se han hecho en niños mediante evaluaciones retrospectivas. El único estudio prospectivo en adultos con leucemia aguda, utilizó la pérdida ponderal y la tasa de RC como variable de desenlace.

Existen trabajos que revelaron que la desnutrición es un factor de riesgo para complicaciones; sin embargo, la mayoría de estos se han realizado en pacientes quirúrgicos y no existen estudios que evalúen la asociación entre desnutrición y las complicaciones posteriores a la administración de la quimioterapia en pacientes con leucemia aguda.

JUSTIFICACIÓN

La desnutrición en niños con leucemia aguda influye negativamente en el pronóstico. Pero en adultos aún no se ha precisado si repercute en sus manifestaciones clínicas.

Es por eso necesario estudiar en los adultos con leucemia aguda la desnutrición al momento del diagnóstico, y conocer el estado nutricional al finalizar el tratamiento para inducir la remisión y valorar si la desnutrición se asocia a algunas manifestaciones clínicas. Este estudio permitirá saber la frecuencia de desnutrición en pacientes al diagnóstico de la leucemia aguda y la influencia de la quimioterapia en su estado nutricional, para poder diseñar estrategias que permitan tratar la desnutrición o evitar que ésta se desarrolle en el curso de la enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Influye el estado de nutrición de los adultos con leucemia aguda en la toxicidad postquimioterapia, mortalidad temprana (MT), tiempo de recuperación de infecciones, EIH, recuperación hematológica, probabilidad y tiempo para alcanzar la RC?

HIPÓTESIS NULA

En pacientes con leucemia aguda en tratamiento para inducir la remisión de su enfermedad, el desenlace en las manifestaciones clínicas es independiente del estado nutricional.

OBJETIVOS

General:

- Estudiar la frecuencia de desnutrición en enfermos con leucemia aguda durante la quimioterapia de inducción a la remisión de la enfermedad y las complicaciones asociadas, riesgo de infección o muerte.

Específicos:

- Evaluar el estado nutricional de los pacientes con leucemia aguda con diversos indicadores que incluyen a la VGS, albúmina sérica, índice de riesgo nutricional (IRN) y mediciones antropométricas al momento del diagnóstico y al mes subsecuente (día 0 y 30).
- Comparar el estado nutricional de los enfermos al diagnóstico y un mes después de haber iniciado la quimioterapia de inducción a la remisión.
- Valorar durante los primeros dos meses a partir del diagnóstico:
 - la toxicidad postquimioterapia
 - la remisión completa
 - el tiempo necesario para alcanzar remisión completa
 - la mortalidad temprana
 - la estancia intrahospitalaria
 - los requerimientos de fármacos (factor estimulante de colonias, antibióticos, antifúngicos, analgésicos, antipiréticos, aminas)
- Investigar si existe asociación entre el estado nutricional y la toxicidad postquimioterapia, MT, tiempo de recuperación de infecciones, días de EIH y para alcanzar la RC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de la investigación: Se trata de un estudio observacional, descriptivo y longitudinal.

Descripción de la población estudiada: La muestra estuvo integrada por pacientes que ingresaron al servicio de Hematología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) y que cumplían con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión: diagnóstico de leucemia aguda de *novo* (linfoblástica, mieloide e híbrida) ⁽⁴⁵⁾, aceptar participar en el estudio y firmar el consentimiento previa información acerca de su participación (anexo V).

Criterios de exclusión: pacientes que no fueran candidatos a recibir tratamiento de inducción a la remisión, que tuvieran diagnóstico de leucemias secundarias o leucemia mieloide aguda promielocítica.

Criterios de eliminación: cuando el paciente retiraba el consentimiento firmado bajo información previa, si no continuaba su tratamiento en el INCMNSZ o por fallecimiento.

Variables

Independientes: estado nutricio

- Valoración global subjetiva
- Concentración de albúmina sérica
- Índice de riesgo nutricio
- Antropometría: estatura, peso, índice de masa corporal (IMC), panículos adiposos, masa muscular, masa grasa.

Variables dependientes:

- Toxicidad postquimioterapia
- Remisión completa
- Tiempo transcurrido para alcanzar la remisión completa
- Mortalidad temprana
- Estancia intrahospitalaria
- Requerimientos farmacológicos (factor estimulante de colonias, analgésicos, antipiréticos, antibióticos, antifúngicos, etc)

Descripción de la maniobra

Una vez que el paciente aceptó participar en el estudio, se realizó la evaluación del estado nutricional al tiempo 0 y a los 30 días, que corresponden al momento del diagnóstico y un mes posterior a través de: VGS, IRN, antropometría y determinación de albúmina sérica.

Durante el tiempo que el paciente permaneció hospitalizado se registraron los datos de las variables de interés (MT, toxicidad, EIH, requerimiento de fármacos, RC, etc). Cuando los pacientes eran egresados se les dio seguimiento a través de la clínica de leucemia aguda que está integrada por un equipo multidisciplinario (médico especialista en hematología, dolor y cuidados paliativos, estomatología, psiquiatría, trabajadora social y enfermera) para el manejo integral de los pacientes y mejorar el seguimiento ambulatorio durante las etapas de mielosupresión post-quimioterapia. La clínica otorga vigilancia ambulatoria estrecha, con lo que se atiende de manera oportuna, las complicaciones relacionadas con el tratamiento. Los pacientes acuden a examen clínico y de laboratorio 3 veces por semana mientras se

encuentran en mielosupresión, así como apoyo transfusional, tratamiento de infecciones, y manejo de la sintomatología asociada (dolor, náusea, vómito, diarrea, mucositis).

Evaluación del estado nutricio (Anexo I)

a) Valoración global subjetiva ^(38,39)

Se buscan los siguientes datos de la historia clínica y la exploración física:

- ***Pérdida de peso:*** kilogramos perdidos durante los seis meses previos. La pérdida ponderal menor de 5% del peso habitual es poco significativa, entre el 5-9% se considera potencialmente significativa y si la pérdida de peso es de 10% o más en los últimos 6 meses o del 5% en las últimas dos semanas es definitivamente significativa.
- ***Cambios en el patrón dietético:*** se determina si la ingestión dietética es la habitual de acuerdo a lo que acostumbra el paciente. Se registra como subóptima si consume menos del 70% de las calorías que requiere.
- ***Síntomas gastrointestinales:*** están presentes si han persistido por más de dos semanas e incluyen anorexia, náusea, vómito o diarrea. Si han sido intermitentes o por un período menor a las dos semanas no son significativos.
- ***Nivel de energía o capacidad funcional:*** se califica la capacidad funcional del enfermo desde la capacidad total en la cual el sujeto realiza todas sus labores habituales (del hogar, trabajo, escuela, ejercicio, etc) hasta el confinamiento a la cama, por lo que no puede deambular ni realizar ninguna actividad acostumbrada.

- **Exploración física:** búsqueda de agotamiento de la grasa subcutánea a nivel del tríceps, desgaste muscular al evaluar el tono y volumen del deltoides, y la presencia de edema o ascitis, en cuyo caso el peso deberá ser ajustado por presentar retención hídrica importante. Los datos físicos se registran como normales (0), leves (1) o graves (3).

Con base en los datos del interrogatorio y la exploración física, los pacientes se clasifican en una de las tres categorías siguientes:

Categoría A: No existen signos físicos de desnutrición ni pérdida de peso o es menor de 5% en los últimos seis meses.

Categoría B: El paciente ha perdido entre 5-9% de su peso en los últimos seis meses, presenta datos leves de desnutrición como pérdida de la grasa subcutánea y es deficiente la ingestión dietaria.

Categoría C: Los pacientes entran en esta categoría si presentan pérdida ponderal de 10% o más en los últimos 6 meses, si está pérdida persiste en las últimas 2 semanas o existe pérdida de 5% del peso en el último mes y/o presentan signos físicos de desnutrición como desgaste muscular o pérdida grave de la grasa subcutánea. Suelen tener positivos otros datos de la historia clínica.

b) Albúmina sérica⁽⁴³⁾

Se considera normal si la albúmina sérica es ≥ 3.5 g/dL, desnutrición leve si es de 3.0-3.4 g/dL, desnutrición moderada si es de 2.5-2.9 g/dL y grave < 2.5 g/dL.

c) Índice de riesgo nutricio (IRN)⁽⁴⁴⁾

El IRN es una ecuación que requiere la albúmina sérica y la pérdida ponderal en los últimos seis meses:

$IRN = (1.519 \times \text{albúmina sérica [g/L]} + 0.417 \times (\text{peso actual} / \text{peso habitual} \times 100))$.

De acuerdo al valor obtenido el sujeto presenta:

IRN > 100: estado nutricio adecuado.

IRN 97.5-100: desnutrición leve.

IRN 83.5-97.5: desnutrición moderada.

IRN <83.5: desnutrición grave.

d) Evaluación de la composición corporal por antropometría

Las mediciones lineales y panículos adiposos de varios segmentos corporales, así como el procesamiento de los datos se realizó con las fórmulas elaboradas por Durnin-Womersly⁽⁴⁶⁾ y Heymsfield⁽⁴⁷⁾ que permiten estimar la composición corporal de los sujetos. Se determinó peso (Kilogramos = Kg) y estatura o talla (metros= m) (báscula y estadímetro marca Detecto Medic Scales Inc. Brooklin NY, USA), índice de masa corporal (IMC= peso (Kg) / talla² (m)), circunferencia media del brazo en (centímetros = cm) (CMB) (cinta métrica flexible marca Metromex, México) y panículo adiposo (milímetros = mm) (bicipital, tricipital, subescapular y suprailiaco medidos con plicómetro de Lange, Cambridge Scientific Industries, Cambridge, Maryland).

Según el IMC calculado los pacientes se clasificaron como:

Desnutridos <20 kg/m²

Normales 20-24.9 kg/m²

Sobrepeso 25-29.9 kg/m²

Obesidad >30 kg/m²

Eventos (anexos II-IV)

a) Remisión completa: se documentó como variable dicotómica (sí/no). El paciente alcanzó la RC si cumplía los siguientes criterios: < 5% de blastos en médula ósea, hemoglobina >10 g/dl, neutrófilos totales > 1500 cel /mm³ y plaquetas > 100 x 10⁶/L⁽⁴³⁾). Se registró el tiempo que fue necesario para alcanzar la RC (días).

b) Mortalidad temprana: muerte ocurrida en el primer mes posterior al diagnóstico. Se registró como variable dicotómica (sí/no).

c) Estancia intrahospitalaria: tiempo que permaneció el paciente hospitalizado durante los 60 días de seguimiento (días).

d) Requerimiento de fármacos: se registraron los requerimientos de factor estimulante de colonias, antibióticos, antifúngicos, analgésicos, antipiréticos y aminos durante el seguimiento, expresados en días.

e) Toxicidad postquimioterapia: se identificó la toxicidad máxima presentada de acuerdo a la clasificación de toxicidad de la National Cancer Institute / Organización Mundial de la Salud ^(49, 50) (anexo II), que toma en cuenta la gravedad en escala ordinal del 0-4. Se determina la presencia de náusea, vómito, diarrea, constipación, anorexia o hiporexia, dolor, fiebre, escalofríos, disnea, edema, alopecia, síntomas en piel, hemorragia, agitación, somnolencia, confusión, ansiedad, depresión, alteraciones en la movilidad y fuerza. Se analizaron exámenes de laboratorio como biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático y electrolitos séricos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, las frecuencias son expresadas en términos de

proporción y anotadas entre paréntesis. Para comparar los grupos de variables categóricas se usaron como pruebas de hipótesis la ji cuadrada (X^2) y la de la probabilidad exacta de Fisher; se aplicó t de Student o la U de Mann-Whitney para datos cuantitativos. Para comparar las variables cuantitativas continuas en muestras relacionadas, se empleó la prueba t si la distribución era normal o prueba de rangos de Wilcoxon, si la distribución no era normal.

El nivel de significancia se consideró en < 0.05 (dos colas). Se usó el paquete estadístico SPSS versión 12.0. Los datos se presentan en medidas de resumen: medianas, proporciones, y medidas de dispersión.

Se empleó una muestra de conveniencia en pacientes que cumplieron los criterios de inclusión a lo largo de 18 meses.

ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO

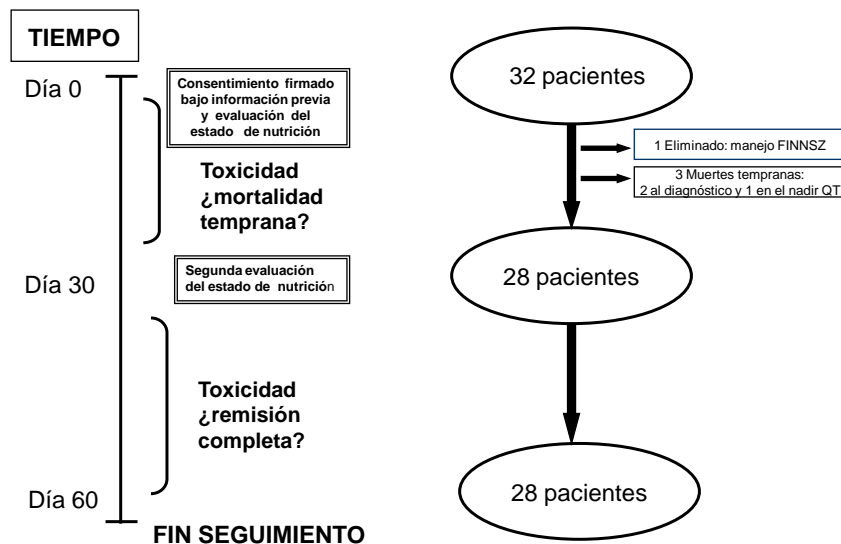
El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Institucional de Investigación Biomédica en humanos (CIBH) del INCMNSZ. Todos los pacientes incluidos en el estudio firmaron el consentimiento bajo información previa, que al igual que el protocolo siguió los lineamientos de protección a pacientes que participan en estudios de investigación de acuerdo con la Ley General de Salud de la República Mexicana y la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

De los 32 pacientes incluidos, se eliminó 1 paciente masculino con LMA por haber seguido su tratamiento en el estado de Zacatecas y 3 fallecieron tempranamente. La mediana de edad fue de 31 años (15-62); 17 (0.55) hombres y 14 (0.45) mujeres. El tipo de leucemia aguda fue en 17 (0.55) pacientes del tipo mieloide, en 11(0.35) de tipo linfoide y en 3 híbrida (0.1).

Veintinueve enfermos recibieron quimioterapia y los esquemas usados fueron, en 15 (0.52), 7+3; en nueve (0.31), HCVAD; en cuatro (0.14), protocolo 0195 y en uno (0.03), quimioterapia para B madura. Dos no recibieron tratamiento: murieron en las primeras 48 horas del diagnóstico. Gráfico 1.

Gráfico 1. Secuencia de los procedimientos de estudio



Estado nutricional.

a) Valoración global subjetiva: los pacientes evaluados al diagnóstico se clasificaron en la categoría “A” (sin desnutrición) a 12 (0.39), “B” (desnutrición leve) a 10 (0.32) y a 9 (0.29) en “C” (desnutrición grave). En la segunda evaluación en el día 30, se estudiaron 28 pacientes: se clasificaron como “A” a 2 (0.07), “B” a 12 (0.43) y “C” a 14 (0.50). Por lo anterior, la prevalencia de desnutrición de acuerdo a la VGS (B y C) fue de 0.59 al diagnóstico e incremento a 0.90 en el día 30 ($p < 0.05$). De los 28 pacientes que tuvieron las dos mediciones: 3 (0.11) presentaron mejoría, 9 (0.32) permanecieron sin cambios y 16 (0.57) tuvieron deterioro. En la tabla 1 podemos observar los cambios en las variables a través de este indicador.

Tabla 1. Cambios observados en las variables evaluadas en la valoración global subjetiva

Categoría de la VGS evaluada	n=31	n=28
Pérdida ponderal		
- <5%	9 (0.29)	7 (0.25)
- 5 - 9.9%	0	4 (0.14)
- >10%	22 (0.71)	17 (0.61)
Cambios en la ingestión dietaria y gravedad		
-Sin cambios	15 (0.49)	2 (0.07)
-Sólida subóptima	14 (0.45)	15 (0.54)
-Líquidos hipocalóricos	2 (0.06)	2 (0.07)
-Ayuno	0	9 (0.32)
Síntomas gastrointestinales		
-Ninguno	20 (0.65)	18 (0.64)
-Con síntomas	11 (0.35)	10 (0.36)
-Anorexia	10 (0.32)	7 (0.25)
-Náusea	6 (0.19)	7 (0.25)
-Vómito	2 (0.07)	2 (0.07)
-Diarrea	3 (0.10)	3 (0.10)
Capacidad funcional		
-Normal	16 (0.52)	14 (0.50)
Masa grasa		
-Sin pérdida	19 (0.61)	8 (0.29)
-Pérdida leve	9 (0.29)	8 (0.29)
-Pérdida moderada	3 (0.10)	10 (0.35)
-Pérdida grave	0	2 (0.07)
Masa muscular		
-Sin pérdida	17 (0.55)	5 (0.18)
-Pérdida leve	8 (0.26)	8 (0.28)
-Pérdida moderada	5 (0.16)	12 (0.43)
-Pérdida grave	1 (0.03)	3 (0.11)
Presencia de edema	4 (0.13)	4 (0.14)
Presencia de ascitis	1 (0.03)	1 (0.03)

b) Albúmina sérica: la mediana al diagnóstico fue de 3.18 g/dL (1.98-4.18) y al día treinta de 3.20 g/dL (1.54-4.47). Según este parámetro se clasificaron a los

pacientes en: sin desnutrición a 11 (0.35) vs 10 (0.36) y con desnutrición a 20 (0.65) vs 18 (0.64) al diagnóstico y un mes después respectivamente. De esta última categoría con desnutrición leve a 9 (0.29) vs 6 pacientes (0.21); moderada 4 (0.13) vs 4 pacientes (0.14); y grave a 7 (0.23) vs 8 pacientes (0.29). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambas mediciones.

c)Índice de riesgo nutricional: este indicador se calculó en los 31 pacientes, en el momento del diagnóstico. La mediana fue de 88.3 (61.8-105.4) y en el día treinta en 26 pacientes (en 2 de ellos no se obtuvo el peso) la mediana fue de 86.8 (62.2-107.6). Se identificaron sin desnutrición a 3 (0.10) vs 1 (0.04) y con desnutrición a 28 (0.90) vs 25 (0.96) al diagnóstico y al día 30 respectivamente; de los cuales presentaban desnutrición leve 2 (0.06) vs 1 (0.04) al diagnóstico y un mes después; desnutrición moderada 16 (0.52) vs 14 (0.54) y desnutrición grave a 10 (0.32) vs 10 (0.38). Al comparar las determinaciones de cada paciente en los dos momentos no se encontró diferencia estadística.

d)Antropometría: las mediciones somáticas iniciales se obtuvieron en todos los pacientes, pero en la segunda ocasión solamente a 26 (dos estaban en la unidad de cuidados intensivos y no se pesaron por tener anasarca). Tabla 2.

Tabla 2. Indicadores del estado de nutrición de los enfermos al diagnóstico y al día 30 del tratamiento

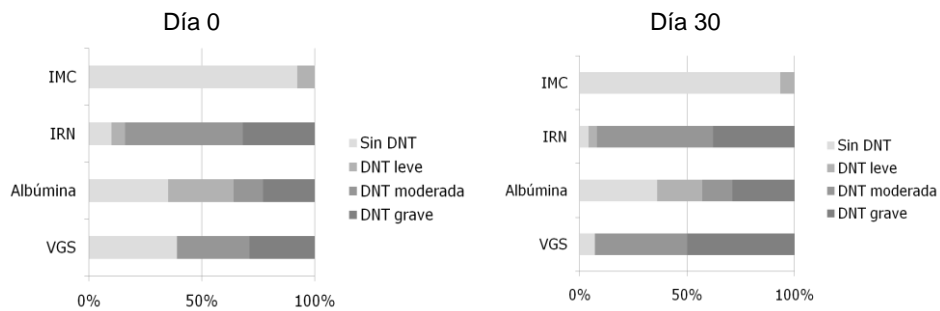
	Día 0 n=31 (mediana, mínimo-máximo)	Día 30 n=26 (mediana, mínimo-máximo)	p
Peso (kg)	65 (49-107)	63.5 (44-93)	<0.001
Talla (m)	1.64 (1.4-1.78)	1.63 (1.4-1.78)	NS
Índice de masa corporal (kg/m ²)	25 (18.3-37)	23.6 (18.9-36.3)	<0.001
Circunferencia medio braquial (cm)	30.5 (24-41)	28.5 (22-38)	<0.001
Panículo adiposo tricípital (mm)	16 (7-42)	14 (5-39)	<0.001
Panículo adiposo bicípital (mm)	10 (5-31)	6 (3-26)	<0.005
Área muscular braquial (cm ²)	40.1 (22.7-55)	35 (18.1-59.7)	<0.005
Masa grasa (%)	26.4 (13-46)	23.3 (13.9-44.9)	<0.001
Albúmina sérica (g/dL)	3.18 (1.98-4.18)	3.2 (1.54-4.47)	NS
Índice de Riesgo Nutricio	88.3 (61.8-105.4)	86.8 (62.2-107.6)	NS
Porcentaje de peso habitual	93 (70.2-107)	87.4 (70.5-104)	<0.001

Rangos señalados de Wilcoxon

En el día 0 y 30 respectivamente la mediana del porcentaje del peso habitual fue de 93 (70.2-107) y 87.4 (70.5-104) ($p<0.001$). El peso corporal de 65 kg (49-107) vs 63.5 kg (44-93) ($p<0.001$), la talla fue de 1.64 m y 1.63 m respectivamente (1.4-1.78); el IMC de 25 kg/m² (18.3-37) vs 23.64 kg/m² (18.9-36.3) ($p<0.001$); el panículo adiposo tricípital de 16 mm (7-42) vs 14 mm (5-39) ($p<0.001$); el panículo adiposo bicípital de 10 mm (5-31) vs 6 mm (3-26) ($p<0.005$); área muscular braquial 40.1 cm² (22.7-50) vs 35 cm² (18.1-59.7) ($p<0.005$), porcentaje de masa grasa 26.4 (13-46) vs 23.3 (13.9-44.9) ($p<0.001$).

Según el IMC al diagnóstico (n=31) y a los 30 días (n=26) se clasificaron a los pacientes: con desnutrición a 1(0.06) vs 2 (0.07) respectivamente y por lo tanto sin desnutrición a 30 (0.94) vs 24 (0.93). Tenían IMC normal 13 (0.42) vs 12 (0.46), sobrepeso 9 (0.29) vs 9 (0.35) y obesidad 7 (0.23) vs 3 (0.12). Gráficas 2 y 3.

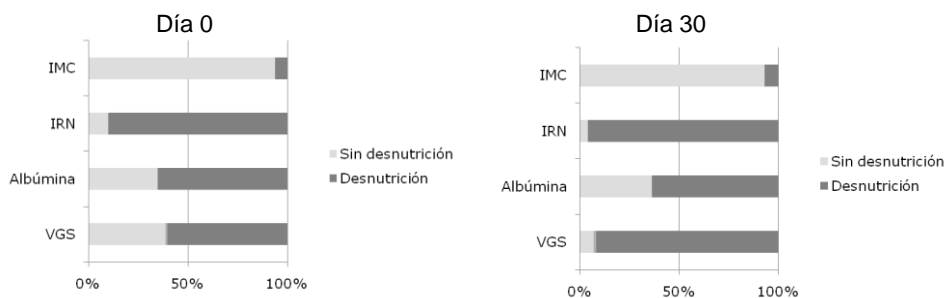
Gráfica 2.
Comparación del estado nutricional al diagnóstico y día 30



IMC: Índice de masa corporal, IRN: Índice de riesgo nutricional, VGS: valoración global subjetiva, DNT: desnutrición.

Esta gráfica compara el estado nutricional de los enfermos con los diferentes indicadores empleados en las dos evaluaciones. Se aprecia el notable incremento en la frecuencia y en la gravedad de la desnutrición evaluada con el IRN y la VGS.

Gráfica 3.
Frecuencia de desnutrición al diagnóstico y día 30



IMC: Índice de masa corporal, IRN: Índice de riesgo nutricional, VGS: valoración global subjetiva, DNT: desnutrición.

La gráfica resume el estado nutricional de los pacientes al ser evaluado con los diferentes indicadores, clasificando el estado nutricional en desnutrición y sin desnutrición.

Parámetros clínicos

a) Remisión completa: 22 (0.71) pacientes alcanzaron la RC y requirieron de 40 días (21-82). De los cuales 8 estaban bien nutridos y 14 desnutridos según

la VGS, requiriendo respectivamente 54 (21-73) y 36 días (21-82) para alcanzarla. Ninguna de las variables estudiadas se relacionó con la probabilidad de entrar en RC.

b) Mortalidad temprana: murieron tres pacientes, uno estaba bien nutrido y dos desnutridos de acuerdo a la VGS. Los tres tenían diagnóstico de LMA, dos murieron antes de recibir la primera quimioterapia y uno en el nadir de esta, la tasa de MT debida a aplasia postquimioterapia de la cohorte fue de 0.10.

c) Estancia intrahospitalaria: los pacientes permanecieron hospitalizados 31 días (7-60). Sin encontrar diferencias entre los pacientes bien nutridos y desnutridos según la VGS: 31.5 (11-60) vs 32 días (7-60).

d) Requerimiento de fármacos: 7 (0.16) pacientes recibieron aminas, mediana 5 días (1-7); 13 (0.42) benzodiazepinas, mediana 11 días (2-34); 21 (0.58) paracetamol, mediana 10 días (3-48); 19 (0.61) alopurinol, mediana 9 días (3-39); 7 (0.55) factor estimulante de colonias, mediana 7 días (2-21); 14 (0.39) antifúngicos, mediana 13 días (4-29) y 31 (0.97) antibióticos, mediana 22 días (2-53). No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes de acuerdo a su estado nutricional por VGS.

e) Toxicidad: los 29 pacientes que recibieron QT presentaron la toxicidad máxima, es decir grado 4 por toxicidad hematológica.

En la tabla 3 se muestra la comparación entre algunas variables estudiadas entre los pacientes bien nutridos y desnutridos según la VGS al momento del diagnóstico.

Tabla 3. Comparación entre pacientes bien nutridos y desnutridos al diagnóstico

	Bien nutrido n=12 promedio (DE)	Desnutrido n=19 promedio (DE)	p
Edad (años)	33.7 (15.2)	35.3 (14.9)	NS
Peso al diagnóstico (kg)	78.7 (15.6)	62 (9.9)	<0.005
Porcentaje peso habitual	98.7 (5.2)	87.8 (8.2)	<0.001
Índice de masa corporal (kg/m ²)	29.1 (4.7)	24.0 (3.9)	<0.005
Circunferencia medio braquial (cm)	33.0 (4.3)	28.6 (3.9)	<0.05
Panículo adiposo tricipital (mm)	23 (10)	15 (5)	<0.05
Masa grasa (kg)	23.9 (8.1)	16.5 (6.1)	<0.01
Albúmina (g/dL)	3.6 (0.3)	2.8 (0.6)	<0.001
Índice de riesgo nutricio al diagnóstico	96.6 (5.6)	80 (9.8)	<0.001
Peso día 30 (kg)	72.1 (14.8)	60.5 (8.4)	<0.05
Índice de masa corporal día 30 (kg/m ²)	26.8 (4.8)	22.7 (3.0)	<0.05

U de Mann-Whitney

DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró una tasa elevada de desnutrición en los pacientes con leucemia aguda, la cual es mayor a la reportada en estudios previos que consideran en la mayoría de los casos a la albúmina como principal indicador del estado nutricional. Existe aumento considerable en la frecuencia de desnutrición durante el primer mes por el incremento en el catabolismo y los efectos adversos del tratamiento empleado, que condiciona una menor ingestión de nutrientes con deterioro significativo de la mayoría de las variables antropométricas. El peso corporal y el IMC son los más utilizados, pero no siempre es posible conocer el porcentaje de ese peso que corresponde a la pérdida o ganancia de masa magra o grasa, como es el caso del incremento del agua corporal generado por edema, ascitis o anasarca, que puede confundirse con recuperación del estado nutricional; por el contrario, según la clasificación del IMC es difícil detectar como desnutridos a los pacientes, ya que se necesitan cambios muy drásticos en el peso corporal en individuos con obesidad, sobrepeso o peso normal, quienes a pesar de presentar pérdida ponderal >20% pueden continuar dentro de estas categorías. Además, puede ser complejo pesar y medir a los enfermos que se encuentran en estado crítico o con incapacidad para la deambulación.

La albúmina es el parámetro bioquímico más utilizado por ser accesible en los estudios retrospectivos, ya que generalmente se registra en el expediente clínico. Sin embargo, hay controversia respecto a su papel ya que sus niveles se ven afectados en la redistribución de líquido corporal, insuficiencia hepática o renal y situaciones de estrés metabólico como procesos infecciosos o inflamatorios, cuando ocurre repriorización de proteínas

a nivel hepático, con incremento en la síntesis de proteínas de fase aguda y debido a que su vida media es larga podría no reflejar cambios rápidos en el estado nutricional.

Durante este estudio no encontramos cambios significativos en la albúmina, lo que diverge con lo publicado en relación al valor de la albúmina como indicador pronóstico en el comportamiento clínico del paciente desnutrido y su expectativa de respuesta adecuada a la quimioterapia, EIH, probabilidad de remisión de la enfermedad y complicaciones asociadas a tratamiento; aunque resulta una limitación el que sólo se hayan realizado 2 mediciones durante el seguimiento y que la mayoría de trabajos previos se hayan realizado en niños.

La explicación a la mayor frecuencia y el notable incremento de desnutrición entre las dos mediciones hechas con el IRN y la VGS, se debe a que ambas consideran al porcentaje de pérdida de peso como una de sus principales variables, y refleja de forma indirecta los efectos en la ingestión nutricional, los síntomas gastrointestinales, la pérdida de masa grasa y muscular. Sin embargo, el IRN requiere de conocer el valor de la albúmina sérica y si el dato se desconoce, se vuelve un parámetro impráctico.

La evaluación del estado nutricional al inicio y durante la evolución de la enfermedad, está indicado en pacientes con riesgo alto de presentar deficiencias nutricionales, como es el caso de los pacientes con leucemia aguda. La evaluación puede realizarse rápidamente por el personal de salud y debe acompañarse, cuando este indicado, de una intervención nutricional apropiada y seguimiento para asegurar el tratamiento óptimo.

Se ha demostrado que la identificación de problemas nutricionales y el tratamiento de síntomas relacionados con la nutrición estabilizan o revierten la pérdida de peso en 50% a 88% de los pacientes oncológicos ⁽⁴⁶⁾. Las tasas de desnutrición encontradas justifican una intervención terapéutica desde el punto de vista nutricional, ya que el apoyo nutricional oportuno tiene como objetivos: evitar o revertir las deficiencias nutrimentales, conservar la masa magra, ayudar a los pacientes a tolerar el tratamiento, reducir las complicaciones nutricionales generadas por efectos adversos del tratamiento, proteger la función inmune y mejorar la calidad de vida.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra el tiempo de seguimiento, ya que al extenderlo es probable que se tenga una visión más amplia de los factores nutricionales y su asociación con la enfermedad y/o sus complicaciones. Lo anterior se puede lograr en buena medida contando con una consulta nutricional especializada incluida en el Departamento de Hematología o bien programando un tiempo de consulta externa de nutrición clínica destinado a la evaluación y seguimiento a largo plazo de los enfermos onco-hematológicos, lo anterior en virtud de que actualmente este campo de acción se encuentra en ciernes, con muy pocos estudios conducidos en adultos.

Otra medida es, como ya se inició en el INCMNSZ la estructuración de una "Clínica de leucemias" entidad destinada a conjuntar a varias disciplinas incluyendo a la nutrición clínica para una atención integral de los enfermos hematológicos brindándoles asesoría e intervención oportuna en los ámbitos que no atañen a su manejo hematológico únicamente, si no al comprendido con el estado nutricional, su corrección y mejoría para abatir en la medida de lo

posible los efectos deletéreos de la desnutrición, evitar el desarrollo de la misma en el curso de la enfermedad, propiciar prácticas dietéticas favorables , teniendo en cuenta la problemática que implican estos padecimientos a nivel desde el sentido del gusto hasta la viabilidad digestiva por los niveles de afección de la propia enfermedad y las consecuencias de su tratamiento (radioterapia y quimioterapia).

Generar programas de educación continua para los pacientes y sus familias en cuanto a orientación alimentaria que propicien una dieta correcta, fácil de llevar en casa, accesible económicamente, que atienda las condiciones socio-económicas de estos pacientes, y por encima de todo que sea entendible a través de exposiciones orales con apoyo audio-visual, trípticos y manuales ilustrados que ofrezcan respuestas ágiles y de contenido científico entendible para este grupo de enfermos y sus familiares propiciando de este modo una cultura de la salud alimenticia, sobre la base de que nuestros enfermos en su mayoría están desnutridos, desinformados y con escasa aproximación a información útil y veraz.

Durante el desarrollo del presente, se pudo corroborar de primera mano, que existe una serie de prejuicios alimenticios, así como de consejas acerca de lo que un enfermo hematológico puede o no ingerir, lo que propicia mayor deterioro del estado nutricional, siendo paradójico que un sector del personal de salud incluso recomienda ciertas prácticas restrictivas alimenticias, y es un hecho que dado el desbalance proteico de estos enfermos no son candidatos a dietas de reducción o limitaciones de algún grupo de alimentos, al contrario la información adecuada permite proporcionar los elementos que frenen este

catabolismo, mejoren la apetencia y se ajusten a la realidad alimentaria de cada enfermo y su familia.

CONCLUSIONES

Existe alta prevalencia de desnutrición al momento del diagnóstico de leucemia aguda y se incrementa considerablemente durante el tratamiento con quimioterapia. Es necesario identificar la desnutrición como una complicación frecuente de la enfermedad, a través de herramientas sencillas que permitan brindar apoyo nutricional oportuno a los pacientes que lo requieran.

La VGS es un indicador basado en parámetros clínicos que sólo requiere un entrenamiento básico, no implica costos adicionales, ni requiere mediciones antropométricas.

El estado de nutrición no se relaciona con la probabilidad de entrar en RC, el tiempo en alcanzarla, MT y toxicidad de la quimioterapia.

Las tasas de desnutrición encontradas justifican una intervención terapéutica desde el punto de vista nutricional.

REFERENCIAS

- 1.-Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr* 2003; 22 (3):235-9.
- 2.-Naber T, Schermer T, De Bree A, Nusteling K, Eggink L, Kruijmel JW, et al. Prevalence of malnutrition in nonsurgical hospitalized patients and its association with disease complications. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:1232-9.
- 3.-Lipman T. Clinical trials of nutritional support in cancer. Nutrition and cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5(1): 91-102.
- 4.-Micozzi A, Cartoni C, Monaco M, Martino P, Zittoun R, Mandelli F. High incidence of infectious gastrointestinal complications observed in patients with acute myeloid leukemia receiving intensive chemotherapy for first induction of remission. *Support Care Cancer* 1996; 4(4): 294-7.
- 5.- Bow EJ, Loewen R, Cheang MS, Shore TB, Rubinger M, Schacter B. Cytotoxic therapy induced D-xylose malabsorption and invasive infection during remission-induction therapy for acute myeloid leukemia in adults. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2254- 61.
- 6.-Lerebours E, Tilly H, Rimbert A, Delarue J, Piguat H, Colin R. Change in energy and protein status during chemotherapy in patients with acute leukemia. *Cancer* 1988; 61 (12); 2412- 7.
- 7.-Pichard C, Kyle U. Body composition measurements during wasting diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998; 1: 357-61.
- 8.-Costelli P, Baccino F. Cancer cachexia: from experimental models to patient management *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998; 1:245-51.

- 9.-Halton J, Nazir D, McQueen R, Barr R. Blood lipid profiles in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1998; 83: 379-84.
- 10.-Hoelzer D, Gökbuget N, Ottmann O, Pui C, Relling MV, Appelbaum FR, et al. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2002; 1: 162-92.
- 11.-Stone R, O'Donnell M, Sekeres M. Acute myeloid leukemia. *Hematology* 2004; 1: 98-117.
- 12.- Matutes E, Morilla R, Farahat N, Carbonell F, Swansbury J, Dyer M, Catovsky D. Definition of acute biphenotypic leukemia. *Haematologica* 1997; 82: 64-6.
- 13.-Lange BJ, Gerbing RB, Feusner J, Skolnik J, Sacks N, Smith FO, et al. Mortality in overweight and underweight children with acute myeloid leukemia. *JAMA* 2005; 93 (2): 203-11.
- 14.-Delbouque-Boussard L, Gottrand F, Ategbo S, Nelken B, Mazingue F, Vic P, et al. Nutritional status of children with acute lymphoblastic leukemia: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 95-100.
- 15.-Yu L, Kuvibidila S, Ducos R, Warriar R. Nutritional status of children with leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1994; 22 (2): 73-7.
- 16.-González A, Cortina L, González P, González C, García T, De Svarch EG. Longitudinal assessment of nutritional status in children treated for acute lymphoblastic leukemia in Cuba. *Eur J Cancer* 2004; 40 (7):1031-4.
- 17.-Uderzo C, Rovelli A, Bonomi M, Berzaghi A, Strada S, Baldozzi A, et al. Nutritional status in untreated children with acute leukemia as compared with children without malignancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 3(1): 34-7.
- 18.-Mejía-Arangure JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernaldez-Ríos R, Rodríguez-Zepeda M, Espinoza-Hernández L, Martínez-García M. Nutrition state

alterations in children with ALL during induction and consolidation of chemotherapy. *Arch Med Res* 1997; 28: 273-9.

19.-Scheid C, Hermann K, Kremer G, Holsing A, Heck G, Fuchs M, et al. Randomized, double-blind, controlled study of glycyl-glutamine-dipeptide in the parenteral nutrition of patients with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy. *Nutrition* 2004; 20 (3):249-54.

20.-Balducci L, Ardí C. Cancer and nutrition: a critical interaction. A review. *Am J Hematol* 1985; 18:91-103.

21.- Lobato-Mendizabal E, Ruíz-Argüelles GJ. Leucemia y desnutrición II. La magnitud de la quimioterapia de mantenimiento como factor pronóstico de la supervivencia de pacientes con leucemia aguda linfoblástica de riesgo habitual. *Rev Invest Clin Mex* 1990; 42: 81-7.

22.-Halton J, Scissons- Fisher C. Impact of nutritional status on morbidity and dose intensity of chemotherapy during consolidation therapy in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21(4): 317.

23.-Lobato-Mendizabal E, Ruíz-Argüelles GJ, Marin A. Leukemia and nutrition: I: Malnutrition is an adverse prognostic factor in the outcome of treatment of patients with standard risk acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 1989; 13 (10): 899-906.

24.-Lobato-Mendizabal E, Ruíz-Argüelles GJ. Leukemia and malnutrition. III. Effect of chemotherapeutic treatment on the nutritional state and its repercussion on the therapeutic response of patients with acute lymphoblastic leukemia. *Sangre* 1990; 35(3): 189-95.

25.-Lobato-Mendizabal E, López-Martínez B, Ruíz-Argüelles GJ. A critical review of the prognostic value of the nutritional status at diagnosis in the

outcome of therapy of children with acute lymphoblastic leukemia. *Rev Invest Clin* 2003; 55(1): 31-5.

26.-Giner M, Laviano A, Meguid M, Gleason J. In 1995 a correlation between malnutrition and poor outcome in critically ill patients still exists. *Nutrition* 1996; 12: 23-9.

27.-Chima CS, Barco K, Dewitt ML, Maeda M, Teran JC, Mullen KD. Relationship of nutritional status to length of stay, hospital costs and discharge status of patients hospitalized in the medicine service. *J Am Diet Assoc* 1997; 97:975-8.

28.-Ollenschlager G, Thomas W, Konkol K, Diehl V, Roth E. Nutritional behaviour and quality of life during oncological polychemotherapy: results of a prospective study on the efficacy of oral nutrition therapy in patients with acute leukemia. *Eur J Clin Inves.* 1992; 22 (8): 546-53.

29.-DeWys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980; 69: 491-7.

30.-Cederholm T, Eriksson K, Palmblad J. Nutrition and acute leukemia in adults: relation to remission rate and survival. *Haematologia* 2002; 32 (4): 405-17.

31.-Ibarra-Colado JE, Verduzco-Rodríguez L. Malnutrition, maintenance dose intensity and event free survival in children with acute lymphoblastic leukemia. *Rev Oncol* 2002; 4(6):308-12.

32.-Eriksson KM, Cederholm T, Palmblad JE. Nutrition and acute leukemia in adults. Relation between nutritional status and infectious complications during remission induction. *Cancer* 1998; 82: 1071-7.

- 33.-Viganó A, Bruera E, Jhangri GS, Newman SC, Fields AL, Suarez-Almazar M. Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. *Arch Intern Med* 2000; 160: 861-8.
- 34.-Shelley XG, Giralt SA, Mendoza TR, Engstrom MC, Johnson BA, Peterson N, et al. Clinical factors associated with cancer related fatigue in patients being treated for leukemia and non Hodgking's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1319-28.
- 35.-Keating MJ, Smith TL, Gehan EA, McCredie KB, Bodey GP, Freireich EJ. A prognostic factor analysis for use in development of predictive models for response in adult acute leukemia. *Cancer* 1982; 50: 457-65.
- 36.-Baker JP, Detsky AS, Wesson DE, Wolman SL, Stewart S, Whitewell J, et al. A comparison of clinical judgment and objective measurements. *N Engl J Med* 1982; 306: 969- 72.
- 37.-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. *J Parenter Enteral Nutr* 1984; 8: 153-9.
- 38.-Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 8-13.
- 39.-Detsky AS, Smalley PS, Chang J. Is this patient malnourished? *JAMA* 1994; 271(1): 54-8.
- 40.-Hirsch S, De Obaldia N, Petermann M, Rojo P, Barrientos C, Iturriaga H, et al. Subjective Global Assessment of Nutritional Status: Further Validation. *Nutrition* 1991; 7 (1): 35-8.

- 41.-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: 613-8.
- 42.-Sungurtekin H, Sungurtekin U, Hanci V, Erdem E. Comparison of two nutrition assessment techniques in hospitalized patients. *Nutrition* 2004; 20: 428-32.
- 43.-Kyle UG, Kossorsky MP, Karsegard VL, Pichard C. Comparison of tools for nutritional assessment and screening at hospital admission: a population study. *Clin Nutr* 2006; 25: 409-17.
- 44.-Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med* 1991; 325: 525-32.
- 45.-Benett M, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: a report of the French-American-British Cooperative group. *Ann Intern Med* 1985; 103: 620-5.
- 46.-Durnin J, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974; 32: 77-96.
- 47.-Heymsfield S, Mc Manus C, Smith J, Stevens V, Nixon DW. Anthropometric measurements of muscle mass: revised equations for calculating bone free arm muscle area. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 680-90.
- 48.-Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, Schiffer Ca, Bennett JM, Bloomfield CD, et al. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on

definitions of diagnosis and response in acute leukemia. *J Clin Oncol* 1990; 8: 813-9.

49.-National Cancer Institute. Cancer therapy evaluation program. Common toxicity criteria manual. Version 2.0. [monograph on the Internet]. 1999:1-31. Available from: <http://www.rtog.org/members/toxicity/ctcmanual6-1-99.pdf>

50.-Ottery FD, Kasenic S, Debolt S, Rogers K. Volunteer network accrues >1900 patients in 6 months to validate standardized nutritional triage. *Proc Am Soc Clinical Oncol* 1998; 17: A-282, 73a.

ANEXO I

Hoja de Recolección de Datos

Fecha de valoración: ___/___/___ Iniciales observador: _____ Folio: _____

dd/ mm/ aa

Registro: _____ Fecha de nacimiento: ___/___/___ Edad: _____ Sexo: _____

dd / mm / aa

Años

M/ F

Nombre: _____

Apellido Paterno

Materno

Nombre (s)

Dx: _____ Fecha de dx: ___/___/___

dd / mm / aa

A) ANTROPOMETRÍA

	Mediciones
Peso actual (kg)	
Peso hace 1 año (kg)	
Peso hace 6 meses (kg)	
Peso hace 1 mes (kg)	
Talla (m)	
Largo de brazo (cm)	
Circunferencia Medio Braquial (cm)	
Ancho codo (cm)	
Circunferencia muñeca (cm)	
Panículo adiposo tricpital (mm)	
Panículo adiposo bicipital (mm)	
Panículo adiposo subescapular (mm)	
Panículo adiposo suprailiaco (mm)	
Panículo adiposo pantorrilla (mm)	
Largo pierna (cm)	
Circunferencia pantorrilla (cm)	

B) VALORACIÓN GLOBAL SUBJETIVA

1. Pérdida de peso (intensidad y evolución)

Cambio respecto a peso habitual:

0) Sin cambios 1) Incremento 2) Reducción

En caso de reducción (2) especifique el porcentaje de pérdida de peso respecto al peso habitual:

Cambio 1 año previo

Cambio 6 meses previos

Cambio 1 mes previo

0) 0 - 4.9 % 1) 5 – 9.9 % 2) 10 % o más

Evolución en las últimas 2 semanas:

0) Estabilización 1) Mejoría 2) Deterioro

2. Cambio en ingesta dietaria (duración y gravedad en comparación a dieta habitual)

0) Sin cambio 1) Con cambio

Si hubo cambio en la ingesta habitual, especifique el tiempo de evolución y la gravedad.

Semanas

1) Sólida subóptima 2) Líq completos 3) Líq hipocalóricos 4) Ayuno

3. Síntomas gastrointestinales (> 2 semanas, todos los días)

0) No 1) Sí

Si existen síntomas gastrointestinales, especifique.

Anorexia

Náusea

Vómito

Diarrea

0) No 1) Sí

4. Capacidad funcional

0) Normal 1) Anormal

Si es anormal, especifique el tiempo de evolución y la gravedad del cambio.

Semanas

0) Leve: trabajo subóptimo (ligeramente limitado)

1) Moderado: ambulatorio (camina un poco)

2) Grave: confinado a cama

5. Examen Físico

Grasa subcutánea (tríceps, deltoides, línea media axilar, interóseos)

Masa muscular (cuadriceps, deltoides)

0) Es normal 1) Pérdida Leve 2) Pérdida Moderada 3) Pérdida Grave

Edema en tibial anterior y/o sacro 0) No 1) Sí

Ascitis 0) No 1) Sí

C) ALBUMINA _____ g/dL

- 0) ≥ 3.5 g/dL: Normal
- 1) 3 – 3.49 g/dL: desnutrición leve
- 2) 2.5 – 2.99 g/dL: desnutrición moderada
- 3) ≤ 2.49 g/dL: desnutrición grave**

ANEXO II

Nombre: _____

Registro: _____

Edad: _____

Tiempo en días de recuperación de:

	Rango	Días en recuperar rango normal
Neutrófilos	≥ 1500	
Plaquetas	$\geq 100,000$	

Toxicidad Máxima Registrada:

Tipo	Grado OMS/EVA	Fecha
Náusea (si-no)- EVA, que tanto?, le impide comer?		
Vómito (si-no), # episodios?, le impide comer?		
Evacuaciones #, con dificultad? Características: normal, estreñido, diarrea		
Diarrea (si-no), # episodios?, características		
Constipación (si-no)		

Anorexia e Hiporexia Cuanto come?- EVA		
Dolor de: (si-no)- EVA, duración, atenuante y agravante		
Cefalea (si-no)- EVA, duración, atenuante y agravante		
Fiebre (si-no) y cuanto?		
Escalofríos (si-no)- EVA		
Disnea (si-no)-EVA		
Edema (si-no), brazos, piernas, anasarca (++++)		
Alopecia (si-no)		
Piel Comezón, erupciones, irritación, petequias, equimosis		
Hemorragia (si-no), sitio, cantidad aprox.		
Agitación, Somnolencia y Confusión- EVA		
Sensibilidad , Movimiento y Fuerza- EVA		
Ansiedad, Depresión		

Laboratorio	Grado OMS/EVA	Fecha
Hemoglobina		
Hematocrito		
Leucocitos		
Neutrófilos		
Plaquetas		
Granulocitos		
Albúmina		

BT		
BD		
AST		
ALT		
FA		
DHL		
PT		
TP		
TTP		
Creatinina		
BUN/UREA		
Na		
K		
Ca		
P		
Mg		

ANEXO III

Nombre: _____ **Registro:** _____

Edad: _____ **Peso:** _____ **Talla:** _____ **Dx:** _____

Protocolo Tx: _____

Fecha de última QT: _____

Fase:

Medicamento:

Dosis:

Dr. Xavier López Karpovitch. (Médico especialista en Medicina Interna. Jefe del Departamento de Hematología y Oncología del INCMNSZ. Profesor titular del curso de Hematología del INCMNSZ. Investigador titular del INCMNSZ).

Dr. Erick Crespo Solis. (Médico especialista en Medicina Interna y Hematología, adscrito al servicio de Hematología del INCMNSZ y alumno del Programa de Maestría en Ciencias Médicas, del INCMNSZ).

MOTIVO DE ESTE CONSENTIMIENTO

El motivo de este consentimiento bajo información previa, es para que usted se entere sobre la forma en la que puede participar en este estudio. Este estudio ha sido revisado y aprobado por el Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos del INCMNSZ. En las próximas líneas, usted se enterará de la información científica relacionada con su enfermedad, que otros investigadores han publicado en revistas médicas de circulación internacional. Los estudios de investigación se han realizado con la finalidad de mejorar la respuesta al tratamiento, con base en el análisis de algunas de las características de su enfermedad. En este documento, pueden existir palabras con las que usted no esté familiarizado, razón por la cual, es posible que no comprenda su significado. Por ello, los investigadores de este estudio dedicarán tiempo a aclarar sus dudas en cualquier momento en que estas surjan. Este consentimiento bajo información previa, se firma, una vez que usted se sienta satisfecho con la comprensión de la información y bajo ningún tipo de presión.

ANTECEDENTES

La leucemia aguda es una enfermedad maligna de las células de la sangre. Los pacientes con leucemia aguda con frecuencia tienen desnutrición y los estudios de algunos investigadores han descubierto en los pacientes desnutridos

existe más riesgo de presentar complicaciones como infecciones, reingresos al hospital, mayor tiempo de hospitalización y menor posibilidad de curación.

Hasta hoy en día no existen datos sobre la desnutrición en los pacientes con leucemia aguda en nuestro país, por lo que nosotros deseamos saber cuantos de nuestros pacientes están desnutridos y si la desnutrición esta relacionada con las complicaciones.

PROPOSITO DEL ESTUDIO

Evaluar la asociación entre desnutrición y la curación de la enfermedad.

REQUISITOS

1. Hombre o mujer entre 16 y 59 años de edad con diagnóstico LMA. El diagnóstico se debe hacer en el INCMNSZ.
2. Que en caso de que sea mujer, lleve un método anticonceptivo, o acepte iniciar uno, con consejo de los doctores del INCMNSZ, debido a que la quimioterapia puede dañar a un bebe en gestación.
3. Que acepte que analicemos sus muestras de sangre, para cuantificar la albúmina sérica.
4. Que el o la paciente, acepte voluntariamente participar en el estudio, y firme este escrito de consentimiento bajo información previa. En caso de que sea menor de edad, que su tutor o representante legal firme este documento.
5. Que el o la paciente, no tengan enfermedades crónicas del hígado, enfermedades del corazón o de los riñones; y que en caso de que sea mujer, no esté embarazada.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

1. En el lapso de un año se evaluará el estado nutricional mediante un cuestionario, mediciones corporales para conocer la cantidad de grasa y músculo que tiene y exámenes de laboratorio. Se documentarán el número de hospitalizaciones, el tiempo de permanencia en el hospital, las infecciones que se presenten, y si existe curación de la enfermedad.

BENEFICIOS

1. Con su colaboración, favorecerá el incremento en el conocimiento médico, y participará en la investigación científica, que se dedica a conocer las causas de resistencia al tratamiento de la leucemia aguda
2. Si usted no acepta ingresar al estudio, el Departamento de Hematología y Oncología, de todas formas, dará seguimiento a su enfermedad, como al resto de los pacientes que no ingresan a un protocolo de investigación.

RIESGOS

Por participar en este estudio usted no adquiere mayores riesgos, de los que la enfermedad y el tratamiento indicado, por sí mismos le ocasionan. No se harán modificaciones en el tratamiento ni en el diagnóstico durante el curso de este estudio y como resultado de los datos obtenidos durante la investigación.

Existe la complicación remota de infección de los sitios de punción donde se toma sangre de las venas. Esta posibilidad es casi nula. El participar en el estudio no aumenta la probabilidad de esta complicación, ya que es un procedimiento indispensable para el diagnóstico y evaluación del tratamiento, que deben efectuarse independientemente de si participa o no en el estudio.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

La participación en este estudio es voluntaria. Usted no perderá ningún beneficio de atención médica al cual normalmente tendría derecho en el INCMNSZ si decide no participar, o si se retira del estudio en algún momento. Usted recibirá el tratamiento indicado para su enfermedad independientemente de si participa o no en el estudio.

CONFIDENCIALIDAD

Los resultados de las pruebas serán analizados bajo la norma de confidencialidad, y su nombre no aparecerá en ningún informe o publicación.

TERMINACIÓN ANTICIPADA

Al igual que con otros estudios de medicina bajo investigación, existe la posibilidad de que el estudio termine por anticipado, o de que su participación se suspenda antes de la visita final sin su consentimiento.

NOMBRES Y NUMEROS TELEFÓNICOS PARA CONTACTAR

A los investigadores involucrados en este proyecto se les puede localizar en el teléfono 54-87-09-00 ext. 2231, 2193, 2234, 2702, 2704, 2703.

DECLARACIÓN DEL PACIENTE*

Mi participación en este estudio es voluntaria. He leído y entendido esta declaración de consentimiento e información. Comprendo y acepto los riesgos descritos. Entiendo que puedo retirar mi consentimiento o retirarme de este estudio en cualquier momento sin perder ninguno de los beneficios a los cuales normalmente tendría derecho en el INCMNSZ.

FIRMAS

Nombre y firma del voluntario

día/mes/año

Nombre y firma del investigador

día/mes/año

Nombre y firma del testigo

día/mes/año

Nombre y firma del testigo

día/mes/año

* Firma del paciente en caso de mayoría de edad. Firma del tutor o representante legal en caso de menores de edad, o cuando las condiciones del paciente lo requieran.

ANEXO VI

Evaluación Toxicidad Hematológica

	0	1	2	3	4
Leucocitos (x10 ³ /μl)	≥ 4.0	3.0 – 3.9	2.0 – 2.9	1.0 - 1.9	< 1.0
Plaquetas (x10 ³ /μl)	Normal	75.0 - nl	50.0 – 74.9	25.0 – 49.9	< 25.0
Hemoglobina (g/dl)	Normal	10.0 - nl	8.0 – 9.9	6.5 – 7.9	< 6.5
Neutrófilos/bandas (x10 ³ /μl)	≥ 2.0	1.5 – 1.9	1.0 – 1.4	0.5 - 0.9	< 0.5
Linfocitos (x10 ³ /μl)	≥ 2.0	1.5 – 1.9	1.0 – 1.4	0.5 - 0.9	< 0.5
Hemorragia	no	Leve / no transfusión	Moderada / 1-2 Paq Globulares por episodio	Grave / 3-4 Paq Globulares por episodio	Masiva / >4 Paq Globulares por episodio

Toxicidad gastrointestinal y pulmonar

	0	1	2	3	4
Naúsea	No	Capaz de comer / ingesta adecuada	Capaz de comer / ingesta reducida	Ingesta no significativa	----
Vómito	No	1 episodio en 24h	2-5 episodios en 24h	6-10 episodios en 24h	>10 episodios / 24h o requiere alimentación parenteral
Diarrea	No	↑ 2-3 evacuaciones / día	↑ 4-6 evacuaciones / día o nocturnas, cólico moderado	↑ 7-9 evacuaciones / día o incontinencia, cólico intenso	↑ >10 evacuaciones / día o con sangre o requiere alimentación artificial
Mucositis	No	Úlceras no dolorosas, eritema	Eritema, úlceras c/dolor Puede comer	Eritema, úlceras c/dolor. No puede comer sólidos	Requiere alimentación artificial
Pulmonar	Sin cambio	Asintomática, con pruebas de función respiratoria anormales	Disnea de medianos esfuerzos	Disnea de pequeños esfuerzos	Disnea en reposo

Toxicidad

	0	1	2	3	4
Piel	No	Erupción macular o papular diseminada o eritema asintomático.	Erupción macular o papular diseminada o eritema con prurito u otro síntoma.	Erupción vesicular, macular o papular con síntomas sistémicos.	Dermatitis exfoliativa o ulcerativa.
Alopecia	No	Leve caída del cabello.	Caída del cabello intensa o total	-----	-----
Alergia	No	Rash transitorio, <38°C aplicación de fármaco.	Urticaria, <38°C aplicación de fármaco, broncoespasmo leve.	Naúsea, broncoespasmo que requiere fármacos parenterales.	Anafilaxis
Fiebre de origen desconocido	No	37.1- 38°C	38- 40°C	>40°C/ <24h	>40°C/ >24h o con hipotensión
Infección	No	Leve	Moderada	Grave	Peligro de muerte