



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

IMPACTO DE LA MASA LIBRE DE GRASA EN LA DOSIS CALCULADA Y TOXICIDAD DE
QUIMIOTERAPIA BASADA EN CARBOPLATINO EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE
CÉLULAS NO PEQUEÑAS AVANZADO

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA:

JULISSA LUVIÁN MORALES

TUTORA:

DRA. LUCELY DEL CARMEN CETINA PÉREZ
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA (INCan)

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX. AGOSTO 2017.



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.

AGRADECIMIENTOS

Quiero empezar por agradecer a mi padre Hermelindo Luvián Martínez y a mi madre Judith Evelia Morales Rosas por guiarme en mi educación básica, apoyarme en las decisiones que he tomado para poder llegar hasta donde estoy y animarme con sus palabras que reflejan toda la confianza que depositan en mi, ustedes nunca han dudado de que puedo llegar cada vez mas lejos. Aunque nunca se los he dicho, uno de mis mayores tesoros y motivaciones es poder levantar el teléfono y escuchar su voz.

Agradezco a mi hermana Judith por acompañarme en las buenas y en las malas, por cuidar de mi salud, y de mi sentir e impulsarme en todo momento; a mis hermanos Marcos, Emma e Irma, que aunque vivimos en diferentes ciudades, nos mantenemos unidos, ya que han estado presentes para aconsejarme y siempre estan al pendiente de lo que me hace falta, sin ustedes ni siquiera habría podido imaginar hacer una maestría. Le doy las gracias a mi sobrino Brayan porque confía ciegamente en mí y en mis decisiones, tú me enseñaste a disfrutar de mis logros y a vivir el momento. También agradezco a mi novio Carlos Arrieta, que aún sin saber del tema, tuvo mucha paciencia y se tomó el tiempo para revisar parte de este manuscrito, revisar y comentar mis presentaciones de tesis y ser mi compañero en las etapas más difíciles, desde el proceso de selección para ingresar hasta el final de la maestría.

Terminar la maestría no fue sencillo, se presentaron muchísimos obstáculos que hubo que resolver y es por ello que quiero agradecer de manera muy especial a la Dra. Lucely Cetina, mi tutora, por aceptarme como alumna, creer en mí y ayudarme a terminar satisfactoriamente esta etapa tan importante de mi vida. Agradezco muchísimo al Dr. Óscar Arrieta por motivarme a hacer la maestría y permitirme trabajar con sus pacientes en la Unidad Funcional de Oncología Torácica, al Dr. Omar Macedo por su amistad, comentarios y apoyo en la escritura de la tesis de principio a fin, a mis compañeras Martha de la Torre, Ana Marcela González, Alejandra Castillo y Jenny Turcott, por su compañía, amistad y apoyo, ustedes fueron muy importantes para sobrellevar la carga de trabajo, crear un ambiente de compañerismo e importantemente el reclutamiento de pacientes, además, su opinión fue muy importante para la realización de este trabajo.

Estoy muy agradecida con mi casa de estudios “La UNAM”, con cada uno de mis profesores, con la Dra. Clark (coordinadora del programa), mis compañeros de clases y las secretarias porque siempre estuvieron apoyándome con trámites, problemas académicos y puedo decir que aprendí mucho no solo de ciencia sino también de la vida.

Me gustaría finalmente agradecer a Diana Luna, una de mis mejores amigas, y a su esposo Alan, quienes me apoyaron para conseguir el análisis de las TAC´s en Canadá y a CONACYT por la beca de manutención que se me brindó durante toda la maestría, ya que sin su apoyo no habría sido posible dedicarme de tiempo completo a este proyecto.

Abreviaturas

AINES: Antiinflamatorio no esteroideo

AUC: Area under the curve

CBP: Carboplatino

CG: Cockcroft-Gault

CP: Cáncer de Pulmón

CPCNP: Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

DXA: absorciometría dual de rayos X

ECOG: escala de estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group

EGS-GP: Evaluación global subjetiva generada por el paciente

ESPEN: The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

g: gramos

IC: Intervalo de confianza

IMC: índice de masa corporal

IME: índice de músculo esquelético

INCan: Instituto Nacional de Cancerología

INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía

Kg: kilogramos

MLG: Masa libre de grasa

N/L: índice Neutrófilos Linfocitos

N/L: Índice Neutrófilos Linfocitos

OMS: Organización Mundial de la Salud

P/L: Índice Plaquetas Linfocitos

P/L: Índice Plaquetas Linfocitos

QT: quimioterapia

RIS: respuesta inflamatoria sistémica

SC: superficie Corporal

SNUT: sistema de Nutrimientos

TC: tomografía axial computarizada

TFG: tasa de filtrado glomerular

RESUMEN

Antecedentes: el cáncer de pulmón (CP) en México y a nivel mundial es la primera causa de muerte por cáncer; esto se debe, entre otras causas, a que la mayoría de los casos se detectan en etapas avanzadas y a que más de la mitad de los pacientes presentan algún grado de desnutrición al momento del diagnóstico. Dentro de la clasificación del CP, el de mayor incidencia es el Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas (CPCNP), para el cual una de las opciones de tratamiento de primera línea es el Carboplatino (CBP) en combinación con algún otro antineoplásico; se sabe que estas combinaciones pueden generar toxicidad grave hasta en un 85% de los casos. Para el cálculo del CBP se estima la tasa de filtrado glomerular (TFG) por la fórmula Cockcroft-Gault; sin embargo, ésta fórmula tiende a sobreestimar, en parte porque depende de la creatinina y la creatinina puede verse modificada por diversas variables, una de ellas es la masa libre de grasa (MLG). Dado que los pacientes tienden a disminuir su MLG por la desnutrición, la imprecisión en la dosis podría deberse a dichas variaciones en la composición corporal y podrían generar mayor toxicidad en los pacientes con mayor susceptibilidad. Es por ello que este estudio tiene por objetivo evaluar el efecto de la MLG en la dosis calculada y toxicidad por quimioterapia (QT) basada en CBP en pacientes con CPCNP avanzado. **Metodología:** se realizó un estudio prospectivo en el que fueron invitados a participar aquellos pacientes previamente diagnosticados con CPCNP en etapas avanzadas, candidatos a recibir tratamiento con CBP + Paclitaxel o CBP + Pemetrexed que acudieron a la unidad funcionad de Oncología Torácica del Instituto Nacional de Cancerología. Previo al inicio del tratamiento se recolectó información sobre antecedentes personales patológicos, nutricionales, estudios de laboratorio y la composición corporal (la masa libre de grasa se calculó por medio de la medición del área muscular en L3, con el Software Slice-O-Matic V.4.3 que posteriormente fue sustituida en la siguiente fórmula: $MLG (kg) = 0.30 (\text{masa muscular en L3 medida en la TC [cm}^2]) + 36.7236$); estos pacientes fueron seguidos durante los 2 primeros ciclos de QT para registrar las toxicidades hematológicas y gastrointestinales, la toxicidad fue evaluada por medio de la herramienta del CTCAE V.4.0. **Resultados:** fueron incluidos en el análisis 29 pacientes. Las principales toxicidades hematológicas (grado 3 y 4) desarrolladas posterior a 2 ciclos con QT fueron Linfopenia (13.8%) y Leucopenia (13.8) y de las gastrointestinales fueron anorexia (6.9%) y náuseas (10.3%); observándose que hasta el 44.8% de los pacientes desarrollaron alguna toxicidad grave. Se encontró que los pacientes con MLG baja reciben alrededor de 13% más dosis de CBP que aquellos con MLG normal; aun así, La MLG no fue un factor asociado al desarrollo de toxicidad grave.

ÍNDICE

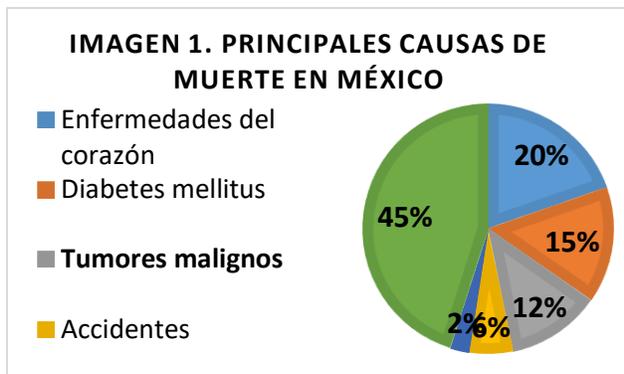
TEMA	PÁGINA
1. Antecedentes	7
1.1. Epidemiología del Cáncer de Pulmón	7
1.2. Tratamiento del Cáncer de Pulmón en etapas avanzadas	8
1.2.1. Esquemas de quimioterapia de primera línea en enfermedad metastásica	11
1.2.2. Toxicidad secundaria a quimioterapia con Carboplatino	14
1.2.2.1. Toxicidad hematológica	14
1.2.2.2. Toxicidad gastrointestinal	15
1.2.2.3. Neurotoxicidad	15
1.2.2.4. Instrumento para evaluar la toxicidad	15
1.3. Factores asociados con la toxicidad por quimioterapia	16
1.3.1. Grupo étnico	16
1.3.2. Estado funcional	17
1.3.3. Respuesta inflamatoria sistémica	18
1.3.4. Desnutrición en el paciente con Cáncer de Pulmón	18
1.3.5. Masa libre de grasa	22
1.3.5.1. Medición de la composición corporal	24
1.4. Cálculo de la dosis de Carboplatino	26
1.4.1. Tasa de Filtrado Glomerular	27
1.4.2. Creatinina sérica	28
2. Planteamiento del problema	31
3. Justificación	32
4. Pregunta de investigación	33
5. Objetivos	33
5.1. Objetivo general	33
5.2. Objetivos específicos	33
6. Hipótesis	33
7. Diseño del estudio	34
8. Metodología	35

8.1. Lugar y tiempo	35
8.2. Tamaño de la muestra	35
8.3. Criterios de inclusión	36
8.4. Criterios de exclusión	36
8.5. Criterios de eliminación	36
8.6. Recolección de datos	37
8.7. Materiales y métodos	38
9. Plan de análisis	39
10. Conceptualización y operacionalización de variables	41
10.1. Variables dependientes	41
10.2. Variable independiente	45
10.3. Variables antecedentes	46
11. Consideraciones éticas	50
12. Resultados	51
13. Discusión	62
14. Conclusiones	64
15. Cronograma de actividades	65
16. Referencias	66
17. Anexos	73

1 ANTECEDENTES

1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) el cáncer se encuentra entre las primeras 10 primeras causas de muerte a nivel mundial y se estima que el número de casos incrementa de 14 millones en el 2012 a 22 millones en los próximos 20 años [1]. De acuerdo con estadísticas del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en México, el cáncer es la tercera causa de muerte, representando un 12% del total, lo que corresponde a 73,240 de 602,354 defunciones (véase Imagen 1) [2].



Fuente: INEGI. Estadísticas de mortalidad.

Entre los tipos de cáncer que más número de muertes causan están el de pulmón, hígado, estómago, colon y mama. El cáncer de pulmón (CP) ha sido uno de los cánceres más comunes en todo el mundo por varias décadas, se estima que en el año 2012 la incidencia fue de 23.1 casos por 100,000 habitantes y la mortalidad fue de 19.4 casos por 100,000 habitantes [1]. El CP fue y sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en el mundo considerando ambos sexos, ya que de los 8.2 millones de defunciones por cáncer reportadas, 1.59 millones fueron debidas al CP, lo que representa aproximadamente el 19.4% del total [3].

La incidencia de casos de CP desde 1970 ha ido incrementando debido a que ha aumentado el número de fumadores, principalmente en el grupo del sexo femenino y debe saberse que en 9 de cada 10 casos el cáncer puede ser prevenido si se evita la exposición al humo de manera activa o pasiva [3].

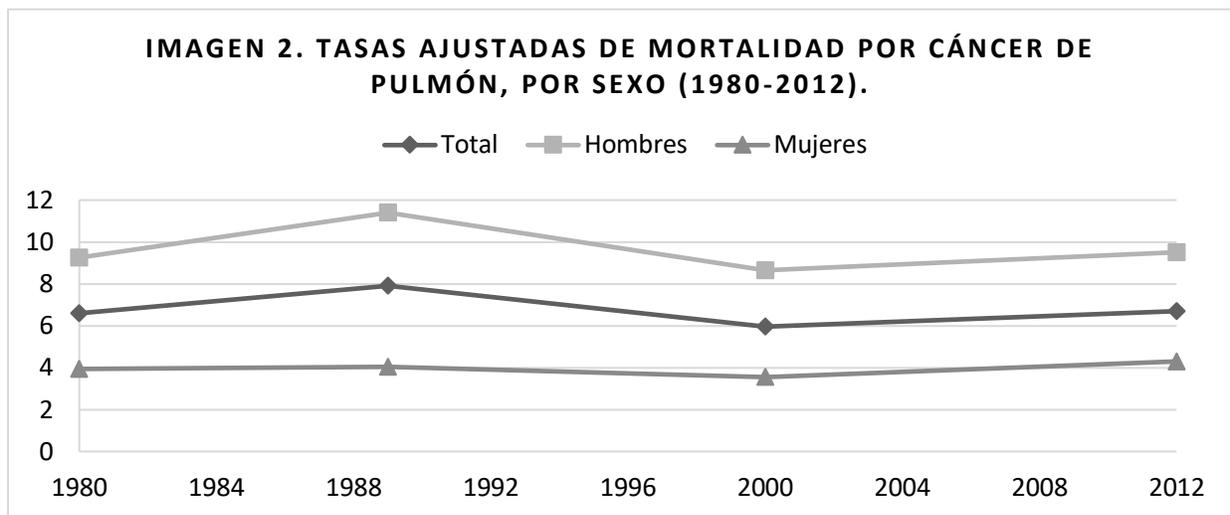
En México la incidencia de CP en el año 2012 fue de 7.5 casos por cada 100,000 habitantes y la mortalidad fue de 6.7 casos por cada 100,000 habitantes [4]. Es importante recalcar que para los hombres en el 2012, el cáncer de tráquea, bronquios y pulmón fue la tercera causa de muerte, lo que representa un total de 4152 defunciones (1.2% del total) [5].

Según estadísticas del INEGI, en el año 2011 en México, el CP fue la principal causa de muerte por neoplasias, reportándose una mortalidad de 19.2% del total, lo que representa 7618 defunciones. Por sexos, el CP representó para los hombre la segunda causa de muerte por cáncer y en las mujeres ocupó el tercer lugar (Véase Imagen 1) [5]. Debido a las dificultades que presenta México con los subregistros de las causas de muerte, el número de decesos por CP podrían alcanzar e incluso rebasar los 9 mil casos por año [5].

En México se ha observado que el número de casos de CP va en aumento [6, 7], entre los estados mayormente perjudicados están aquellos que se encuentran en la zona fronteriza con Estados Unidos de Norteamérica, los cuales son los más desarrollados, industrializados y con mayor número de fumadores.

Los estados son Baja California Norte, Baja California Sur, Sonora, Sinaloa, Nuevo León, Coahuila, Chihuahua, Tamaulipas, Aguascalientes y Guadalajara [8, 9].

Como se observa en la Imagen 2. La tasa de muertes por CP disminuyó tanto en hombres (6.9%) como en mujeres (9.67%) entre el año 1980 al 2000 [10].



Este gráfico incluye datos de las siguientes fuentes: Globocan 2012 y Tovar-Guzmán et al. 2005.

De acuerdo con la OMS se espera que únicamente el 3.7% de los casos detectados alcancen una supervivencia de 5 años y específicamente en México se estima que de los casos diagnosticados el 90% morirán por la misma enfermedad y únicamente el 2.3% de los casos una supervivencia de 5 años [11]. Sin embargo, nuevos tratamientos han demostrado que de los pacientes con CP han aumentado considerablemente la supervivencia, lo que podría convertir al CP en una enfermedad crónica [12].

1.2 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN

Dependiendo de las características de las células de las cuales deriva, el CP se puede clasificar como de células pequeñas o células no pequeñas (CPCNP), representando alrededor de un 15% y un 85% de los casos respectivamente [13].

Las decisiones sobre el tratamiento y el pronóstico dependen del tipo de células, etapa en el que se encuentre la enfermedad al momento del diagnóstico, mutaciones (por ejemplo, ALK o EGFR), histología, inmunohistoquímica, entre otras **(véase imagen 3)** [11].

La etapa clínica del CP se basa en el sistema de tumor, ganglios, metástasis (TNM), designado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC), los cuales dirigen el tratamiento que será empleado; con lo anterior se puede decir que existe una división muy general que incluye IV etapas, la I y II se consideran etapas tempranas y la III y IV etapas avanzadas **(véase Tabla 1)** [14].

Para las etapas tempranas (I Y II), el principal tratamiento es la cirugía, que tiene por objetivo la curación; sin embargo en el Instituto Nacional de Cancerología en México (INCan) solamente el 1.2% de

los pacientes se detectan en estas etapas, aproximadamente un 16% se encuentran en etapa localmente avanzada (etapa III) y alrededor de un 82.8% se encuentra con enfermedad metastásica (etapa IV) [15].

Para la etapificación de la enfermedad existen métodos invasivos y no invasivos. Entre los no invasivos se encuentran:

- La Tomografía computarizada (TC), es una tecnología para diagnóstico con imágenes. Utiliza un equipo de rayos X especial para crear imágenes transversales del cuerpo. Durante un procedimiento de TC, el paciente permanece inmóvil sobre una mesa. La mesa pasa lentamente a través del centro de una gran máquina de rayos X. El procedimiento no causa dolor. Durante ciertas pruebas, el paciente recibe un tinte de contraste que ayuda a que algunas partes del cuerpo se vean mejor en la imagen. Este tipo de estudio es muy práctico para los pacientes con CP para determinar la extensión del tumor primario [16].
- La resonancia magnética (RM), por ser más precisa pero con mayor radiación, se ordena después de que en la TC hay sospecha de invasión focal a la pared torácica o estructuras mediastínicas, está indicada en pacientes con tumores del sulcus superior que pueden researse, así como el canal medular [17]. Este estudio usa un gran imán y ondas de radio para observar órganos y estructuras del interior del cuerpo. Durante su realización el paciente debe permanecer acostado en una mesa que se desliza dentro de un aparato con forma de túnel. El estudio es tardado y el paciente debe permanecer inmóvil, pero no causa dolor.
- La tomografía por emisión de positrones fusionada con TC (PET-CT), ésta es sumamente importante para la etapificación de la enfermedad de cada paciente, aunque algunos centros podrían verse limitados en su uso, se ha comprobado ser superior a la TC ya que ésta logra valorar los nódulos mediastinales, logra etapificar de manera correcta aproximadamente a un 80% de los pacientes y ha disminuido hasta en un 40% las intervenciones intratorácicas (toracotomía). Cabe mencionar que a pesar de ser una excelente herramienta no invasiva, presenta limitaciones como falsos positivos debidos a alteraciones inflamatorias, por lo que es de suma importancia que todo ganglio sospechoso se someta a un estudio patológico por algún método invasivo, sin importar el tamaño y previo a la toma de la decisión terapéutica [18-20]. Para la realización de este estudio se requiere de la aplicación de contraste intravenoso, el paciente se acuesta sobre una mesa que se desliza dentro de un gran escáner en forma de túnel que tomará imágenes del cuerpo.

Método invasivo:

- Broncoscopia: ésta es indicada sobre todo para la valoración del T clínico cuando el tumor se localiza dentro de los bronquios, por lo que el paciente es candidato a cirugía, ya que permite distinguir entre T3 Y T4 de la enfermedad [21]. Se introduce un broncoscopio por la nariz hasta los bronquios, con el que se podrá tomar una muestra del tejido (biopsia).

Por otra parte uno de los requerimientos más importantes al momento del diagnóstico de la enfermedad es la obtención de los estudios de laboratorio como: la biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática y tiempos de coagulación; ya que con estos se evaluará el estado general del paciente y podrán ser utilizados de manera práctica en caso de requerir alguna intervención urgente [22].

Tabla 1. Clasificación TNM (7ª edición)

T	Tumor primario
Tx	Tumor primario que no puede ser evaluado, o se demuestra en citología de esputo o lavado bronquial con imágenes y endoscopia negativas.
T0	Sin evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤3 cm en su diámetro mayor, rodeado por tejido pulmonar o pleural visceral, sin evidencia de invasión proximal al bronquio principal en la fibrobroncoscopia.
T1a	Tumor ≤2 cm en su diámetro mayor.
T1b	Tumor > 2 cm, pero ≤3 cm en su diámetro mayor.
T2	Tumor > 3 cm, pero ≤7 cm en su diámetro mayor, o tumor con cualquiera de las siguientes características: afecta al bronquio principal, se encuentra a 2 cm o más de la carina; invade la pleura visceral; está asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hiliar, pero no afecta al pulmón entero.
T2a	Tumor > 3 cm, pero ≤5 cm en su diámetro mayor.
T2b	Tumor > 5 cm, pero ≤7 cm en su diámetro mayor.
	Tumor > 7 cm o de cualquier tamaño que invade directamente una de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo los tumores del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal; o tumor que se encuentre a menos de 2 cm de la carina, pero sin invadirla; o asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón entero; o existencia nódulo(s) en el mismo lóbulo.
T3	Tumor > 7 cm o de cualquier tamaño que invade directamente una de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo los tumores del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal; o tumor que se encuentre a menos de 2 cm de la carina, pero sin invadirla; o asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón entero; o existencia nódulo(s) en el mismo lóbulo.
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina; o existencia de nódulo(s) en un lóbulo diferente del pulmón homolateral.
N	Ganglios regionales
Nx	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
N0	Sin ganglios linfáticos regionales comprometidos.
N1	Metástasis ganglionares peribronquiales homolaterales y/o hiliares homolaterales, incluyendo la afectación por extensión directa de los ganglios intrapulmonares.
N2	Metástasis ganglionares mediastínicas homolaterales y/o subcarinales.
N3	Metástasis ganglionares mediastínicas contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicas ipsilaterales y contralaterales o supraclaviculares.
M	Metástasis a distancia
Mx	Las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas.
M0	Ausencia de metástasis a distancia.
M1	Existencia de metástasis a distancia.
M1a	Existencia de nódulo(s) en un lóbulo del pulmón contralateral; tumor con nódulos pleurales; o derrame pleural o pericárdico maligno.
M1b	Existencia de metástasis a distancia (extratorácicas).
Etapas clínicas	
EC 0	Tis
EC IA	T1
EC IB	T2a
EC IIA	T2b
	T1 o T2a
EC IIB	T3 o T4
	T1, T2 o T3
EC IIIA	T4
	Cualquier T
EC IIIB	Cualquier T
EC IVA	Cualquier T
EC IVB	Cualquier T

Fuente: Kim AW, Johnson KM, Detterbeck FC. The Lung Cancer Stage page: There When You Need it Staging Lung Cancer.org. Chest 2012; 141:581-586.

1.2.1 ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA EN ENFERMEDAD METASTÁSICA

Como se mencionó anteriormente, la mayor proporción de los pacientes con CPCNP son diagnosticados en etapas avanzadas, pese a este panorama, actualmente se sabe que es mejor recibir algún tratamiento antineoplásico a mejor tratamiento de soporte, ya que se incrementa la supervivencia en un 23% (HR=0.077, IC95%=0.71-0.83, $p < 0.0001$) [23].

Actualmente existe una gran variedad de tratamientos para el CPCNP y estudios en los cuales se han hecho combinaciones para lograr un aumento en la supervivencia, en el meta-análisis de Delbaldo C., et al., se reunieron 65 estudios (13 601 pacientes) de los cuales se concluyó que con la combinación de 2 fármacos se logra aumentar el índice de respuesta (OR=0.42, IC95%=0.37-0.47, $P < 0.001$) Y supervivencia a un año que con monodrogas (OR=0.80, IC95% =0.70-0.91, $p < 0.001$) [24].

Como se puede observar en la **Imagen 3**, la combinación de quimioterapia es la base del tratamiento inicial estándar para pacientes con CPCNP que no tienen mutaciones o que se desconoce si las presentan; además, son la terapia de elección en caso de que los paciente bajo tratamiento con terapias blanco progresen [11]. Schiller et al., [25] realizaron un estudio comparando diferentes combinaciones de quimioterapias:

- Cisplatino + Paclitaxel
- Carboplatino + Paclitaxel
- Cisplatino + Docetaxel
- Cisplatino + Gemcitabina

Se demostró que esquemas de quimioterapia de tercera generación no muestran algún grado de superioridad en la supervivencia libre de progresión ni en la supervivencia global. En el mismo estudio se observó que hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al desarrollo de toxicidad, por lo que el tratamiento será elegido de acuerdo con las condiciones de cada paciente. La combinación de Carboplatino + paclitaxel es una de las combinaciones de quimioterapia más empleadas, la cual logra una mediana de supervivencia global de alrededor de 10.3 meses, una tasa de supervivencia del 44% a 1 año y del 15% a 2 años; además de una mediana de supervivencia libre de progresión de un promedio de 4.5 meses. El Carboplatino es un análogo de platino de segunda generación menos nefrotóxico, neurotóxico, ototóxico y genera menos náusea y vómito comparado con su compuesto original, el cisplatino. La dosis de paclitaxel que reciben los pacientes es de 175 mg por cada metro cuadrado de superficie corporal (mg/m^2) a través de una infusión intravenosa de tres horas, seguido del Carboplatino del cual hablaremos más adelante [11, 25, 26].

En un meta-análisis que incluyó 9 estudios, se buscó comparar la efectividad del Cisplatino contra la del Carboplatino y se encontró que el índice de respuesta al tratamiento fue superior en los pacientes tratados con Cisplatino (30% vs 24%; OR=1.37, IC95%=1.16-1.61, $P < 0.001$), además de que al combinar el Cisplatino con otros fármacos de tercera generación, estos ofrecían mayores tasas de respuesta y supervivencia global; sin embargo, también la toxicidad siguió siendo superior a la del Carboplatino [26].

Otra opción de tratamiento de primera línea que además se puede combinar con Carboplatino es Pemetrexed. Esta combinación logra una mediana de supervivencia global de alrededor de 7.3 meses y

una tasa de supervivencia del 34% a 1 año. Su mecanismo de acción es la de un antimetabolito que inhibe la timidilato sintasa, dihidrofolato reductasa y glicinamida ribonucleótido formiltransferasa. Los pacientes reciben Pemetrexed por infusión intravenosa de 10 minutos a razón de 500 mg por cada metro de superficie corporal (mg/m^2) seguido de la dosis de Carboplatino [27, 28].

En ambos casos el Carboplatino se calcula para un área bajo la curva de concentración (AUC) 5 o 6 en el día 1 de un ciclo de 21 días. La dosificación de Carboplatino se basa en la fórmula de Calvert, ésta fórmula requiere del cálculo previo de la tasa de filtrado glomerular para lo cual se utiliza la fórmula de Cockcroft y Gault (CG) [29]. Todos los pacientes pueden recibir hasta 6 ciclos de tratamiento, cada ciclo el paciente debe acudir con el oncólogo con estudios de laboratorio y cada 2 ciclos con estudio de imagen para medir la respuesta al tratamiento [11].

Como se muestra en la **Imagen 3**, existen algunas consideraciones especiales para recomendar cada combinación de quimioterapia, entre ellos las mutaciones, el ECOG y la histología. En el estudio de Lilenbaum R. et al. [30], se incluyeron a los pacientes de los estudios STELLAR 3 Y STELLAR 4, los cuales incluían únicamente pacientes con ECOG 2, comparándose los siguientes tratamientos:

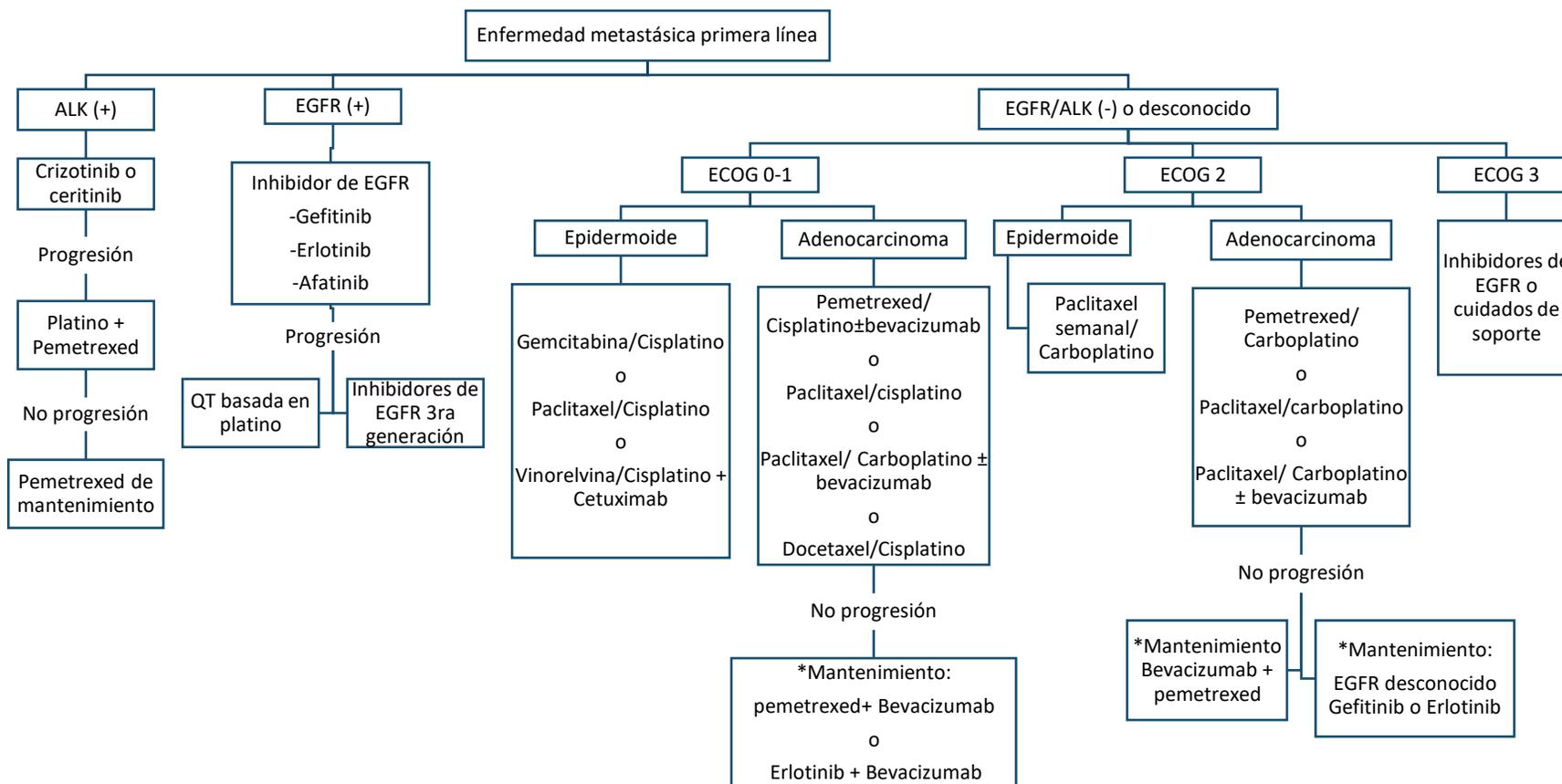
- Paclitaxelpoliglumex + Carboplatino
- Paclitaxel + Carboplatino
- Vinorelbina
- Gemcitabina
- Paclitaxelpoliglumex

Se observó que hubo mayor beneficio en la respuesta parcial en aquellos con un tratamiento combinado que con monodrogas (38% vs 26%), mayor tiempo a la progresión (4.6 meses vs 3.5 meses, $p<0.001$), aunque no hubo diferencia en la supervivencia global. Se observó mayor toxicidad grado 3 y 4 en las terapias combinadas (39.9% vs 22.5%) así como, mayor número de muertes por toxicidad (2% vs 0%).

En otro estudio en el cual los pacientes con ECOG 2 fueron aleatorizados para recibir tratamiento con Carboplatino + Pemetrexed o Pemetrexed monodroga, se encontró mayor beneficio con el tratamiento combinado con respecto a la tasa de respuesta (23.8 vs 10.3%, $p=0.032$), supervivencia libre de progresión (5.8 meses vs 2.8 meses; $\text{HR}=0.62$, $\text{IC95\%}=0.35-0.63$, $p<0.0001$) y supervivencia global (9.3 meses vs 5.3 meses; $\text{HR}=0.62$, $\text{IC95\%}= 0.46-0.83$, $p<0.001$), con mayor frecuencia de efectos adversos grado 3 y 4 para el grupo de Carboplatino + Pemetrexed (anemia 15.6% y neutropenia 7.8%) [31].

Otro grupo también considerado susceptible a la toxicidad, es la población con edad ≥ 70 años, por lo cual se realizó un estudio en el que se incluyeron pacientes de esta edad y con ECOG entre 0-2, donde se comparó Carboplatino + Paclitaxel contra Vinorelbina o Gemcitabina como monodrogas. Se demostró que la combinación de fármacos ofrece una mayor supervivencia global (10.3 meses vs 6.2 meses; $\text{HR}=0.64$, $\text{IC95\%}=0.52-0.78$, $p<0.0001$) y supervivencia libre de progresión ($\text{HR}=0.55$, $\text{IC95\%}=0.44-0.70$, $p<0.0001$) [32]. De acuerdo con diversos estudios, la histología también puede modificar la respuesta al tratamiento, por lo que para las histologías no epidermoides se recomienda la combinación de platinos con Pemetrexed [33-35].

Imagen 3. Algoritmo del tratamiento de primera línea para enfermedad metastásica.



QT: quimioterapia, ALK: cinasa de linfoma anaplásico, EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico, ECOG: Estearn Cooperative Oncology Group.

Fuente: consenso de cáncer de pulmón 2013 [11].

1.2.1 TOXICIDAD SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA CON CARBOPLATINO

Posterior a la aplicación de la combinación de Carboplatino con Paclitaxel o Carboplatino con Pemetrexed se pueden desarrollar diferentes toxicidades, entre los grupos más importantes se encuentran la toxicidad hematológica, la neurotoxicidad y toxicidad gastrointestinal (**Véase Tabla 2**) [36]. En general, hasta un 85% de los pacientes que reciben Carboplatino con Paclitaxel pueden verse afectados por alguna toxicidad grave, de los cuales, alrededor de un 17% deben abandonar el tratamiento debido a los efectos adversos [25]. Por otro lado, alrededor del 4% de los pacientes han tenido que discontinuar el tratamiento debido a la toxicidad por la combinación de Carboplatino con Pemetrexed [27, 28].

TABLA 2. Toxicidad grave (grado 3 y 4) en pacientes bajo tratamiento con Carboplatino.

TIPO DE TOXICIDAD	CBP con Paclitaxel (%)	CBP con Pemetrexed (%)
Todas las toxicidades	85	N/R
Leucopenia	63	23
Neutropenia	40	25.6-40
Debilidad o fatiga	15	7.7
Anemia	10	7.7-13
Neurotoxicidad	10	0
Trombocitopenia	10	17.9-24
Náusea	9	3
Vómito	8	0
Infección	6	9
Neutropenia febril	4	5.1-25.6
Toxicidad cardíaca	3	1
Diarrea	2	0
Reacción alérgica	2	N/R
Toxicidad Renal	1	N/R

CBP: Carboplatino, NR: no reportado.

1.2.2.1 Toxicidad hematológica

Las principales toxicidades hematológicas manifestadas por la combinación de quimioterapia a base de Carboplatino son:

- Leucopenia: disminución en la cuenta total de leucocitos en sangre.
- Anemia: disminución en la cuenta total de glóbulos rojos en sangre.
- Trombocitopenia: disminución del número de plaquetas en sangre.
- Neutropenia: disminución en la cuenta total de neutrófilos en sangre.

Estas se pueden manifestar en un grado leve o severo; en éste último caso el tratamiento debe de suspenderse hasta la recuperación del paciente. Se pueden presentar situaciones en las que se requiera de la reducción de la dosis de Carboplatino y en otras, incluso, la suspensión del tratamiento [25, 36].

1.2.2.2 Toxicidad gastrointestinal

Se ha reportado que entre los síntomas gastrointestinales más frecuentes en los pacientes de CPCNP al momento del diagnóstico se encuentran la falta de apetito (en más del 60%), boca seca (en un 40%), estreñimiento (en un 40%), náuseas (en un 25%), vómito (en un 10%), dolor en la boca (menos del 10%) o diarrea (menos del 5%); en todos los casos menos de una tercera parte son casos graves[37].

La toxicidad gastrointestinal se refiere a todos aquellos efectos adversos que puedan impactar en el funcionamiento del aparato digestivo secundario a la aplicación del tratamiento antineoplásico y que en el peor de los casos va a incrementar los síntomas que los pacientes ya manifestaban previamente. Entre las toxicidades gastrointestinales más frecuentes se encuentran:

- Náuseas: trastorno que se caracteriza por una sensación ganas de vomitar.
- Vómito: trastorno caracterizado por el acto reflejo de expulsar el contenido del estómago a través de la boca
- Diarrea: trastorno que se caracteriza por un aumento en la frecuencia y/o evacuaciones sueltas o acuosas.

Estos y otros efectos adversos de los tratamientos antineoplásicos son considerados como parte de los factores que pueden incidir en la aparición de la falta de apetito o también llamada anorexia que aunada a la pérdida de peso, aumento en la respuesta inflamatoria sistémica, fatiga, disminución en la masa muscular y/o pérdida de peso dan origen al síndrome Anorexia-Caquexia.

1.2.2.3 Neurotoxicidad

El síntoma más común y principal de la neurotoxicidad es la neuropatía periférica en las extremidades superiores e inferiores; esta se manifiesta con la disminución de la sensación y parestesia (entumecimiento y hormigueo de las extremidades). La neuropatía en algunos casos llega a dificultar la marcha del individuo, al menos durante la terapia y en otros casos mucho más tiempo. Estos efectos secundarios pueden empeorar progresivamente con el tratamiento constante y dado que pueden terminan interfiriendo con las actividades de la vida diaria del paciente, puede ser necesaria la reducción de la dosis de Carboplatino o inclusive la suspensión definitiva del tratamiento [36, 38, 39].

1.2.2.4 Instrumento para evaluar la toxicidad

En los estudios sobre el tratamiento del cáncer, la fuente estándar de los efectos adversos por quimioterapia es el reporte clínico del médico mediante el uso de los ítems formulados por “The National Cancer Institute” (NCI) denominado “Common Terminology Criteria for Adverse Events V. 4.” (CTCAE) [39].

En el mismo instrumento la toxicidad o eventos adversos se definen como cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad asociado

temporalmente con el uso de un tratamiento o procedimiento médico que pueden o no pueden ser consideradas relacionadas con el tratamiento o procedimiento médico. Un evento adverso es un término que es una representación única de un evento específico utilizado para la documentación médica y análisis científicos.

El CTCAE clasifica la toxicidad por grados. Grado se refiere a la gravedad del evento adverso. Los grados 1 a 5 tienen descripciones clínicas únicas de gravedad de cada efecto adverso y se dividen en base a esta norma general:

- Grado 1: leve; asintomáticos o síntomas leves; sólo observaciones clínicas o de diagnóstico; intervención no indicada.
- Grado 2: moderado; mínima, indicación de intervención local o no invasiva; limita el uso de instrumentos de la vida diaria adecuados a la edad *.
- Grado 3: severa o médicamente significativa, pero no inmediatamente peligrosa para la vida; se indica hospitalización o prolongación de la misma; incapacitante; limita las actividades de la vida diaria para el auto cuidado**.
- Grado 4: consecuencias potencialmente mortales; indicación de intervención urgente.
- Grado 5: muerte relacionada con los efectos adversos.

Actividades de la Vida Diaria:

* Se refiere a la preparación de las comidas, la compra de alimentos o ropa, el uso del teléfono, la administración del dinero, etc.

** Autocuidado se refieren a bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse uno mismo, ir al baño solo, tomar medicamentos, y no postrado en cama.

1.3 FACTORES ASOCIADOS A LA TOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA

De acuerdo con estudios previos realizados en el Instituto Nacional de Cancerología, se ha visto que existen diversos factores que han sido asociados con la toxicidad por tratamiento antineoplásico en los pacientes con CPCNP como el sexo, la edad, el Estado Funcional, el Estado Nutricio, la Superficie Corporal y la cantidad de Masa Muscular [26, 40, 41].

A continuación se presentan los factores asociados a la toxicidad encontrados en la literatura.

1.3.1 GRUPO ÉTNICO

En una revisión realizada por Yoshikazu Hasegawa, MD, et al. Se encontró que en los pacientes con CPCNP existen diferencias en el desarrollo de toxicidad hematológica grave por quimioterapia (anemia, neutropenia y trombocitopenia) dependiente del grupo étnico. Se eligieron esquemas de tratamiento de cisplatino/gemcitabina, cisplatino/vinorelvine y carboplatino/paclitaxel; se definieron 2 grupos étnicos, los asiáticos y no asiáticos (que eran principalmente blancos). Los resultados fueron las siguientes: la combinación de Cisplatino/Gemcitabina causó con más frecuencia neutropenia (OR =3.45, IC 95%=2.58-4.61, $p<0.001$), anemia (OR = 3.27, IC 95%= 2.3-4.56, $p<0.001$) y trombocitopenia graves (OR = 2.04, IC 95%= 1.48-2.82, $p<0.001$) en el grupo de asiáticos que en el de no asiáticos; en la combinación de Cisplatino/Vinorelvine el grupo de los asiáticos desarrolló con mayor frecuencia anemia (OR = 2.43, IC

95%= 1.67-3.54, $p<0.001$) y neutropenia graves (OR = 4.43, IC 95%= 3.09-6.36, $p<0.001$) que el grupo de los no asiáticos. El esquema de Carboplatino/paclitaxel produjo con mayor frecuencia neutropenia (OR=4.79, 4.11-5.59; $p<0.001$) y anemia graves (OR=1.52, IC 95%= 4.11-5.59; $p<0.001$) en los asiáticos que en los no asiáticos [42].

1.3.2 ESTADO FUNCIONAL

La escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, por sus siglas en inglés) es una forma de medir el estado funcional de un paciente oncológico, valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria así como el impacto que la enfermedad va teniendo en el mismo[43]. El puntaje de ésta escala va del 0 al 5, como se muestra en la **Tabla 3**.

TABLA 3. Estado funcional (ECOG)

Grado	ECOG
0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
2	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
3	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
4	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
5	Muerte

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

De acuerdo con la experiencia de investigadores, en los pacientes con un estado funcional deficiente la toxicidad es particularmente un problema; es por ello, que aquellos individuos con un pobre estado funcional son excluidos de los ensayos clínicos, los resultados sugieren que estos pacientes son propensos a ser más susceptibles a los efectos adversos, incluyendo la muerte dentro de los primeros 30 días posteriores al inicio del tratamiento y por cualquier causa [25]. Entre otras cosas un pobre estado funcional (ECOG \leq 2) ha sido asociado con el desarrollo de anemia ($p=0.001$) y la pérdida del apetito ($p=0.022$) [41].

1.3.3 RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA

El metaanálisis de Templeton AJ, et al., indicaron que un valor elevado del índice neutrófilos/linfocitos (INL), es un indicador de la respuesta inflamatoria sistémica (RIS), pero además es un factor pronóstico en diversos tumores sólidos, incluyendo CPCNP[44]. Los mismos resultados se obtuvieron en el metaanálisis de Zhou X, et al, donde el índice asociado fue el de plaquetas/linfocitos (IPL) [45].

Algunas investigaciones realizadas específicamente en CPCNP, en pacientes de primera línea y bajo tratamiento a base de platinos han concluido que el INL e IPL elevados previo al tratamiento, podrían ser potencialmente un biomarcador de menor respuesta a la quimioterapia, supervivencia libre de progresión y supervivencias globales más cortas [46, 47]; adicionalmente, en un estudio en el INCan se encontró asociación entre valores de $IPL \geq 150$ previo al tratamiento con el desarrollo de anemia ($p=0.004$) y toxicidades grado III Y IV ($p=0.008$) [41].

1.3.4 DESNUTRICIÓN EN EL PACIENTE CON CÁNCER DE PULMÓN

En las guías de The European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)[48], se ha hecho el esfuerzo por homogeneizar el concepto de “desnutrición” en el que se ha definido como "un estado resultante de la falta de ingesta o absorción de los nutrimentos que conduce a una alteración de la composición corporal (disminución de la masa libre de grasa) y la masa celular corporal conduce a la disminución de la función física y mental y deterioro del resultado clínico de la enfermedad", para considerar a un individuo como desnutrido, deberá cumplir con al menos 2 de los siguientes 6 criterios:

1. Bajo consumo de energía
2. Pérdida de peso
3. Pérdida de masa muscular
4. Pérdida de grasa subcutánea,
5. Acumulación de líquido
6. Pérdida de la fuerza de agarre de manos

Además se estableció que el riesgo de desnutrición puede ser diagnosticado por cualquiera de las herramientas ya validadas y que deberá ser confirmado por cualquiera de las dos siguientes condiciones:

- Índice de masa corporal reducido ($<18.5\text{kg}/\text{m}^2$), de acuerdo con la definición de insuficiencia ponderal proporcionada por la OMS
- Una combinación de la pérdida de peso e IMC bajo o reducción en el índice de masa libre de grasa dependiente del género.

Según la ESPEN la desnutrición en las enfermedades como el CP, es aquella que está relacionada con un proceso inflamatorio, en la cual la etiología es multifactorial, pues es una condición catabólica caracterizada por una respuesta inflamatoria, incluyendo anorexia y descomposición de tejidos, provocada por la enfermedad subyacente, en este caso el cáncer. Los factores desencadenantes de la inflamación son específicos de la enfermedad, mientras que las vías inflamatorias que conducen a la anorexia, la ingesta reducida de alimentos, la pérdida de peso y el catabolismo muscular son bastante consistentes con enfermedades subyacentes[48]. Se ha estimado que la desnutrición es la causa de muerte del 40% hasta el 80% de los pacientes oncológicos[49]. La incidencia de desnutrición en CP, medida por diferentes métodos, se ha reportado entre el 34.5% hasta el 69%, siendo los pacientes más

afectados, aquellos en etapas avanzadas [50]. En la población mexicana se ha reportado que en los pacientes con CPCNP entre el 51% al 59.7% presentan algún grado de desnutrición al momento del diagnóstico [40, 51].

La desnutrición es una manifestación frecuente en pacientes con CP avanzado y es el fenómeno que más impacta la calidad de vida, incrementando la morbilidad y mortalidad [41, 51], a continuación se presentan algunos indicadores a través de los cuales se ha medido la desnutrición:

Cuantificación del consumo dietario

Aunque existen diversas herramientas para la cuantificación de la dieta, existen diversas limitantes en cada una de ellas, estas pueden estar relacionadas con el encuestado o en relación con el método de evaluación [52].

Limitaciones relacionadas con el encuestado:

- Escolaridad.
- Compromiso con el estudio.
- Memoria.
- Capacidad para describir su forma de alimentarse.
- Alimentación variable.
- Disponibilidad de los alimentos en la región o temporada.
- Hábitos, gustos y costumbres.
- Condiciones del individuo en relación a su fisiología o patologías.

Limitaciones relacionadas con el método de evaluación:

- Capacitación del entrevistador
- Calidad de las instrucciones
- Selección del método de acuerdo con los objetivos del estudio
- Procedimientos de codificación y vaciado de datos
- Estimación de porciones

Métodos de evaluación dietética:

- **Perfil de dieta habitual:** descripción de alimentos y bebidas que suele consumir un sujeto. Incluye las opciones más comunes para cada tiempo de comida.
- **Recordatorio de 24 horas:** recopilación de datos sobre el consumo de alimentos y bebidas del día anterior.
- **Frecuencia de consumo de alimentos (SNUT):** la frecuencia de consumo de alimentos hecho por el Instituto Nacional de Salud Pública, es un cuestionario semicuantitativo que fue elaborado para ser utilizado en estudios epidemiológicos sobre enfermedades crónicas. Este instrumento se compone de 116 ítems de alimentos y 10 frecuencias de consumo. Las frecuencias de consumo pueden ser: cero o más por días, 4-5 por días, 2-3 por día, 1 por día, 5-6 por semana, 2-4 por semana, 1 por semana, 2-3 por mes, menos de una vez por mes o nunca. Luego de recabar los datos se procede a ingresarlos en el software SNUT, en el cual se hará el conteo de la energía, macronutrientes y micronutrientes promedio consumidos en un día. Este cuestionario fue

validado en un grupo de 154 mujeres, se aplicó 2 veces y se comparó contra 16 recordatorios de 24h obteniéndose los siguientes resultados [53]:

Nutriente	SNUT ₁ vs Rec. 24h		SNUT ₂ vs Rec. 24h	
	β	p	β	p
Calorías	0.317	0.0001	0.317	0.0001
Proteínas	0.209	0.0268	0.259	0.0122
Hierro	0.235	0.0086	0.295	0.0047
Zinc	0.281	0.0097	0.212	0.1121
Folatos	0.075	0.4282	0.175	0.0859
B6	0.147	0.0129	0.220	0.0032
B12	0.1511	0.0404	0.198	0.0077

β: coeficiente de regresión

- **Diario de registro de alimentos y bebidas:** registro de lo consumido por el sujeto en un período determinado.
- **Diario de registro de pesos y medidas:** diario de registro de peso y las cantidades de alimentos y bebidas que consumió el sujeto en un período de tiempo determinado.

Indicadores antropométricos del estado de nutrición en el paciente con cáncer

El cálculo del porcentaje de cambio en el peso habitual a lo largo del tiempo es otro indicador muy útil, ya que se sabe que la pérdida de peso en el paciente con cáncer es resultado de la respuesta inflamatoria sistémica y que una pérdida de peso >10% se asocia con mayor toxicidad y mal pronóstico [54]; sin embargo, la presencia de ascitis, adema o un gran crecimiento tumoral podrían sesgar la medición del peso.

El índice de Quetelet o Índice de masa corporal (IMC) es una medida que relaciona el peso con la talla y ya que el peso se afecta más que la talla por el estado nutricional y la composición corporal; para evitar este problema, se aumenta el valor relativo de la talla (elevándola al cuadrado), o lo que es lo mismo, se disminuye el valor relativo del peso [55]. La ecuación es la siguiente:

$$IMC = \frac{\text{peso}}{\text{talla}^2}$$

El IMC es un índice simple que se utiliza comúnmente para clasificar peso insuficiente, el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Sin embargo los resultados no consideran el sexo del individuo ni la cantidad de grasa, la cual difiere entre poblaciones debido, en parte, a las diferentes proporciones del cuerpo. Los riesgos para la salud asociados con el aumento de índice de masa corporal son continuos y la interpretación de las gradaciones de IMC en relación con el riesgo puede ser diferente entre poblaciones; sin embargo la OMS

TABLA 4. Clasificación del IMC según la OMS

Clasificación	IMC (kg/m ²)
Infrapeso	<18.5
Delgadez severa	<16
Delgadez moderada	16-16.99
Delgadez aceptable	17.0-18.49
Normal	18.5-24.99
Sobrepeso	≥25.0
Preobeso	25.0-29.99
Obeso	≥30
Obeso tipo I	30.0-34.99
Obeso tipo II	35.0-39.99
Obeso tipo II	≥40

IMC: índice de masa corporal, OMS: Organización Mundial de la Salud.

hace una clasificación general del grado de nutrición (**véase tabla 4**) [56]. Se ha reportado que en tratamiento con quimioterapia el $IMC < 20 \text{ kg/m}^2$ se asocia a un incremento de anemia ($p=0.006$) y se ha observado una tendencia estadística con neuropatía ($p=0.08$) [41].

Los pliegues cutáneos y circunferencia muscular del brazo son también un método aceptable para valorar la grasa corporal y el compartimiento muscular. La medición más habitual es la del pliegue tricípital y el perímetro del brazo, en el punto medio del brazo no dominante entre el acromio y el olecranon. A pesar de que existen tablas de referencia tomando en cuenta la edad y el sexo, su utilidad se ve limitada por el edema, pacientes encamados y que es necesario estandarizar a cada uno de los observadores que realicen dichas mediciones [57]. Debido a sus limitaciones no se ha comprobado su asociación con desenlaces importantes como la supervivencia de los pacientes con CPCNP [58].

Indicadores bioquímicos

La albúmina es una proteína plasmática que sirve como reflejo del estado del compartimiento proteico visceral; se sintetiza en el hígado, es una proteína reactante de fase aguda negativa y disminuye en respuesta al trauma, cirugías, infecciones y otros procesos infecciosos; cabe mencionar que también se ve afectada por la función renal.

Se considera que la disminución de los contenidos séricos de las proteínas viscerales depende de una reducción de su síntesis hepática en la que influyen factores nutritivos como el aporte de nutrientes (aminoácidos), y no nutritivos como la masa hepática, que condicionará su síntesis, el índice de utilización metabólica de las proteínas y su excreción; entre las desventajas de su utilización está la transferencia del espacio extravascular al intravascular y el grado de hidratación y de expansión del espacio extracelular [59].

El nivel de albúmina en suero ha mostrado estar asociado con prácticamente todas las toxicidades por quimioterapia en pacientes con CPCNP, se ha observado que a menores concentraciones, mayor toxicidad [41].

Evaluación global subjetiva generada por el paciente

La Evaluación Global Subjetiva Generada por el Paciente (EGS-GP) es la herramienta validada y comúnmente usada para evaluar el estado nutricional de los pacientes con cáncer ya que ésta abarca diversos indicadores ya mencionados anteriormente, asignando un puntaje para cada condición; toma en cuenta el peso, el consumo de alimentos, síntomas que interfieren con el consumo de alimentos, actividades y capacidad funcional (secciones contestadas por el paciente); también se evalúa la enfermedad y su relación con el requerimiento nutricional, demanda metabólica y un examen físico (ésta sección es llenada por el médico, enfermera o tratante). De acuerdo con los resultados se podrá clasificar al paciente en 1 de los 3 grupos: bien nutrido o estado anabólico (A), Moderada o sospecha de malnutrición (B) y severamente malnutrido (C) (**Véase Anexo 1**) [60].

De acuerdo con la EGS-GP la desnutrición se presenta en un 40-50% de los pacientes al momento del diagnóstico, incrementando la toxicidad al tratamiento con quimioterapia antineoplásica y afectando negativamente la calidad de vida y el pronóstico [51, 61].

En un estudio realizado en el INCan en 100 pacientes con CPCNP etapa III y IV se reportó que al momento del diagnóstico 51% de los pacientes se encontraban desnutridos con base en la EGS-GP y 50% tenían valores de albúmina menor a 3 g/dL. Después de recibir tratamiento con paclitaxel (175 mg/m²) y cisplatino (80 mg/m²) por 2 ciclos, los pacientes desnutridos y con hipoalbuminemia desarrollaron mayor toxicidad inducida por la quimioterapia comparados con aquellos sin desnutrición (31 vs 22; p=0.02) y con albúmina normal (62 vs 43, p=0.002)[41]. Un segundo estudio en el INCan encontró que existe asociación entre el estado nutricional y la calidad de vida, de acuerdo con la EGS-GP los pacientes con CP que presentaron algún grado de desnutrición disminuyeron significativamente su calidad de vida de acuerdo con el cuestionario de Calidad de Vida Relacionada a la Salud de la EORTC (HRQLQ-C30 Y LC-13)[51].

1.3.5 MASA LIBRE DE GRASA

Existen pocos estudios, pero con un fuerte impacto, que hablan acerca de la cantidad de masa libre de grasa y su asociación con la toxicidad secundaria a los agentes antineoplásicos, éstos hablan sobre todo de una condición conocida como “sarcopenia”, la cual hace referencia a una pérdida importante de masa muscular que suele ser gradual y no necesariamente asociada con la pérdida significativa o repentina de peso [62]. Los efectos perjudiciales de la sarcopenia también se pueden ver en los pacientes más jóvenes, en asociación con el desuso muscular, desnutrición o enfermedades inflamatorias, pero particularmente en el paciente con cáncer [63].

En los pacientes adultos se ha observado que es posible perder masa muscular y ganar masa grasa, a éste fenómeno se le conoce como obesidad sarcopénica [64]. Carla MM Prado, et al., realizaron un estudio en pacientes con tumores sólidos (pulmón, colon y otros) y encontraron que la supervivencia global media fue significativamente asociada con la presencia de sarcopenia (p <0.001, HR 2.4 [1.5-3.9]; la media para los pacientes obesos sin sarcopenia fue de 21.6 meses (16.9-26.3) vs 11.3 meses (7.4-15.2) para aquellos con sarcopenia [65]. Más tarde Martin, et al. Obtienen resultados similares en un estudio en pacientes con cáncer (28% de la población tenía un diagnóstico de cáncer en el tracto respiratorio), donde la mediana de supervivencia global de los obesos que tuvieron pérdida de peso, sarcopenia y baja atenuación muscular fue de 16.7 meses vs 35.6 meses de aquellos obesos que no tuvieron ninguna de las 3 variables; reforzando la asociación entre obesidad sarcopénica y supervivencia global.[66]

Con el sobrepeso y obesidad siendo cada vez más frecuentes en la población mexicana es complicado obtener diagnósticos nutricionales acertados basados en indicadores como el peso, superficie corporal o el índice de Masa Muscular ya que no revelan el verdadero estado catabólico con el que cursan los pacientes con cáncer de pulmón. [24]

Actualmente existen pocos estudios en los pacientes con CPCNP que asocien la masa libre de grasa con el desarrollo de toxicidad por el tratamiento antineoplásico y aún menos que hayan investigado específicamente al Carboplatino, en la **Tabla 5** se muestran estos estudios.

En su estudio Sjøblom B. et al. [67], encontraron que en pacientes bajo tratamiento con Carboplatino + Pemetrexed o Gemcitabine o Vinorelbine, no se encontró asociación entre un pobre ECOG, etapas avanzadas, menor IMC, pérdida del apetito, Carboplatino (mg) por masa libre de grasa (kg), Vinorelbine

+ Carboplatino ni en el subgrupo de Pemetrexed + Carboplatino, con el desarrollo de toxicidad hematológica por quimioterapia grado 3 y 4; pero sí para el sexo femenino (OR=0.43, IC95%=0.23-0.83, p=0.011), la edad avanzada (OR=1.04, IC95%=1.01-1.08, P=0.024) y para el subgrupo de Gemcitabina + Carboplatino (OR=5.25, IC95%=2.77-9.95, P=<0.001). Por otra parte en el subgrupo de Gemcitabina + Carboplatino mayores dosis de Carboplatino por kg de MLG se asociaron con el desarrollo de toxicidad hematológica por quimioterapia grado 3 y 4 (OR=1.23, IC95%=1.0-1.50, p=0.048). Se reportó una incidencia de toxicidad grave de 25.7% (16.8% en el grupo de Carboplatino + Pemetrexed), con un seguimiento de 1 ciclo. Las limitaciones fueron la baja incidencia de toxicidad hematológica y que debido al subregistro de toxicidades no hematológicas, estas no se pudieron incluir en el análisis, también a los pacientes ≥ 75 años se les redujo en un 25% de manera anticipada la dosis de quimioterapia administrada.

Srdic D. et al.[68], en pacientes bajo tratamiento con Platino + Gemcitabina o Paclitaxel o Etopósido, no encontraron asociación entre el sexo, edad, peso, IMC, sarcopenia, niveles de hemoglobina o niveles de Interleucina 6 (IL-6), con el desarrollo de toxicidad por quimioterapia grado ≥ 2 ; pero sí para mayores niveles de albúmina (OR=0.85 P=0.001), proteína C reactiva elevada (OR=1.01, p<0.028), niveles altos de concentración de proteínas (OR=0.89, p <0.03) e importante pérdida de peso en 6 meses (OR= 1.07, p<0.049). Se observó que el 57.2% de la población de estudio desarrolló toxicidad ≥ 2 durante el primer ciclo de quimioterapia. Una posible limitación fue la baja incidencia de sarcopenia en las mujeres (17%).

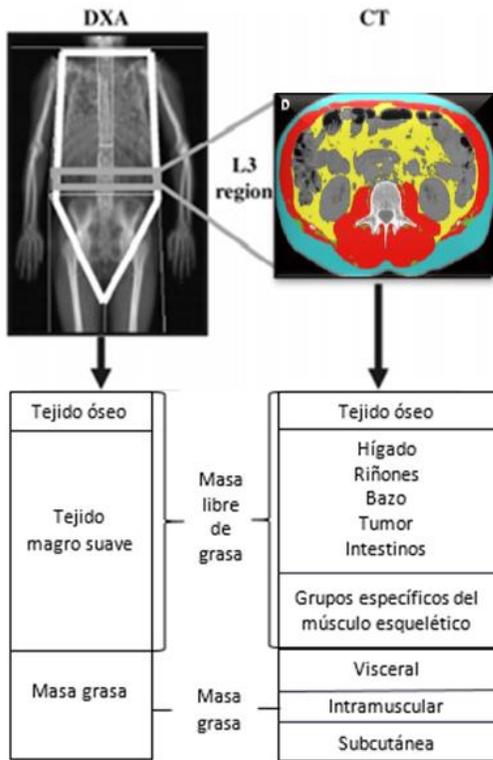
En otro estudio de Sjøblom B. et al. [69], en pacientes bajo tratamiento con Gemcitabina + Vinorelbine, no encontraron asociación entre el sexo, edad avanzada, pobre ECOG, etapa avanzada, ni pérdida del apetito, con el desarrollo de toxicidad hematológica por quimioterapia grado 3 y 4; pero sí para menor IMC (OR= 1.13 IC95%=1.01–1.26, p=0.041), mayor dosis de Gemcitabina por MLG (OR=1.15, IC95%=1.02-1.29), p= 0.018) y mayor dosis de Vinorelbine por MLG (OR= 10.42, IC95%=1.36-80.0, p=0.024). Se observó que el 16.3% de la población desarrolló toxicidad hematológica grado 3 y 4, durante el primer ciclo de quimioterapia. Las limitaciones fueron la baja incidencia de toxicidad, que puede ser debido a la dificultad para recabar los datos y que a los pacientes ≥ 75 años se les hizo una reducción de la dosis del 25%.

Stene B. et al. [70], observaron que en pacientes bajo tratamiento con Carboplatino + Vinorelbine o Gemcitabina el diagnóstico de sarcopenia no se asoció con el desarrollo de toxicidad hematológica grado 3 y 4, las principales limitaciones que se reportan en este estudio fueron el tamaño de la muestra (n=35), además del punto de corte establecido para el diagnóstico de sarcopenia.

En el estudio de Arrieta, O. et al (2015) los pacientes que participaron en el estudio fueron aquellos que estuvieran bajo tratamiento con Afatinib, los resultados del estudio arrojaron que el sexo, la edad avanzada, un pobre ECOG, menor peso, menor IMC, menor superficie corporal, la presencia de sarcopenia (medida por TC), menor albúmina y menor hemoglobina no fueron factores que se asociaran, únicamente un pobre estado nutricional (HR=3.308, IC95%=1.016–10.772, p=0.047) se encontró que influía en el desarrollo de la toxicidad gastrointestinal grave; pero además, al realizar un subanálisis de los datos se encontró que aquellos que tenían menor IMC y sarcopenia tienen mayor toxicidad limitante de dosis comparados con aquellos con mayor IMC sin sarcopenia (71.4% vs 18.9%, p=0.0017).

1.3.5.1 MEDICIÓN DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL

Imagen 5.- Comparación de la medición de la composición corporal por DXA vs. TC



Adaptado de Mourtzakis et al. 2008.

Por definición la masa libre de grasa es el conjunto de tejido óseo, órganos como el hígado, los riñones, el bazo, el mismo tumor e intestinos, así como grupos específicos de músculos. (Véase Imagen 1) [71]. Existen diversos estudios a través de los cuales se puede realizar la medición de la cantidad de masa libre de grasa en el cuerpo como la impedancia bioeléctrica, la resonancia magnética, la absorciometría dual de rayos X (DXA) o la tomografía axial computarizada (TC)[71]; sin embargo, el estándar de oro usado para medir la composición corporal en la población general es el estudio DXA, a pesar de esto, en el área de la oncología, se enfrentan diversas desventajas que dificultan su uso y esto se debe principalmente a que no suele estar disponible en la práctica clínica; es por ello que específicamente en esta área, el uso de la TC para la evaluación de la composición corporal ha demostrado ser considerado como un estándar de oro por ser clínicamente práctico y un método preciso para la cuantificación del área de músculo esquelético, con la misma calidad y mayor alcance que el estudio DXA [72].

El análisis regional de la grasa y el tejido libre de grasa en la tercera vértebra lumbar con DXA o TC predicen fuertemente la masa libre de grasa ($r = 0.94$; $p < 0,001$). La ventaja de las imágenes de TC es que distinguen entre los músculos específicos, tejidos adiposos y órganos, no previstos por DXA. [71-73].

En poblaciones de edad avanzada se ha visto que la masa libre de grasa baja es un factor de riesgo para la morbilidad y mortalidad [74]. Es por ello que, se sugiere que no solo en esta población sea realizado un estudio de composición corporal, sino que también en aquellos pacientes con enfermedades crónicas y en estudios epidemiológicos [75].

Debido a que entre regiones existen diferencias en la composición corporal, se requiere establecer puntos de corte específicos para cada una de ellas; estableciendo como normal, 2 desviaciones estándar por arriba y 2 por debajo de la media poblacional, lo que representa el 95% de la población estudiada [76]. A nuestro conocimiento, en México no existen puntos de corte específicos para la cantidad de MLG normal; sin embargo, se han realizado estudios en otros países y el más parecido a la población mexicana es el realizado en la población Norteamericana, en el que se incluyeron 3 grupos étnicos: blancos no hispanos, negros no hispanos y mexicano-americanos; estableciéndose las tablas de los percentiles haciendo distinción entre hombres y mujeres, de edades de entre 25 y 69 años, aclarando que la MLG entre los 25 y 80 años de edad, permanece relativamente estable por percentil [77].

Tabla 5. ESTUDIOS QUE ASOCIAN LA MASA LIBRE DE GRASA CON EL DESARROLLO DE TOXICIDAD POR EL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO

AUTOR	n	Tx	SARCOPENIA (%)	Línea de QT	Mediciones	RESULTADOS: MASA LIBRE DE GRASA	RESULTADOS: SARCOPENIA
Sjøblom B. et al (2016)	424	Carboplatino + Pemetrexed o Gemcitabina o Vinorelbine	-	1	Posterior al ciclo 1 de QT	En el subgrupo de gemcitabine + carboplatino mayores dosis de Carboplatino por kg de MLG se asociaron con el desarrollo de toxicidad hematológica (OR=1.23, IC 95%: 1.0-1.50, p=0.048).	
Srdic D. et al (2016)	100	Platino + Gemcitabina o Paclitaxel o Etoposido	47	1	Posterior a ciclo 1 de QT		La presencia de sarcopenia no se asocia con el desarrollo de quimiotoxicidad.
Arrieta, O. et al (2015)	84	Afatinib	36.8	2-4	Durante 4 ciclos de QT		Pacientes con menor IMM y menor IMC presentan mayor toxicidad limitante de dosis (71.4% vs 18.9%, p=0.0017).
Sjoblom B. et al (2015)	153	gemcitabina + vinorelbine	-	1	Día 8, 15 y 21-22 del 1er ciclo	Mayores dosis de Gemcitabina por kg de MLG fueron asociadas con el desarrollo de toxicidad hematológica grave (OR:1.15; 95%CI: 1.02–1.29, p=0.018)	
Stene et al. (2014)	35	Carboplatino + Vinorelbine o Gemcitabina	74.2	-	Durante 3 ciclos de QT		El diagnóstico de sarcopenia no se asocia con el desarrollo de anemia, trombocitopenia o neutropenia graves

QT: quimioterapia, MLG: masa libre de grasa.

Para medir la cantidad de masa libre de grasa (kg) por TC se llevan a cabo los siguientes pasos:

1. Se ubica la 3ra vértebra lumbar en la tomografía y se guarda como una imagen independiente.
2. La imagen obtenida se analiza con un software diseñado para medir los diferentes compartimentos del cuerpo (Slice-O-Matic, FatSeg, OsiriX o ImageJ) para obtener el área muscular (cm²) [78, 79].
3. Este último resultado se sustituye en la siguiente fórmula:

$$MLG (kg) = 0.30 (masa\ muscular\ en\ L_3\ medida\ en\ la\ TC\ [cm^2]) + 6.06^2$$

Existe otro indicador similar al IMC, pero en este caso se utilizan las variables de área muscular en L3 y la superficie corporal (SC), a este índice se le conoce como índice de musculo esquelético (IME) [71].

1. Se calcula la superficie corporal con la siguiente fórmula:

$$Superficie\ Corporal\ (m^2) = \sqrt{\frac{peso\ (kg) * talla\ (cm)}{3600}}$$

2. Se divide el área calculada en L3 entre la SC (cm²/m²).
3. En algunos estudios se han utilizado los siguientes puntos de corte para diagnosticar sarcopenia:
 - a. Hombres: 55.4 cm²/m²
 - b. Mujeres: 38.9 cm²/m²

1.9 CÁLCULO DE LA DOSIS DE CARBOPLATINO

La dosis de carboplatino que se le administra al paciente se calcula mediante la fórmula de Calvert, esta fórmula fue creada en 1989 recabando datos de los expedientes de 18 pacientes; el mismo año la ecuación fue validada con la información de 31 pacientes de manera prospectiva, quedando como se muestra a continuación [29]:

$$\text{Dosis de Carboplatino (mg)} = AUC (TFG + 25)$$

Donde:

- **AUC:** concentración de Carboplatino medida en mg por ml/minuto que se encuentra en el plasma, posterior a la administración intravenosa (esta concentración puede ser de 5, 6 o 7 mg/ml*min) [29].
- **TFG:** tasa de filtrado glomerular estimada por la ecuación de Cockcroft-Gault.

$$TFG = \frac{[140 - edad\ (años)] * peso\ (kg)}{creatinina\ sérica\ x\ 72}$$

1.9.1 TASA DE FILTRADO GLOMERULAR

La tasa de filtración glomerular (TFG) es una excelente medida de la capacidad de filtración de los riñones. Dado que la tasa de filtración glomerular renal total es igual a la suma de las tasas de filtración en cada una de las nefronas en funcionamiento, la TFG total puede ser usada como un índice de funcionamiento de la masa renal. En la práctica clínica la estimación de la TFG permite una dosificación correcta de los fármacos excretados por filtración glomerular para evitar la toxicidad potencial de los medicamentos [80].

Para obtener el valor de la TFG se pueden usar **métodos cuantificados** (Midiendo la depuración de la sustancia filtrada) y **métodos estimados** [81].

Los métodos cuantificados se dividen en invasivos y no invasivos:

- **Métodos invasivos:** Si una sustancia en la concentración estable en el plasma es fisiológicamente inerte, se filtra libremente en el glomérulo, y no es secretada, reabsorbida, sintetizada, ni metabolizada por el riñón, la cantidad de dicha sustancia filtrada en el glomérulo es igual a la cantidad excretada en el orina. [80, 81].
 - Inulina: polisacárido que proviene de una planta, es considerado como el estándar de oro. Mediciones de la depuración de inulina en adultos jóvenes saludables, hidratados (ajustados a una superficie corporal estándar de 1,73 m²) tienen valores medios de 127 ml/min/1,73 m² en hombres y 118 ml/min/1,73 m² en mujeres con una desviación estándar de aproximadamente 20 ml/min/1,73 m² [82]. Entre los adultos, los estudios sugieren que la TFG es inferior en edades más avanzadas. Después de la edad 20 a 30 años, la TFG disminuye en aproximadamente 1,0 ml/min/1,73 m² por año con sustanciales variaciones entre individuos, incluso entre individuos "sanos" [83, 84].
 - Marcadores:
 - Yodo 125 marcado con iotalamato (125I-iotalamato)
 - Cromo 51 marcado con ácido
 - Etilendiaminotetraacético (EDTA) (51Cr-EDTA)
 - Cistatina C
 - Vancomicina

Desventajas: debido a la complejidad del procedimiento (infusión de las sustancias por vía intravenosa y la posterior medición) y costosos; no son técnicas viables en la práctica clínica [84].

- Métodos no invasivos:
 - Aclaramiento de creatinina con orina de 24hr: para su cálculo se requiere recolectar la orina de 24 horas y medir la creatinina en sangre, estos datos se sustituyen en la siguiente fórmula:

$$\text{Aclaramiento de creatinina} = \frac{[\text{Cr en orina (mg/dl)} \times \text{volumen (ml)}]}{[\text{Cr en suero } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right) \times \text{tiempo (min)}]}$$

Desventajas: dificultad para la recolección de orina cronometrada, no recolectar la totalidad de la muestra, y la amplia variabilidad intra sujetos. Además, hay una cierta secreción tubular de creatinina y, como resultado, los individuos sanos podrían tener un aclaramiento de creatinina superior a la que se obtiene con la depuración de inulina (10 a 40%), por lo tanto sobreestima la TFG [80, 81].

Métodos estimados: son aquellas fórmulas creadas mediante regresiones, éstas intentan predecir el valor de la TFG a través de otras variables que han sido asociadas [80, 85, 86]. En la **Tabla 6** se muestran algunas de las más usadas.

Desventajas: aquellas ecuaciones que requieren de los niveles de creatinina sérica se ven afectados, ya que estos valores pueden cambiar drásticamente por diversos factores y condiciones, como consecuencia, la TFG estimada se vuelve poco fiable, además de que se han ido descubriendo otros factores modificadores de la función renal que algunas fórmulas no consideran [84-91].

1.9.2 CREATININA SÉRICA

Como se mencionó anteriormente, la ecuación de CG es la fórmula que ha sido validada para su uso en el área de la oncología médica para el cálculo de la TFG y ésta a su vez requiere de los niveles de creatinina sérica.

La creatinina es un producto de desecho en la sangre. Viene de la proteína de la dieta y la descomposición normal de los músculos del cuerpo. La creatinina se elimina de la sangre por los riñones y luego sale del cuerpo en la orina. Si se padece enfermedad de los riñones, el nivel de creatinina en la sangre aumenta [80, 92].

Como se muestra en la **Tabla 7**, la creatinina sérica se ve afectada por factores independientes de la TFG, incluyendo la edad, el género, la raza, el tamaño corporal, dieta, ciertos medicamentos y métodos de análisis de laboratorio [80, 93-97].

TABLA 6. Métodos estimados para el cálculo de la tasa de filtrado glomerular

MÉTODO PARA DETERMINAR LA TFG	AÑO	Población	INFORMACIÓN REQUERIDA	FÓRMULA	\bar{X} de % de error
Cockcroft y Gault (CG)	1973	TFG de 30 a 130 ml/min	Edad Peso Creatinina sérica Sexo	$= \frac{[140 - \text{edad (años)} \times \text{peso (kilogramos)}]}{[72 \times \text{Cr en plasma (mg/dl)}]}$ <p>*Multiplicar por 0.85 si es mujer</p>	-9.0 a 52
Chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI)	2009	TFG <60 ml/min/ Y TFG >60 ml/min/ + proteinuria	Edad Creatinina sérica Sexo Etnia	<p>Negros</p> <p>Femenino Cr≤0.7 = $166 \times (\text{CrS}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{edad}}$ Cr>0.7 = $166 \times (\text{CrS}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{edad}}$</p> <p>Masculino Cr≤0.9 = $163 \times (\text{CrS}/0.7)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{edad}}$ Cr>0.9 = $163 \times (\text{CrS}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{edad}}$</p> <p>Blancos y otros</p> <p>Femenino Cr≤0.7 = $144 \times (\text{CrS}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{edad}}$ Cr>0.7 = $144 \times (\text{CrS}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{edad}}$</p> <p>Masculino Cr≤0.9 = $141 \times (\text{CrS}/0.7)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{edad}}$ Cr>0.9 = $141 \times (\text{CrS}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{edad}}$</p>	8.5
The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)	1999	TFG <60 ml/min/	Edad Creatinina sérica Sexo Etnia Nitrógeno ureico o urea Albúmina	$= 170 \times \text{CrS}^{-0.999} \times \text{edad}^{-0.176} \times \text{BUN}^{-170} \times \text{Alb}^{0.318}$ <p>×0.762 (si es mujer) ×1.18 (si es afroamericano)</p>	-9 a 32
Wright	2001	Cáncer	Peso Edad Sexo Creatinina sérica	$= 0.134 \times \text{peso} + \frac{(218 \times \text{peso} \times (1 - (0.00457) \times (1 - (0.217 \times \text{sexo})))}{\text{CrS}}$	-8.7
Muscle Surface Area-Estimating Creatinine Clearance (MSA-eCrCl)	2015	Cáncer gastrointestinal	Área muscular en L3 Creatinina sérica	$= \frac{\text{Área muscular de L3} \times 42}{\text{CrS}}$	3.2

Cr: creatinina; CrS: creatinina sérica; BUN: nitrógeno ureico plasmático; Alb: albúmina

TABLA 7.- FACTORES QUE AFECTAN LA CONCENTRACIÓN DE CREATININA SÉRICA

FACTOR	EFFECTO EN LA CREATININA SÉRICA	MECANISMO
Enfermedad renal	Incremento	Disminuye la TFG; sin embargo, el aumento es atenuado por el incremento de secreción tubular de creatinina y por la disminución de su producción.
Masa muscular reducida	Disminución	Reduce la producción de creatinina; es común en niños, mujeres, envejecimiento y malnutrición. Baxmann, A. C., et al., encontró que existe una importante correlación entre los niveles de creatinina y la Masa Libre de Grasa ($r=0.734$) [98].
Edad	Disminución	El envejecimiento incluye el deterioro progresivo de la función y la estructura renal. Después de los 30 años, la filtración glomerular y las tasas de flujo sanguíneo renal disminuyen de forma lineal, por lo que los valores alrededor de los 80 años son sólo la mitad a dos tercios los medidos en adultos jóvenes.
Sexo	Incremento Disminución	Dicho fenómeno puede ser explicado por las diferencias entre composición corporal: los hombres se componen de mayor cantidad de masa muscular que las mujeres por lo que presentan valores de creatinina más elevados.
Ingesta de carne cocida	Incremento	Es importante para el incremento en la producción de creatinina; sin embargo, dicho aumento puede estar atenuado por un incremento transitorio de la TFG.
Malnutrición	Disminución	Reduce la producción de creatinina debido a la masa muscular y a la reducción del consumo de carnes.
Trimetoprim, cimetidina	Incremento	Inhibición de la secreción tubular de creatinina.
Flucitosina, algunas cefalosporinas, los salicilatos y la pirimetamina.	Incremento	Fármacos cuya secreción renal compite con la creatinina, pudiendo aumentar la misma sin existir una alteración glomerular, llegando a alcanzar valores de hasta 20-30% respecto a las cifras basales.
Cetoacidosis	Incremento	Los niveles de creatinina se encuentran falsamente elevados debido a la deshidratación y a la interferencia de los cuerpos cetónicos con la técnica habitual de determinación de creatinina (Jaffe).

Por todo lo anterior, es necesario considerar las diferentes condiciones en las que se presentan los pacientes con CPCNP para el inicio del tratamiento antineoplásico ya que pueden padecer alguna otra enfermedad crónica, pueden presentar cambios en el consumo de alimentos, pérdida de masa muscular asociada con la caquexia, anorexia, etc. En estas situaciones, la producción de creatinina puede verse alterada, exponiendo a los pacientes a dosis inadecuadas de Carboplatino [88, 89, 95].

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Por arriba del 50% de los pacientes con CPCNP cursan con algún grado de desnutrición al momento del diagnóstico, otros más presentan características que ponen en riesgo su estado nutricional, como la elevación de la respuesta inflamatoria sistémica, un pobre estado funcional, otras comorbilidades como la diabetes tipo 2 o la hipertensión arterial y síntomas asociados al tumor. Todos estos factores contribuyen a que la composición corporal del paciente se vaya deteriorando rápidamente, como prueba de ello, se sabe que en nuestra población el paciente perderá alrededor de un 8.4% de su peso habitual antes de ser diagnosticado [51].

La pérdida de peso puede condicionar la relación masa magra/masa grasa adecuada. La incidencia de la sarcopenia es aproximadamente del 47% y se puede hacer más evidente con el paso del tiempo; sin embargo, el paciente también puede desarrollar obesidad sarcopénica y no saberlo, las estadísticas nos dicen que hasta un 59% de los pacientes con sobrepeso u obesidad ($IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$) la presentan y como este no es un estudio de rutina difícilmente podría ser diagnosticado [73]. Cabe resaltar que ninguno de los factores antes mencionados se puede modificar fácilmente previo al inicio del tratamiento antineoplásico, por lo que la mayoría de los pacientes no se encontrará en las condiciones óptimas.

A pesar de existir un punto de corte para el diagnóstico de sarcopenia, este no ha demostrado ser un buen factor pronóstico para el desarrollo de toxicidad por el tratamiento antineoplásico; por otra parte, la masa libre de grasa también es una variable que refleja las condiciones de la composición corporal y se ha visto que podría predecir la toxicidad de diferentes combinaciones de tratamientos.

El cálculo de la quimioterapia basada en Carboplatino que se aplica a cada paciente se realiza de manera individualizada, se toma en cuenta la edad, el sexo, los niveles de la creatinina en plasma y el peso corporal; pero se desconoce si la cantidad masa libre de grasa modifica lo suficiente el valor de la creatinina como para conducir a una sobreestimación de la dosis y con ello el riesgo a desarrollar mayor toxicidad, ya que esto podría causar por parte del paciente poco apego al tratamiento y peor calidad de vida relacionada a la salud.

Como consecuencia del desarrollo de toxicidad grave, en algunos casos, se suspende el tratamiento hasta que el paciente se recupere, posteriormente se pueden hacer ajustes de la dosis administrada e incluso suspender el tratamiento de manera definitiva, lo que al final de cuentas va a impactar en la supervivencia del paciente.

3 JUSTIFICACIÓN

Día con día va en aumento el número de investigaciones que van dirigidas al desarrollo de nuevos tratamientos oncológicos que están incrementando la supervivencia de los pacientes y convirtiendo al CPCNP en una enfermedad crónica. Es por ello que se requiere no solo hacer que el paciente viva más, si no que lo haga pero con calidad de vida, esto implica que los agentes antineoplásicos sean menos agresivos en su toxicidad; a su vez, esto involucra realizar más estudios clínicos para determinar cuáles son los factores asociados a la toxicidad de cada medicamento.

La masa libre de grasa parece ser una variable que promete buenos resultados en cuanto a la predicción del desarrollo de toxicidad por agentes antineoplásicos, se han hecho pocos estudios que busquen esta asociación con la administración del Carboplatino y los que existen muestran que la MLG baja puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de toxicidad, pero no para todas las combinaciones que lo involucran. Es por ello que se requieren estudios para cada una de las combinaciones de fármacos.

Siendo el Carboplatino uno de los tratamientos de primera elección para el CPCNP, que además requiere de los niveles de creatinina (la cual guarda una alta correlación con la cantidad de masa muscular) para su cálculo y dada la alta pérdida de peso a expensas de masa libre de grasa en los pacientes con CPCNP, surge la necesidad de determinar la asociación entre la cantidad de masa libre de grasa con el desarrollo de toxicidad por Carboplatino.

Los resultados del presente estudio servirán para proponer nuevas intervenciones y/o abordaje para los pacientes con mayor susceptibilidad, esta a su vez podría disminuir la frecuencia de toxicidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes con CPCNP en etapas avanzadas.

4 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación entre la cantidad de masa libre de grasa y la toxicidad asociada a Carboplatino en pacientes con CPCNP avanzado?

5 OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar el efecto de la masa libre de grasa en la dosis calculada y toxicidad de quimioterapia basada en Carboplatino en pacientes con CPCNP avanzado.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características basales de la población y determinar si existen diferencias entre los pacientes con masa libre de grasa baja y aquellos con masa libre de grasa normal.
- Identificar las toxicidades gastrointestinales y hematológicas más frecuentes, posterior a 2 ciclos de quimioterapia con Carboplatino.
- Determinar los factores asociados al desarrollo de toxicidad, posterior a 2 ciclos de quimioterapia con Carboplatino.
- Determinar los factores asociados al desarrollo de toxicidad, a través de variables confusoras posterior a 2 ciclos de quimioterapia con Carboplatino.

6 HIPÓTESIS

HIPÓTESIS GENERAL

- Los pacientes con masa libre de grasa baja reciben mayores dosis de Carboplatino y presentan más toxicidad por quimioterapia con Carboplatino que aquellos con masa libre de grasa normal.

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

- Los pacientes con masa libre de grasa baja reciben 10% más dosis de Carboplatino por Kg de masa libre de grasa que aquellos con masa libre de grasa normal.
- Las toxicidades más frecuentes posteriores a 2 ciclos con quimioterapia con Carboplatino son leucopenia y náuseas.
- La masa libre de grasa baja es uno de los factores asociados a la toxicidad por quimioterapia basada en Carboplatino.
- En un modelo multivariado, la masa libre de grasa baja es uno de los factores asociados a la toxicidad por quimioterapia basada en Carboplatino.

7 DISEÑO DE ESTUDIO

DISEÑO DEL ESTUDIO: Cohorte prospectivo

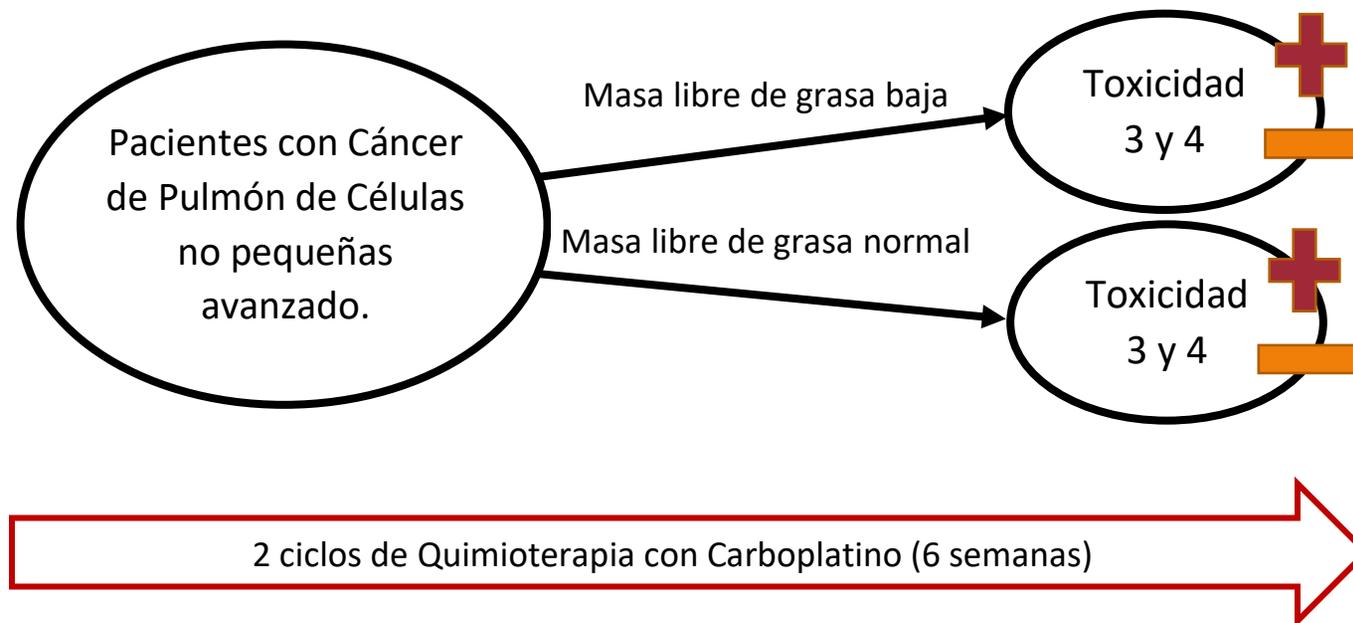
PREGUNTA PECO:

POBLACIÓN: pacientes con Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas

EXPOSICIÓN: menor masa libre de grasa

COMPARADOR: mayor masa libre de grasa

OUTCOME: toxicidad grave por quimioterapia, posterior a 2 ciclos (6 semanas).



8 METODOLOGÍA

8.1 LUGAR Y TIEMPO:

Unidad funcional de Oncología Torácica INCan
Febrero 2016 – Enero 2017

8.2 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se utilizó un cálculo de tamaño de muestra para 2 proporciones, con un error alfa del 5%, un poder del 90%; con una incidencia de toxicidad limitante de dosis por el tratamiento antineoplásico del 71.4%, en el grupo con menor índice de masa muscular y una incidencia del 18.8% de desarrollo de toxicidad limitante de dosis, por el tratamiento antineoplásico en el grupo con mayor índice de masa muscular [40]. Considerando un 20% de pérdidas, el resultado es una n de 34 pacientes.

Fórmula para 2 proporciones:

$$n = (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \frac{(p_1(1 - p_1) + p_2(1 - P_2))}{(P_1 - P_2)^2}$$

$$n = (1.96 + 1.28)^2 \frac{(0.714_1(1 - 0.714) + 0.188(1 - 0.188))}{(0.714 - 0.188)^2}$$

$$n = 10.4976 \frac{0.35686}{0.276} = 13.5 \approx 14 \text{ individuos por cada grupo}$$

Z_{α/2}: para un nivel de confianza del 95%, Z_α es 1.96.

Z_β: con un poder del 90%, el valor Z_β es de 1.28.

P1= que representa una toxicidad por el tratamiento antineoplásico del 71.4%, en el grupo de pacientes con menor índice de masa muscular.

P2= que representa una toxicidad por el tratamiento antineoplásico del 18.8%, en el grupo de pacientes con mayor índice de masa muscular.

Considerando 14 individuos por cada grupo, el resultado es una n=28 pacientes, agregando un 20% de pérdidas:

$$n = (28) (1.2) = 33.6 \approx 34$$

El resultado es un total de 34 pacientes.

8.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes mayores de edad (≥ 18 años)
- Diagnóstico de CPCNP en etapa III o IV
- Candidatos a recibir tratamiento de primera línea con cualquiera de las siguientes 2 combinaciones Carboplatino con Paclitaxel o Carboplatino con Pemetrexed.
- Buen estado funcional (ECOG 0-2)
- Contar con TC reciente (no más de un mes de haberse realizado)
- Que el cálculo de la quimioterapia se haya llevado a cabo con base en las guías vigentes.

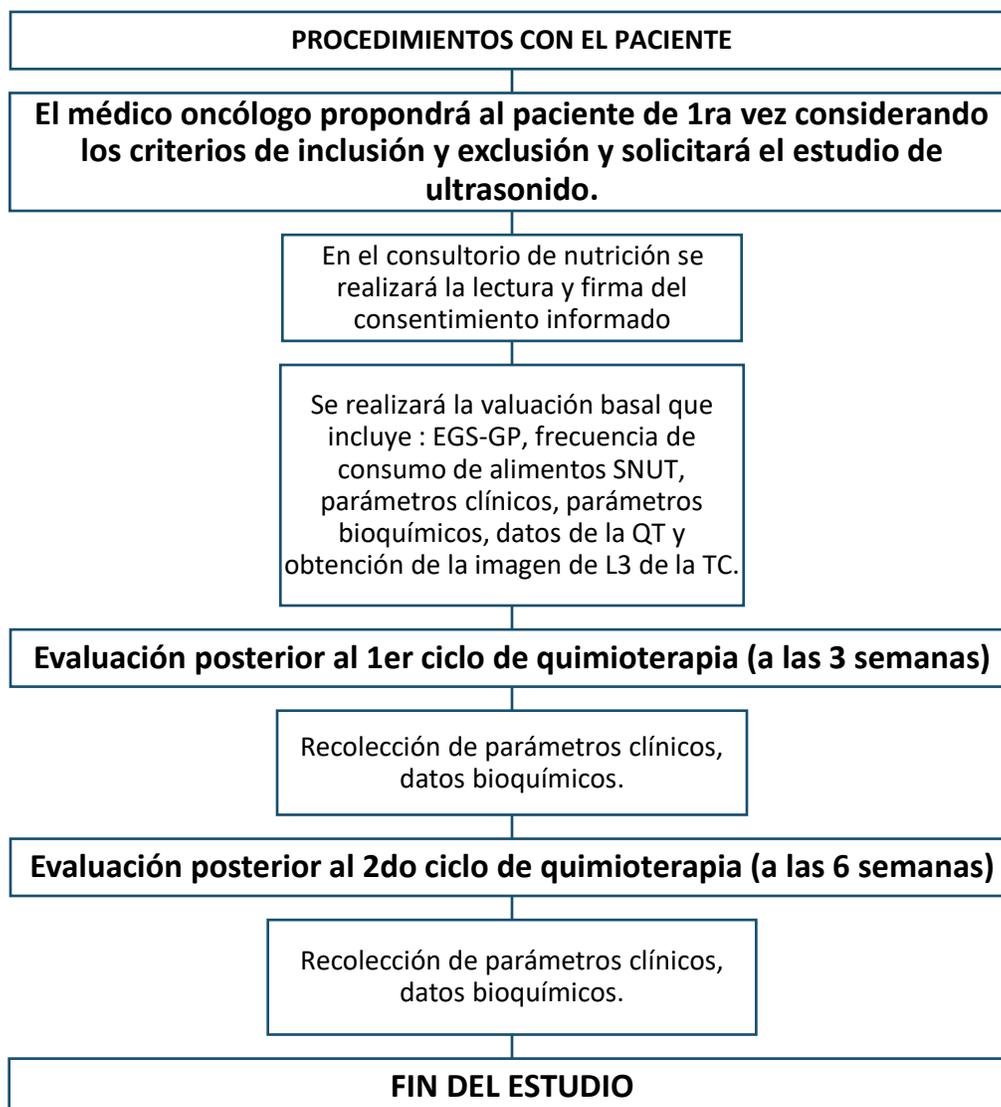
8.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que insuficiencia renal K-DOQI 3 a 5.[99]
- Pacientes con presión arterial descontrolada (>140 mmHg)
- Pacientes con Diabetes descontrolada (>130 mg/dL)
- Pacientes con desequilibrio hidroelectrolítico confirmado con los estudios de laboratorio.
- Pacientes con elevado consumo de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (aspirina, ibuprofeno, etc. >1 mes).

8.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- No completar al menos hasta el tiempo 1 de la evaluación del estudio.
- No contar con resultados de la composición corporal por TC

8.6 RECOLECCIÓN DE DATOS



8.7 MATERIALES Y MÉTODOS

Las 3 evaluaciones fueron realizadas por 2 nutriólogas de la unidad Funcional de Oncología Torácica del INCan.

EVALUACIÓN BASAL

- Hoja de datos médicos que incluye **(Anexo 1)**:
 - Cuestionamiento sobre antecedentes personales patológicos.
 - Registro del peso y talla leído del expediente (realizado por personal de enfermería).
 - Registro de los datos de la quimioterapia obtenidos del expediente.
- Evaluación global subjetiva (EGS-GP) **(Véase anexo 2)**
- Evaluación del consumo de micro y macronutrientes a través de la frecuencia de consumo de alimentos SNUT **(Véase anexo 3)** [53]
- Registro de parámetros bioquímicos: hemoglobina, albúmina, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, albúmina, hemoglobina y creatinina.
- La cantidad de masa muscular se medirá por tomografía en la vértebra lumbar 3 y se analizará en el software Slice-O-Matic V4.2 (Tomovision, Montreal, Canadá)[71].

Posteriormente el área muscular se sustituye en la siguiente fórmula:

$$MLG (kg) = 0.30 (masa\ muscular\ en\ L_3\ medida\ en\ la\ TAC\ [cm^2]) + 6.06^2$$

EVALUACIÓN POSTERIOR AL PRIMER Y SEGUNDO CICLO

- Para medir la toxicidad hematológica se obtendrán los siguientes parámetros:
 - Creatinina en suero
 - Hemoglobina
 - Leucocitos
 - Linfocitos
 - Plaquetas
- Toxicidad gastrointestinal: se cuestionará a los pacientes sobre algunos síntomas manifestados a lo largo del ciclo 1 y ciclo 2 de la quimioterapia **(Véase anexo 4)**.

Se obtendrá el grado de toxicidad tanto hematológica como gastrointestinal (0-5) comparando los parámetros de cada pacientes contra el instrumento de “Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4” [39].

9 PLAN DE ANÁLISIS

Se realizará de la siguiente manera de acuerdo con los objetivos

- **Objetivo 1:**

La **variable Masa libre de grasa** primero se ajustó por la estatura de cada paciente (kg/m^2), se determinó el percentil en el que se encontraba cada individuo por sexo según las tablas de Kudsk et al.[77], y finalmente aquellos con percentiles por debajo de 2.5 fueron considerados como “MLG baja” y el resto como “MLG normal”.

Se determinó la distribución de las **variables independientes cuantitativas** (edad, peso, IMC, tasa de filtrado glomerular, superficie corporal, creatinina, dosis de Carboplatino, índice plaquetas/linfocitos, índice plaquetas/neutrófilos, albúmina, hemoglobina, consumo de energía, proteínas, hierro, zinc, folatos, vitamina B₆ y vitamina B₁₂) por medio de la prueba Shapiro-Wilk ($n < 30$ pacientes). Se reportó la media \pm desviación estándar para las variables con distribución normal o mediana con sus respectivos percentiles 25 y 75 para las variables con libre distribución.

Para las **variables independientes categóricas** (sexo, etapa, estado funcional, estado de nutrición, AUC, tipo de tratamiento, presencia de diabetes y presencia de hipertensión) los resultados se reportaron como proporciones.

Para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de MLG baja y MLG normal se utilizaron las siguientes pruebas:

- T de student para variables cuantitativas con distribución normal. Cuando en la prueba de Leve se obtuvo una $p > 0.05$ se asumieron varianzas iguales y para $p \leq 0.05$ no se asumieron varianzas iguales.
- U de Mann Whitney para variables cuantitativas con libre distribución o para variables ordinales.
- Prueba exacta de Fisher para variables dicotómicas (cuando hubo un recuento menor a 5 en alguna de las casillas) o chi cuadrada (cuando todas las casillas tuvieron un recuento ≥ 5).

- **Objetivo 2**

Se determinaron los grados de toxicidad hematológica del 0-4 de cada paciente, de acuerdo con los parámetros bioquímicos leucocitos, linfocitos, neutrófilos, plaquetas y hemoglobina; se asignó el grado de toxicidad según la herramienta CTCAE V.4 [39].

Se determinaron los grados de toxicidad gastrointestinal del 0-4 de cada paciente de acuerdo con los síntomas manifestados de falta de apetito, náuseas, estreñimiento, disgeusia, vómito, diarrea, xerostomía, mucositis, distensión abdominal y disfagia; se asignó el grado de toxicidad según la herramienta CTCAE V.4 [39].

Para la **variable dependiente**, se dicotomizaron las toxicidades hematológicas, gastrointestinales y todas las toxicidades (incluye las 2 anteriores) como toxicidad ausente o leve cuando la toxicidad se encontraba entre los grados 0-2 o como toxicidad grave que se refiere a los grados 3 y 4.

Estos resultados se reportaron como frecuencias con sus respectivas proporciones haciendo distinción por el tipo de quimioterapia.

- **Objetivo 3**

Se utilizó la prueba Chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher (solo en el caso de que el recuento esperado de alguna casilla fuera <5) para evaluar la asociación entre variables dependientes e independientes, se tomó como asociación significativa una $p \leq 0.05$ y como tendencia estadística una $p \leq 0.10$.

- **Objetivo 4**

Análisis multivariado: se tomaron aquellas variables con asociación significativa o que mostraron una tendencia estadística ($p=0.10$) y se controlaron por variables antecedentes (edad, sexo, IMC, estado funcional). Se tomaron como asociación significativa una $p \leq 0.05$, la precisión de la magnitud del efecto se estimó mediante el intervalo de confianza (IC) del 95%. La prueba estadística utilizada fue una regresión logística binaria. Se probaron diversos modelos hasta encontrar el que explicó mejor el desarrollo de toxicidad grave.

El análisis estadístico fue realizado con el paquete estadístico SPSS v22©.

10 CONCEPTUALIZACIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	TIPO DE VARIABLE
Toxicidad por quimioterapia	Señal desfavorable y no intencionada, síntoma o padecimiento temporal asociado con el uso de un tratamiento médico o procedimiento que puede o no estar considerado como parte del tratamiento o procedimiento [39].	Síntoma o padecimiento temporal asociado con la aplicación del Carboplatino que puede ser leve o severo.	Leve o ausente: grados 0-2 Severo: grados 3 y 4	cualitativa ordinal
Anemia	Trastorno caracterizado por una reducción en la cantidad de hemoglobina en 100 ml de sangre. Los signos y síntomas de la anemia pueden incluir palidez de la piel y las mucosas, falta de aire, palpitaciones del corazón, soplos sistólicos suaves, letargo y fatiga [39].	Reducción en la cantidad de hemoglobina en 100 ml de sangre, categorizado en leve o severo.	Leve o ausente: Grado 1: <12.5-10.0 g/dL Grado 2: <10.0 - 8.0 g/dL Severo: Grado 3: <8.0 g/dL Grado 4: Intervención urgente	cualitativa ordinal
Leucopenia	Conclusión basada en los resultados de pruebas de laboratorio que indican una disminución en el número de Leucocitos en una muestra de sangre [39].	Disminución en el número de Leucocitos en una muestra de sangre, categorizado en leve o severo.	Leve o ausente: Grado 1:<LLN-3.0x10e9 /L Grado 2: <3.0-2.0x10e9 /L Severo: Grado 3:<2.0-1.0x10e9 /L Grado 4: <1.0 x 10e9 /L	cualitativa ordinal
Neutropenia	Conclusión basada en los resultados de pruebas de laboratorio que indican una disminución en el número de neutrófilos en una muestra de sangre [39].	Disminución en el número de neutrófilos en una muestra de sangre, categorizado en leve o severo.	Leve o ausente: Grado 1:<LLN-1.5x10e9/L Grado 2:<1.5-1.0x10e9/L Severo: Grado 3:<1.0-0.5x10e9/L Grado 4: <0.5 x 10e9 /L	cualitativa ordinal

VARIABLES DEPENDIENTES				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	TIPO DE VARIABLE
Trombocitopenia	Una conclusión basada en los resultados de pruebas de laboratorio que indican una disminución en el número de plaquetas en una muestra de sangre [39].	Disminución en el número de plaquetas en una muestra de sangre, categorizado en leve o severo.	Leve o ausente: Grado 1:<LLN-75.0x10e9/L Grado 2:<75.0-50.0x10e9/L Severo: Grado 3:<50.0-25.0x10e9/L Grado 4:<25.0 x 10e9/L	Cualitativa ordinal
Anorexia	Trastorno caracterizado por una pérdida de apetito[39].	Trastorno caracterizado por una pérdida de apetito, categorizado en leve o severo.	Leve o ausente: Grado 1: pérdida del apetito sin cambios en la dieta. Grado 2: ingesta oral alterada sin pérdida significativa de peso o desnutrición. Severo: Grado 3: ingesta oral alterada con pérdida significativa de peso o desnutrición. Grado 4: Consecuencias potencialmente mortales	Cualitativa ordinal
Diarrea	Trastorno que se caracteriza por un aumento en la frecuencia y/o evacuaciones sueltas o acuosas [39].	Trastorno que se caracteriza por un aumento en la frecuencia y/o evacuaciones sueltas o acuosas, categorizado en leve o severo.	Leve o ausente: Grado 1: Aumento de <4 deposiciones por día sobre lo normal. Grado 2: Aumento de 4 - 6 deposiciones por día sobre lo normal. Severo: Grado 3: Aumento de ≥7 deposiciones por día por arriba de lo normal; incontinencia. Grado 4: Consecuencias potencialmente mortales.	Cualitativa ordinal

VARIABLES DEPENDIENTES				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	TIPO DE VARIABLE
Disgeusia	Trastorno que se caracteriza por la alteración del sentido del gusto [39].	Trastorno que se caracteriza por la alteración del sentido del gusto, categorizado en leve o severo.	Leve: cambios en el gusto sin cambios en la alimentación. Severo: cambios en el sentido del gusto con alteraciones en el consumo de alimentos.	Cualitativa ordinal
Estreñimiento	Un trastorno caracterizado por la irregular e infrecuente o difícil evacuación de los intestinos [39].	Trastorno caracterizado por la irregular e infrecuente o difícil evacuación de los intestinos, categorizado en leve o severo.	Leve o ausente: Grado 1: Síntomas ocasionales o intermitentes; uso ocasional de ablandadores de heces, laxantes, modificación de la dieta, o enema. Grado 2: Síntomas persistentes con el uso regular de laxantes o enemas. Severo: Grado 3: Estreñimiento con indicación de evacuación manual. Grado 4: Consecuencias potencialmente mortales.	Cualitativa ordinal
Mucositis	Un trastorno caracterizado por la ulceración o inflamación de la mucosa oral [39].	Trastorno caracterizado por la ulceración o inflamación de la mucosa oral, categorizado en leve o severo.	Leve o ausente: Grado 1: asintomático o síntomas leves. Grado 2: dolor moderado o úlcera que lo causa; no interferir con la ingesta oral. Severo: Grado 3: dolor severo que interfiere con la ingesta oral. Grado 4: Consecuencias potencialmente mortales	Cualitativa ordinal
Náusea	Un trastorno que se caracteriza por una sensación de náuseas y / o las ganas de vomitar[39].	Trastorno que se caracteriza por una sensación de náuseas y / o las ganas de vomitar, categorizado en leve o severo.	Leve o ausente: Grado 1: Pérdida del apetito sin alteración en los hábitos alimenticios. Grado 2: La ingesta oral disminuyó sin significativa pérdida de peso, deshidratación o desnutrición. Severo: Grado 3: inadecuada ingesta calórica o de líquidos	Cualitativa ordinal

VARIABLES DEPENDIENTES				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	TIPO DE VARIABLE
Vómito	Trastorno caracterizado por el acto reflejo de expulsar el contenido del estómago a través de la boca [39].	Trastorno caracterizado por el acto reflejo de expulsar el contenido del estómago a través de la boca, categorizado en leve o severo.	Leve o ausente: Grado 1: 1-2 episodios (separadas por 5 min) en 24/h Grado 2: 3-5 episodios (separadas por 5 min) en 24/h Severo: Grado 3: >6 episodios (separadas por 5 min) en 24/h	Cualitativa ordinal
Xerostomía	Trastorno caracterizado por flujo salival reducido en la cavidad oral [39].	Trastorno caracterizado por flujo salival reducido en la cavidad oral, categorizado en leve o severo.	Leve o ausente: Grado 1: Sintomático sin alteración significativa de la dieta. Grado 2: Síntomas moderados, alteraciones de ingesta oral. Severo: Grado 3: incapacidad para el consumo oral de alimentos	Cualitativa ordinal
La lesión renal aguda	Un trastorno que se caracteriza por la pérdida aguda de la función renal (dentro de 2 semanas) y se clasifica usualmente como pre-renal (bajo flujo sanguíneo en los riñones), renal (daño renal) y las causas post-renales (ureteral o salida de la vejiga obstrucción)[39].	Trastorno que se caracteriza por la pérdida aguda de la función renal (dentro de 2 semanas), categorizado en leve o severo.	Leve o ausente: Grado 1: aumento del nivel de creatinina de > 0,3 mg / dl; creatinina 1,5 - 2,0 x encima del basal. Grado 2: La creatinina 2 - 3 x encima del basal. Severo: Grado 3: La creatinina > 3 x basal o > 4,0 mg / dl. Grado 4: indicación de diálisis Grado 5: muerte	Cualitativa ordinal

VARIABLE INDEPENDIENTE				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	TIPO DE VARIABLE
Masa Libre De Grasa	Es el conjunto de las proteínas del cuerpo, el agua intracelular, el agua extracelular y el tejido óseo [73]. ⁷	<p>Conjunto de las proteínas del cuerpo como los órganos, la masa tumoral, músculos específicos y tejido óseo del cuerpo de un individuo medidos en L3 (cm²) y sustituido en la fórmula de Mourtzakis, M (kg) [71].</p> <p>Se divide en masa libre de grasa baja (percentil <5) y normal (percentil ≥5) con base en las curvas de percentiles propuestas por Kudsk et al.[77] .</p>	Dicotómica	Cualitativa Ordinal

VARIABLES ANTECEDENTES				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	TIPO DE VARIABLE
Edad	Tiempo que una persona ha vivido [100].	Número de años reportado en el expediente clínico.	Continua	Cuantitativa Continua
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas [101].	Dato obtenido del expediente del paciente.	Femenino Masculino	Cualitativa Nominal
Etapa clínica de la enfermedad	Extensión anatómica de la enfermedad en el momento del diagnóstico [14].	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)	III IV	Cualitativa Ordinal
Estado funcional	Estas escalas y criterios son utilizados por los médicos e investigadores para evaluar cómo la enfermedad de un paciente está progresando, evaluar cómo la enfermedad afecta a las habilidades de la vida diaria del paciente y determinar el tratamiento y el pronóstico apropiado [43].	Dato reportado en el expediente clínico asignado a través de la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	0: totalmente activo. 1: restringido en la actividad física extenuante, pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo el trabajo de naturaleza sedentaria. 2: ambulatorio y capaz de todo autocuidado, pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad de trabajo.	Cualitativa Ordinal

VARIABLES ANTECEDENTES				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	TIPO DE VARIABLE
Estado Nutricio	Evaluación basada en las características de la historia clínica (cambio de peso, cambio de la ingesta alimentaria, los síntomas gastrointestinales que han persistido por más de 2 semanas, los cambios en la capacidad funcional) y el examen físico (pérdida de grasa subcutánea, pérdida de masa muscular, tobillo = edema sacro y ascitis) [48].	Clasificación asignada por el nutriólogo, posterior a la aplicación de la Evaluación Global Subjetiva-Generada por el paciente (GP-SGA) [60].	A: sin desnutrición B: en riesgo de desnutrición o desnutrición moderada C: desnutrición severa	Cualitativa Ordinal
IMC	Es un índice simple que se utiliza para relacionar el peso con la talla, sirve para clasificar el peso como insuficiente, sobrepeso u obesidad en los adultos [55].	Es la relación peso/talla ² .	Infrapeso < 18.5 Normal 18.5-24.99 Sobrepeso ≥ 25 Obesidad ≥ 30	Cualitativa Ordinal
Dosis terapéutica de carboplatino	Cantidad estimada de medicamento para el tratamiento antineoplásico [25].	Dosis de Carboplatino aplicado al paciente, calculado con la fórmula de Calvert [29]	Continua	Cuantitativa continua
Tasa De Filtrado Glomerular	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman [90].	Calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault [91].	Continua	Cuantitativa continua
Creatinina Sérica	Es un examen que mide el nivel de creatinina en suero y se hace para ver qué tan bien funcionan los riñones, pero además sirve como indicador de la masa muscular [98].	Nivel de creatinina en la sangre	Continua	Cuantitativa continua
Albúmina sérica	Una proteína importante en la SANGRE. Es importante para mantener la presión osmótica coloide y transportar grandes moléculas orgánicas [102].	Indicador del grado de desnutrición.	Continua	Cualitativa ordinal

VARIABLES ANTECEDENTES				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	TIPO DE VARIABLE
Diabetes tipo 2	Un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por hiperglicemia e intolerancia de glucosa [103].	Enfermedad previamente diagnosticada, referida por el médico en el expediente del paciente.	Dicotómica ○ Presente ○ Ausente	Cualitativa Nominal
Hipertensión arterial	Presión sanguínea arterial sistémicamente elevada. En base a múltiples lecturas (DETERMINACIÓN DE PRESIÓN SANGUÍNEA), la hipertensión se define actualmente como cuando la PRESIÓN SISTÓLICA es consistentemente mayor de 140 mm Hg o cuando la PRESIÓN DIASTOLICA es consistentemente 90 mm Hg o más [104].	Enfermedad previamente diagnosticada, referida por el médico en el expediente del paciente.	Dicotómica ○ Presente ○ Ausente	Cualitativa Nominal
Índice Plaquetas linfocitos	Indicador de la respuesta inflamatoria sistémica[45].	División entre plaquetas en sangre y la cuenta total de linfocitos.	Continua	Cuantitativa Continua
Índice Neutrófilos linfocitos	Indicador de la respuesta inflamatoria sistémica [45].	División entre neutrófilos absolutos en sangre y la cuenta total de linfocitos.	Continua	Cuantitativa Continua
Índice de masa muscular	Área de masa muscular medida por TC a nivel de L3, ajustada por la estatura al cuadrado [62].	Área de masa muscular medida por TC a nivel de L3, ajustada por la estatura al cuadrado.	Continua	Cuantitativa Continua

VARIABLES ANTEDECENTES				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CATEGORÍAS	TIPO
Macronutrientes				
Consumo de calorías	Número total de calorías consumidas diariamente ya sea por vía oral o por vías parenterales[53].	Calorías consumidas por día, reportadas por el cuestionario SNUT. ¹⁶	Continua	Cuantitativa Continua
Consumo de proteínas	Gramos totales de proteínas consumidas diariamente [53].	Número total de proteínas consumidas por día, reportadas por el cuestionario SNUT. ¹⁶	Continua	Cuantitativa Continua
Micronutrientes				
Consumo de Hierro	Miligramos totales de Hierro consumidos diariamente [53].	Hierro total consumido por día, reportado por el cuestionario SNUT. ¹⁶	Continua	Cuantitativa Continua
Consumo de Zinc	Miligramos totales de Zinc consumidos diariamente [53].	Zinc total consumido por día, reportado por el cuestionario SNUT. ¹⁶	Continua	Cuantitativa Continua
Consumo de Folatos	Gramos totales de folatos consumidos diariamente [53].	Cantidad total de folatos consumida por día, reportado por el cuestionario SNUT. ¹⁶	Continua	Cuantitativa Continua
Consumo de Vitamina B6	Miligramos totales de Vitamina B6 consumidos diariamente [53].	Cantidad total de Vitamina B6 consumida por día, reportada por el cuestionario SNUT. ¹⁶	Continua	Cuantitativa Continua
Consumo de Vitamina B12	Miligramos totales de Vitamina B12 consumidos diariamente [53].	Cantidad total de Vitamina B12 consumida por día, reportada por el cuestionario SNUT. ¹⁶	Continua	Cuantitativa Continua

11 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio fue sometido al comité de Investigación y al de Ética en investigación del INCan, fue aprobado el día 21 de enero de 2016 y quedó registrado con el siguiente folio: (016/007/ICI), (CEI/1038/16). Luego de 2 meses de reclutamiento observamos que muy pocos pacientes ingresaban a este estudio (inicialmente solo bajo la combinación de quimioterapia de Carboplatino + Paclitaxel) debido al incremento en la indicación de la combinación de quimioterapia Carboplatino + Pemetrexed (por un programa de apoyo), por lo que se decidió invitar a este grupo de pacientes; así que fue sometida una enmienda para incluirlos, dicha enmienda fue aprobada el 29 de Abril del 2016, el número de aprobación fue el siguiente: (CI/280/16), (CEI/313/16).

Durante el proceso de reclutamiento se entrevistó a los pacientes que se identificaron como candidatos, se les informó detalladamente en qué consistía el protocolo y los beneficios que esta investigación podría proporcionarles.

Cada paciente firmó una carta de consentimiento informado en donde se les dio la información explícita del estudio y número de teléfono del investigador principal para dudas del protocolo.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, es mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores, pero por tratarse de un estudio clínico se informó a los pacientes mediante el consentimiento informado que los expedientes pueden ser revisados por el Comité de Ética en Investigación para la verificación de los procedimientos y/o datos clínicos del estudio sin violar la confidencialidad del pacientes.

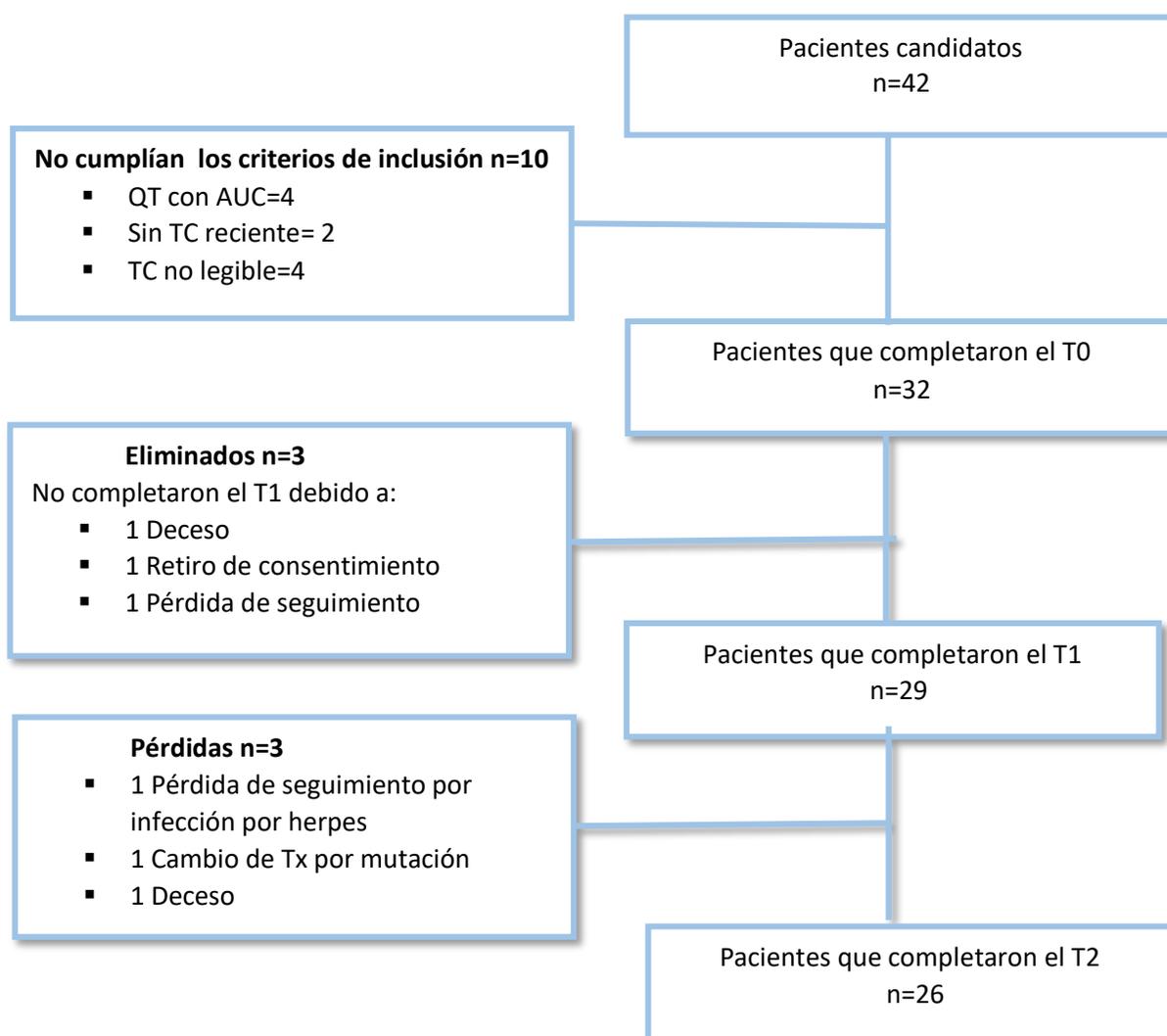
Se consideró que este estudio es de riesgo menor al mínimo de acuerdo al artículo 17 parte II de la Ley General de Salud, debido a que no hubo algún tipo de maniobra extra a los procedimientos conocidos como estándar; no se utilizaron medicamentos o tratamientos experimentales, por lo tanto tampoco existieron procedimientos alternativos que los pacientes pudieran requerir y por ello no existió riesgo de necesitar indemnización y/o tratamiento disponible para los sujetos en estudio en el caso de perjuicios relacionados con el estudio.

Todos los pacientes que presentaron alguna anomalía al momento de la evaluación fueron informados y canalizados con el especialista correspondiente.

12 RESULTADOS

Al servicio de nutrición fueron enviados 42 candidatos para el estudio, con previo diagnóstico confirmado de CPCNP, candidatos a recibir alguna de las siguientes combinaciones de quimioterapia: Carboplatino + Paclitaxel o Carboplatino + Pemetrexed. De estos pacientes, 10 no cumplían con los criterios de inclusión, por lo que 32 fueron entrevistados y completaron los cuestionarios para la evaluación del tiempo basal; de estos, 3 pacientes fueron eliminados porque no respondieron el tiempo 1 de la evaluación; por lo tanto, fueron incluidos 29 pacientes para el análisis, En la **Figura 1** se muestra el diagrama de flujo para la selección de pacientes.

Figura 1. Reclutamiento de pacientes a lo largo del estudio.



Las características basales de la población se muestran en la **Tabla 1a**. De los 29 pacientes agregados en el análisis 20 fueron encontrados con MLG baja (por debajo del percentil 2.5) y 9 con MLG normal (percentil igual o mayor a 2.5), fueron determinadas las características basales de toda la población, así como por cantidad de MLG para determinar si existía diferencias entre estos dos grupos. La mediana para la edad de la población fue de 58 años, el 79.3% de los sujetos eran del sexo femenino, el 86.2% fueron histologías del tipo Adenocarcinoma, el 79.3% se encontraban en la etapa clínica IV de la enfermedad y el 89.6% tenía un buen estado funcional (ECOG entre 0-1); no se encontraron diferencias significativas por grupos de MLG. De acuerdo con los antecedentes heredofamiliares 2 pacientes (6.9%) eran diabéticos tipo II, los cuales se encontraban en el grupo de pacientes con MLG baja y 5 padecían hipertensión arterial (17.2%), de estos 3 se encontraban con MLG baja y 2 con MLG normal.

Con respecto a la quimioterapia, para cálculo del Carboplatino para el 34.5% de la población se utilizó un AUC de 5, los cuales recibieron una dosis media de 562.8 mg, observándose además, que los pacientes con MLG baja recibían 13.7% más dosis que los de MLG normal, dichos resultados no tuvieron diferencias estadísticamente significativas. Para el resto de la población se utilizó un AUC de 6 y se obtuvo una media de dosis de 685.2 mg, ahora los pacientes con MLG normal recibieron 13% más dosis de Carboplatino que los de MLG baja lo cual tampoco tuvo diferencia estadísticamente significativa. La combinación de quimioterapia más frecuentemente utilizada fue la de Carboplatino + Pemetrexed, con un 75.9% del total de pacientes.

La mediana de la TFG fue de 89 ml/min, la media de creatinina fue de 0.77 mg/dl, la mediana del índice P/L fue de 190.2, la mediana del índice N/L fue de 4.2, la media de albúmina fue de 3.8 mg/dl y la mediana de hemoglobina fue de 13.4 mg/dl. Únicamente hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de MLG baja y MLG normal en los niveles de hemoglobina, (12.8 mg/dl vs 14.1 mg/dl, $p=0.018$).

Las características basales nutricionales previas al inicio del tratamiento con quimioterapia, se pueden observar en la **Tabla 1b**, donde también se obtuvieron las características basales por grupos de MLG. La media de peso para la población fue de 63.4 kg, la media de IMC fue de 25.5 kg/m² y la SC media fue de 1.65m², no se mostraron diferencias estadísticamente significativas por grupos de MLG.

Para calcular el IMM se dividió el área de masa muscular medida por TC en la L3 de cada paciente y se ajustó por su propia superficie corporal, la media para las mujeres fue de 53.2 cm²/m², observándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de MLG baja y MLG normal (50.2 cm²/m² vs 57.1 cm²/m², $p=0.034$). La media de IMM para los hombres fue de 64.8 cm²/m², no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de MLG ($p=0.437$).

A pesar de que la mayor proporción de pacientes se encontraban con un IMC normal o con sobrepeso, de acuerdo con la EGS el 58.6% presentó algún grado de desnutrición (EGS B Y C), la incidencia de algún grado de desnutrición en el grupo con MLG baja fue del 55% y en el grupo de MLG normal fue de 66.7%, esta no fue una diferencia estadísticamente significativa.

En los resultados sobre el consumo de energía la media fue de 1500 kcal/día, sin embargo al realizar el cálculo de calorías por kg de peso se encontró que la media fue de 24.3 kcal/kg/día, de acuerdo con las

recomendaciones internacionales (ASPEN y ESPEN) el consumo debería de ser de al menos 30-35 kcal/kg/día; lo mismo resultó para las proteínas, la media de consumo fue de 50.5g/día, pero el consumo por kg fue de 0.88 g/kg/día y la recomendación es de entre 1-1.5 g/kg/día; la media de consumo de hierro fue de 8.6 y la ingesta recomendada es de 10 mg/día, la mediana de consumo de Zinc fue de 13 y la ingesta recomendada es de 15 mg/día, la mediana de consumo de folatos fue de 1104 µg/día (considerando suplementos) y la ingesta recomendada es de 400 µg/día, el consumo de vitamina B₆ fue de 1.5 y la ingesta recomendada es de 2 mg/día, la ingesta de vitamina B₁₂ fue de 3.1 y la ingesta recomendada es de 2 µg/día. Únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con MLG baja y MLG normal, en el IMM (52.5 cm²/m² vs 60.2 cm²/m², p=0.048). Aunque no fueron diferencias estadísticamente significativas, se observó una tendencia en menor consumo de macro y micronutrientes en los pacientes con MLG baja comparados con los de MLG normal.

La toxicidad fue evaluada posterior al primer y segundo ciclo de quimioterapia con base en los criterios de la CTCAE V.4 y posteriormente se hizo un resumen de ambos ciclos, clasificando así los diferentes tipos de toxicidad como grado 1 y 2 vs grado 3. Cabe aclarar que ninguno de los pacientes desarrolló alguna toxicidad mayor al grado 3. Se compararon ambos regímenes de quimioterapia, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de toxicidad grave.

Para el primer ciclo 29 pacientes completaron la evaluación donde el 13.8% de los pacientes presentó algún grado 3 de toxicidad hematológica, las de mayor incidencia fueron linfopenia (6.9%) y neutropenia (6.9%); por otra parte, de las toxicidades gastrointestinales, el 10.3% de la población presentó algún grado 3 de toxicidad, las de mayor incidencia fueron la anorexia (6.9%) y la náusea (6.9%); se observó que el 24.1% de los pacientes desarrolló algún tipo de toxicidad grave durante el primer ciclo. El resumen del resto de las toxicidades se observa en la **Tabla 2a**. En el segundo ciclo, 26 pacientes completaron la evaluación, el 26.9% presentó alguna toxicidad hematológica grado 3, las de mayor incidencia fueron leucopenia (15.4%) y linfopenia (11.5%); en cuanto a la toxicidad gastrointestinal, el 7.7% de la población presentó algún grado 3 de toxicidad; se observó que para este ciclo, considerando todas las toxicidades, la toxicidad grave incrementó al 30.8%, estos resultados se pueden observar en la **Tabla 2b**.

De las toxicidades hematológicas durante los 2 ciclos con quimioterapia el 31.1% de los pacientes presentó algún grado 3 de toxicidad, siendo las de mayor incidencia la linfopenia (13.8%), leucopenia (13.8%) y neutropenia (10.3%); por otra parte, de las toxicidades gastrointestinales, el 17.2% de la población presentó algún grado 3 de toxicidad, las de mayor incidencia fueron la anorexia (6.9%) y la náusea (6.9%). Cabe resaltar que considerando todas las toxicidades el 44.8% de la población presentó algún grado 3 de toxicidad durante los 2 ciclos de quimioterapia, los resultados se pueden observar en la **Tabla 2c**.

El análisis bivariado de la asociación de variables clínicas y bioquímicas con el desarrollo de toxicidad hematológica grado 0, 1 y 2 vs. 3 se muestra en la **Tabla 3**, donde se puede observar que el desarrollo toxicidad hematológica grave se asocia con el peso ≥ 63.4 kg (53.8% vs 12.5%, p=0.041), Consumo de Zinc ≥ 8.1 mg/día (60% vs 15.8%, p=0.032) y el consumo de folatos ≥ 401.3 µg/día (70% vs 10.5%, p=0.002) previo al inicio del tratamiento; además se mostró tendencia estadística en aquellos con un

índice N/L ≥ 4.4 (46.2% vs 13.3%, $p=0.096$). La masa libre de grasa no fue un factor asociado al desarrollo de toxicidad hematológica grave.

El desarrollo toxicidad gastrointestinal grave se asocia con la presencia de hipertensión arterial (60% vs 8.3%, $p=0.024$), una TFG ≤ 89 ml/min (38.5% vs 0%, $p=0.011$), Albumina <3.5 mg/dl (40% vs 5.9%, $p=0.047$), y el consumo de proteínas <48 g/día (33.3% vs 0%, $p=0.042$) previo al inicio del tratamiento; las variables que mostraron tendencia fueron la quimioterapia con Paclitaxel (42.9% vs 9.1%, $p=0.075$), dosis de Carboplatino ≥ 643 mg (24.9% vs 0%, $p=0.059$), la presencia de algún grado de desnutrición medido por EGS-GP (29.4% vs 0%, $p=0.059$) y un consumo de energía <1410.6 kcal/día (29.4% vs 0%, $p=0.059$). La masa libre de grasa no fue un factor asociado al desarrollo de toxicidad gastrointestinal grave.

Finalmente los factores asociados al desarrollo de cualquier toxicidad grave fueron la etapa clínica IV (56.5% vs 0%, $p=0.020$), la presencia de hipertensión arterial (56.5% vs 0%, $p=0.011$) y un índice N/L ≥ 4.4 (69.2% vs 20%, $p=0.009$) previo al inicio del tratamiento; además se mostró tendencia estadística en aquellos con dosis de Carboplatino ≥ 643 mg (58.2% vs 25%, $p=0.071$), una creatinina ≥ 0.68 (60% vs 28.6%, $p=0.089$) y un consumo de folatos ≥ 401.3 μ g/día (70% vs 31.6%, $p=0.064$). Una vez más la masa libre de grasa no fue un factor asociado al desarrollo de cualquier toxicidad grave.

El análisis multivariado realizado busca definir las variables asociadas al desarrollo de cualquier toxicidad grave, para lo cual se incluyeron todas las variables que tuvieran asociación estadísticamente significativa o que mostraran tendencia, además fueron probadas otras variables consideradas importantes, como el sexo, la edad, el estado funcional y el peso; sin embargo, debido al tamaño de muestra no fue posible dejar todas en el modelo, si no que se probaron modelos de 4 variables y se eligió aquel que explicaba un mayor porcentaje de la variabilidad. Los resultados se muestran en la **Tabla 4**.

Como se observa en la tabla, la MLG baja no fue un factor que estuviera asociado con el desarrollo de toxicidad, únicamente una TFG <89 mg/dl y una respuesta inflamatoria sistémica aumentada medida por el índice Neutrófilos/Linfocitos ≥ 4.4 estuvieron asociados con el desarrollo de cualquier toxicidad grave.

Tabla 1a. Características basales de la población (previo al inicio del tratamiento con quimioterapia)

VARIABLE		Todos los pacientes (n=29)	MLG baja (n=20)	MLG normal (n=9)	p
Edad		58 (49-65)	58 (44.2-63.7)	59 (52-71.5)	0.216*
Sexo	Mujeres	23 (79.3)	16 (20)	7 (77.7)	1*
	Hombres	6 (20.7)	4 (80)	2 (22.3)	
Histología (%)	Adenocarcinoma	25 (86.2)	17 (85)	8 (88.9)	0.871*
	Carcinoma epidermoide	3 (10.3)	3 (15)	0 (0)	
	Carcinoma adenoescamoso	1 (3.5)	0 (0)	1 (11.1)	
Etapa clínica (%)	III	6 (20.7)	4 (20)	2 (22.3)	0.561°
	IV	23 (79.3)	16 (80)	7 (77.7)	
Estado funcional (ECOG) (%)	0	6 (20.7)	4 (20)	2 (22.2)	0.982*
	1	20 (68.9)	14 (70)	6 (66.7)	
	2	3 (10.3)	2 (10)	1 (11.1)	
Diabetes tipo II (%)		2 (6.9)	2 (10)	0 (0)	1°
Hipertensión (%)		5 (17.2)	3 (15)	2 (22.2)	0.633°
Quimioterapia	Carboplatino a AUC de 5 (mg)	562.8 ± 138.9	591.3 ± 95.5	520 ± 196.5	0.459+
	Carboplatino a AUC de 6 (mg)	685.2 ± 119.7	662.5 ± 117.8	748.8 ± 111.8	0.173+
	+ Paclitaxel (%)	7 (24.1)	4 (20)	3 (33.3)	0.642°
	+ Pemetrexed (%)	22 (75.9)	16 (80)	6 (66.7)	
TFG (ml/min)		89 (71-113)	88.8 (71.3-115)	94 (62-111)	0.835+
Creatinina (mg/dl)		0.77 ± 0.18	0.72 ± 0.27	0.74 ± 0.21	0.883 +
Índice plaquetas/linfocitos		190.2 (140.3-342.7)	190 (154-261)	239 (120-547)	0.903*
Índice neutrófilos/linfocitos		4.2 (2.6-7.1)	4.3 (2.5-5.5)	3.9 (2.7-10.3)	0.789*
Albumina (mg/dl)		3.8 ± 0.4	3.7 ± 0.3	3.5 ± 0.5	0.341+
Hemoglobina (mg/dl)		13.4 (12.3-14.3)	12.8 (12-13.8)	14.1 (13.7-15.7)	0.018*

Abreviaturas: ECOG: Eastern Cooperative Group; TFG: tasa de filtrado glomerular

Media ± DE; mediana (p25-p75), n(% por grupo)

Prueba estadística: + t de student para variables con distribución normal, *U de Mann Whitney para variables cualitativas o con libre distribución, ° prueba exacta de Fisher para variables dicotómicas con recuento menor a 5.

1b.-Características basales nutricionales de la población (previo al inicio del tratamiento con quimioterapia)

VARIABLE		Todos los pacientes (n=29)	MLG baja (n=20)	MLG normal (n=9)	p
Peso (kg)		63.4 ± 13.1	63.28 ± 13.6	63.8 ± 12.9	0.926
IMC (kg/m ²)		25.5 ± 13.1	24.5 ± 4.3	27.7 ± 3.4	0.057
Superficie Corporal (m ²)		1.65 ± 0.22	1.67 ± 0.22	1.63 ± 0.22	0.660
Índice de masa muscular (cm ² /m ²)	Mujeres	53.2 ± 7.34	50.2±7.5	57.1±4.1	0.034
	Hombres	64.8±12.2	61.7±14.3	71.1±2.7	0.437
Estado nutricional (EGS) (%)	Bien nutridos	12 (41.4)	9 (45)	3 (33.3)	0.549
	En riesgo o ligera desnutrición	6 (20.7)	4 (20)	2 (22.2)	
	Desnutridos	11 (37.9)	7 (35)	4 (44.5)	
Dosis de Carboplatino/MLG (mg/kg)		19.8 ± 5.1	20.5 ± 5.3	18.1 ± 4.5	0.264
Consumo de energía (kcal/día)		1500 ± 508	1504.2 ± 431.4	1488.9 ± 665.7	0.943
Consumo de proteínas (g/día)		54 ± 20.1	55.7 ± 18.6	49.8 ± 23.5	0.480
Micronutrientos	Consumo de Hierro (mg/día)	8.6 ± 3	8.3 ± 2.3	9.1 ± 4.3	0.931
	Consumo de Zinc (mg/día)	13 ± 8	12.5 ± 8.1	13.8 ± 8.9	0.967
	Consumo de Folatos (µg/día)	1104 ± 642.3	1049.9 ± 585.7	1203.5 ± 797.4	0.685
	Consumo de vitamina B ₆ (mg/día)	1.5 ± 0.5	1.45 ± 0.5	1.5 ± 0.6	0.950
	Consumo de vitamina B ₁₂ (µg/día)	3.1 ± 1.8	3.5 ± 2	2.5 ± 1.36	0.212

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; EGS: evaluación global subjetiva, TFG: tasa de filtrado glomerular, MLG: masa libre de grasa.

Prueba estadística: * t de student para variables con distribución normal, *U de Mann Whitney para variables cualitativas o con libre distribución.

Media ± DE, mediana (p25-p75). Para las variables sobre el consumo de micronutrientos n=20.

Tabla 2a. Toxicidades asociadas a Carboplatino posterior al primer ciclo de quimioterapia.

TIPO DE TOXICIDAD	Todos (n=29)		CBP + PTX (n=7)		CBP+ PEM (n=22)	
	Grado 1-2 n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 1-2 n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 1-2 n (%)	Grado 3 n (%)
Toxicidad hematológica	22 (75.8)	4 (13.8)	5 (71.5)	0 (0)	17 (77.3)	4 (18.2)
Leucopenia	14 (48.3)	0 (0)	1(14.3)	0 (0)	13 (59.1)	0 (0)
Neutropenia	4 (13.8)	2 (6.9)	0 (0)	0 (0)	4 (18.2)	2 (9.1)
Linfopenia	15 (51.7)	2 (6.9)	3 (42.9)	0 (0)	12 (54.6)	2 (9.1)
Anemia	14 (48.2)	0 (0)	3 (42.9)	0 (0)	11 (50)	0 (0)
Trombocitopenia	1 (3.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)	0 (0)
Toxicidad gastrointestinal	16 (55.2)	3 (10.3)	2 (28.6)	2 (28.6)	14 (63.6)	1 (4.5)
Anorexia	9 (31)	2 (6.9)	2 (28.6)	1 (14.3)	7 (31.8)	1 (4.5)
Náusea	15 (51.7)	2 (6.9)	1 (14.3)	2 (28.6)	14 (63.6)	0 (0)
Vómito	10 (34.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (45.4)	0 (0)
Estreñimiento	7 (24.1)	0 (0)	2 (28.6)	0 (0)	5 (22.7)	0 (0)
Diarrea	4 (13.7)	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	3 (13.6)	0 (0)
Disgeusia	5 (17.2)	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	4 (18.2)	0 (0)
Xerostomía	5 (17.2)	0 (0)	2 (28.6)	0 (0)	3 (13.6)	0 (0)
Mucositis	3 (10.3)	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	2 (9)	0 (0)
Distensión abdominal	4 (13.8)	0 (0)	3 (42.9)	0 (0)	1 (4.5)	0 (0)
Disfagia	2 (6.9)	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	1 (4.5)	0 (0)
Saciedad temprana	5 (17.2)	0 (0)	2 (28.6)	0 (0)	3 (13.3)	0 (0)
Toxicidad Renal	1 (3.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)	0 (0)
Todas las toxicidades	20 (68.9)	7 (24.1)	4 (57.2)	2 (28.6)	16 (72.4)	5 (22.7)

Las toxicidades fueron medidas de acuerdo con los criterios de The Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V. 4.0.

Tabla 2b. Toxicidades asociadas a Carboplatino posterior al segundo ciclo de quimioterapia

TIPO DE TOXICIDAD	Todos (n=26)		CBP + PTX (n=6)		CBP+ PEM (n=20)	
	Grado 1-2 n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 1-2 n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 1-2 n (%)	Grado 3 n (%)
Toxicidad hematológica	18 (69.2)	7 (26.9)	5 (83.9)	1 (16.7)	13 (65)	6 (30)
Leucopenia	14 (53.8)	4 (15.4)	3 (50)	0 (0)	11 (55)	4 (20)
Neutropenia	12 (46.2)	2 (7.7)	2 (33.3)	0 (0)	10 (50)	2 (10)
Linfopenia	12 (46.2)	3 (11.5)	2 (33.3)	0 (0)	10 (50)	3 (15)
Anemia	13 (50)	1 (3.8)	2 (33.3)	1 (16.7)	11 (55)	0 (0)
Trombocitopenia	4 (15.4)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	3 (15)	0 (0)
Toxicidad gastrointestinal	17 (65.4)	2 (7.7)	5 (83.3)	1 (16.7)	12 (60)	1 (5)
Anorexia	8 (30.8)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	6 (30)	0 (0)
Náusea	7 (26.9)	1 (3.8)	3 (50)	0 (0)	4 (20)	1 (5)
Vómito	7 (26.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (35)	0 (0)
Estreñimiento	3 (11.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (15)	0 (0)
Diarrea	5 (19.2)	1 (3.8)	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (20)	0 (0)
Disgeusia	7 (26.9)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	6 (30)	0 (0)
Xerostomía	1 (3.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Mucositis	4 (15.4)	1 (3.8)	0 (0)	0 (0)	4 (20)	1 (5)
Distensión abdominal	2 (7.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	0 (0)
Disfagia	3 (11.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (15)	0 (0)
Saciedad temprana	6 (23.1)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	5 (20)	0 (0)
Toxicidad Renal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Todas las toxicidades	17 (65.4)	8 (30.8)	4 (66.7)	2 (33.3)	13 (65)	6 (30)

Las toxicidades fueron medidas de acuerdo con los criterios de The Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V. 4.0.

Tabla 2c. Toxicidades asociadas a Carboplatino durante 2 ciclos de quimioterapia (6 semanas)

TIPO DE TOXICIDAD	Todos (n=29)		CBP + PTX (n=7)		CBP+ PEM (n=22)		p
	Grado 1-2 n (%)	Grado 3-4 n (%)	Grado 1-2 n (%)	Grado 3-4 n (%)	Grado 1-2 n (%)	Grado 3-4 n (%)	
Toxicidad hematológica	20 (68.9)	9 (31.1)	6 (85.7)	1 (14.3)	14 (63.7)	8 (36.3)	0.382
Leucopenia	16 (55.1)	4 (13.8)	3 (42.9)	0 (0)	13 (59.1)	4 (18.2)	0.546
Neutropenia	12 (41.4)	3 (10.3)	2 (28.6)	0 (0)	10 (45.4)	3 (13.6)	0.557
Linfopenia	16 (55.1)	4 (13.8)	4 (57.1)	0 (0)	12 (54.5)	4 (18.2)	0.546
Anemia	14 (48.2)	1 (3.4)	2 (28.1)	1 (14.3)	12 (54.5)	0 (0)	0.241
Trombocitopenia	5 (17.2)	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	4 (18.2)	0 (0)	1
Toxicidad gastrointestinal	19 (65.5)	5 (17.2)	4 (57.1)	3 (42.9)	15 (68.2)	2 (9.1)	0.075
Anorexia	13 (44.8)	2 (6.9)	3 (42.9)	1 (14.3)	10 (45.4)	1 (4.5)	0.431
Náusea	16 (55.1)	3 (10.3)	3 (42.9)	2 (28.6)	13 (59.1)	1 (4.5)	0.136
Vómito	12 (41.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (54.6)	0 (0)	1
Estreñimiento	8 (27.6)	0 (0)	2 (28.6)	0 (0)	6 (27.3)	0 (0)	1
Diarrea	8 (27.6)	1 (3.4)	1 (14.3)	1 (14.3)	7 (31.8)	0 (0)	1
Disgeusia	10 (34.4)	0 (0)	2 (28.6)	0 (0)	8 (36.4)	0 (0)	1
Xerostomía	5 (17.2)	0 (0)	2 (28.6)	0 (0)	3 (13.6)	0 (0)	1
Mucositis	6 (20.7)	1 (3.4)	1 (14.3)	0 (0)	5 (22.7)	1 (4.5)	1
Distensión abdominal	5 (17.2)	0 (0)	3 (42.9)	0 (0)	2 (9)	0 (0)	1
Disfagia	4 (13.8)	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)	3 (13.6)	0 (0)	1
Saciedad temprana	9 (31)	0 (0)	3 (42.9)	0 (0)	6 (23.7)	0 (0)	1
Toxicidad Renal	1 (3.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)	0 (0)	1
Todas las toxicidades	16 (55.2)	13 (44.8)	3 (42.9)	4 (57.1)	13 (49.1)	9 (40.9)	0.667

Las toxicidades fueron medidas de acuerdo con los criterios de The Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V. 4.0. Se utilizó la prueba exacta de Fisher para determinar diferencias en la toxicidad grave vs leve o ausente, por tipo de combinación de quimioterapia. **Abreviaturas:** **CBP:** Carboplatino, **PTX:** Paclitaxel, **PEM:** Pemetrexed.

TABLA 3.-Análisis bivariado. Factores asociados al desarrollo de toxicidad grave por Carboplatino en pacientes con CPCNP durante 2 ciclos de quimioterapia.

Factor de riesgo		Toxicidad hematológica n (%)	p	Toxicidad gastrointestinal n (%)	p	Todas las toxicidades n (%)	p
Edad	≥60 años	4/13 (30.8)	1	3/13 (23.1)	0.632	6/13 (46.2)	0.897*
	<60 años	5/16 (31.3)		2/16 (12.5)		7/16 (43.8)	
Sexo	Femenino	6 /23 (26.1)	0.339	4/23 (17.4)	1	9/23 (39.1)	0.364
	masculino	3 /6 (50)		1 (16.7)		4/6 (66.7)	
Etapa clínica	III	0/6 (0)	0.137	0/6 (0)	0.553	0/6 (0)	0.020
	IV	9/23 (39.1)		5/23 (21.7)		13/23(56.5)	
Estado funcional (ECOG)	0	8/23 (34.8)	0.633	4/23 (17.4)	1	11/23 (47.8)	0.663
	1-2	1/6 (16.7)		1/6 (16.7)		2/6 (33.3)	
Hipertensión arterial	Si	3/5 (60)	0.287	3/5 (60)	0.024	5/5 (100)	0.011
	No	6/24 (25)		2/24 (8.3)		8/24 (33.3)	
Quimioterapia	Paclitaxel	1/7 (14.3)	0.382	3/7 (42.9)	0.075	4/7 (57.1)	0.667
	Pemetrexed	8/22 (36.4)		2/22 (9.1)		9/22 (40.9)	
Dosis de Carboplatino (mg)	≥643mg	6/17 (35.3)	0.694	5/17 (24.9)	0.059	10/17 (58.8)	0.071
	<643mg	3/12 (25)		0/12 (0)		3/12 (25)	
Tasa de filtrado glomerular (ml/min)	<89	5/13 (38.5)	0.688	5/13 (38.5)	0.011	9/13 (69.2)	0.017*
	≥89	4/16 (25)		0/16 (0)		4/16 (25)	
Creatinina (mg/dl)	<0.68	4/14 (28.6)	1	1/14 (7.1)	0.33	4/14 (28.6)	0.089
	≥0.68	5/15 (33.3)		4/15 (26.7)		9/15 (60)	
Índice neutrófilos/linfocitos	<4.4	2/15 (13.3)	0.096	1/15 (6.7)	0.153	3/15 (20)	0.009*
	≥4.4	6/13 (46.2)		4/13 (30.8)		9/13 (69.2)	
Albumina (mg/dl)	<3.5	2/10 (20)	0.406	4/10 (40)	0.047	6/10 (60)	0.44
	≥3.5	7/17 (41.2)		1/17 (5.9)		7/17 (41.2)	
Peso (kg)	<63.4	2/16 (12.5)	0.041	3/16 (18.8)	1	5/16 (31.3)	0.103*
	≥63.4	7/13 (53.8)		2/13 (15.4)		8/13 (61.5)	
Estado nutricional por EGS	A	4/12 (33.3)	1	0/12 (0)	0.059	4/12 (33.3)	0.296*
	B y C	5/17 (29.4)		5/17 (29.4)		9/17 (52.9)	
Masa libre de grasa/m ²	percentil<10	8/21 (38.1)	0.371	3/21 (14.3)	0.597	10/21 (47.6)	0.697
	percentil≥10	1/8 (12.5)		2/8 (25)		3/8 (37.5)	
Consumo de energía (kcal/ día)	<1410.6	5/17 (29.4)	1	5/17 (29.4)	0.059	9/17 (52.9)	0.296*
	≥1410.6	4/12 (33.3)		0/12 (0)		4/12 (33.3)	
Consumo de proteínas (g/día)	<48	4/15 (26.7)	0.7	5/15 (33.3)	0.042	8/15 (53.3)	0.34*
	≥48	5/14 (35.7)		0/14 (0)		5/14 (35.7)	
Consumo de Zinc (mg/día)	<8.1	3/19 (15.8)	0.032	4/19 (21.1)	0.633	7/19 (36.8)	0.27
	≥8.1	6/10 (60)		1/10 (10)		6/10 (60)	
Consumo de Folatos (µg/día)	<401.3	2/19 (10.5)	0.002	4/19 (21.1)	0.633	6/19 (31.6)	0.064
	≥401.3	7/10 (70)		1/10 (10)		7/10 (70)	

Para el análisis se utilizó la prueba Chi cuadrada* o la prueba exacta de Fisher.

También se buscó si existía asociación entre el desarrollo de toxicidad grave con las variables: tipo de histología, AUC, Índice plaquetas/linfocitos, hemoglobina, IMC, superficie corporal, índice de masa muscular, Consumo de Hierro (mg/día), Consumo de vitamina B₆ (mg/ día) y Consumo de vitamina B₁₂ (µg/día); pero ninguna de estas mostró tendencia o asociación estadísticamente significativa.

Tabla 4. Análisis multivariado. Factores asociados al desarrollo de toxicidad grave durante 2 ciclos de quimioterapia con Carboplatino.

VARIABLE	OR	IC 95%	p
Edad	3.372	0.361-31.467	0.286
Tasa de filtrado glomerular	18.106	1.372-239.021	0.028
Índice Neutrófilos Linfocitos	25.708	1.9-347.759	0.015
Masa libre de grasa	1.897	0.171-21.038	0.602

Análisis multivariado: regresión logística binaria; modelo ajustado por edad, tasa de filtrado glomerular, índice neutrófilos/linfocitos y masa libre de grasa.

13 DISCUSIÓN

Los pacientes con CPCNP del presente estudio recibieron una combinación de quimioterapia de Carboplatino + Paclitaxel o Carboplatino + Pemetrexed (las dosis de Carboplatino fueron calculadas de acuerdo con la TFG de cada paciente). Los resultados muestran una variación del 13% entre las medias de dosis de Carboplatino por kg de MLG entre aquellos con MLG normal y MLG baja; sin embargo, dosis más altas por kg de MLG no son un factor predictor de la toxicidad grado 3-4, por lo tanto, tener baja MLG no predispone a la toxicidad del tratamiento. Por otra parte un índice N/L aumentado y una TFG disminuida sí fueron asociados con el desarrollo de toxicidad grave.

Las fortalezas del presente estudio son que, como primer punto, nos enfocamos en estudiar un solo medicamento, el Carboplatino, lo que nos permitió tener criterios de inclusión y exclusión específicos que hacen que nuestra población sea más homogénea. Como segundo punto, se analizan variables clínicas anteriormente asociadas con el desarrollo de toxicidad con otras combinaciones de quimioterapia y, finalmente, nuestra variable desenlace no solo considera la toxicidad hematológica, sino que también la gastrointestinal.

Una limitación de nuestro estudio es que este tamaño de muestra limita el poder del análisis de otras variables; a pesar de eso, es suficiente para demostrar que la MLG no se asocia con el desarrollo de toxicidad. Por otra parte, no se consideraba incluir a los pacientes bajo tratamiento con Carboplatino + Pemetrexed, sin embargo, debido al bajo reclutamiento durante el primer mes, se decidió someter una enmienda y agregarlos en el reclutamiento. Otra limitación fue que no a todos los pacientes se les pudo aplicar el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos debido a que manifestaban estar limitados de tiempo. Al realizar un análisis estadístico para ver si existen diferencias entre los que contestaron el cuestionario y los que no, se observa que aquellos que no contestaron presentan menor peso, menor IMC, administración de mayores dosis de Carboplatino por cada kg de MLG, menor área muscular en L3, niveles más bajos de creatinina y menores valores de los índices N/L y de P/L ($p \leq 0.05$). Estos factores pudieron haber llevado a sesgos en los resultados a pesar de mostrar diferencias estadísticamente significativas. Por otra parte, no es posible agregar estas variables al análisis multivariado pues el tamaño de muestra se reduciría aún más. Adicionalmente, el instrumento utilizado para calcular la ingesta diaria de macro y micronutrientes, a pesar de estar validada, no presenta buenas correlaciones para las variables zinc y folatos al ser comparados con el estándar de oro utilizado por los autores.

Los estudios que existen utilizan la MLG (kg), el IMM (cm^2/m^2) o el punto de corte del IMM (para definir la sarcopenia) con el objetivo de establecer si los valores bajos representan un riesgo para el desarrollo de toxicidad; sin embargo, como se puede observar, pareciera que el punto de corte va a depender de la población de estudio y del fármaco y/o combinaciones empleadas [40, 67, 69].

Al comparar los resultados de esta tesis con los de otros estudios, estos muestran ser consistentes con lo reportado. Sjøblom B. et al. [67], en el 2016 encuentra que en los pacientes bajo tratamiento con Carboplatino + Pemetrexed, no existió asociación entre la dosis de Carboplatino por kg de MLG con el desarrollo de toxicidad hematológica; sin embargo el subgrupo de Gemcitabine + Carboplatino, mayores

dosis de Carboplatino por kg de MLG, se asociaron con el desarrollo de toxicidad hematológica (OR=1.23, IC 95%: 1.0-1.50, p=0.048). Las limitaciones del estudio fueron la baja incidencia de toxicidad hematológica y que, debido al subregistro de toxicidades no hematológicas, estas no se pudieron incluir en el análisis. Además, a los pacientes ≥ 75 años se les redujo en un 25% de manera anticipada la dosis de quimioterapia administrada.

Srdic D. et al. [68], estudiaron varios fármacos sin hacer distinciones, entre ellos incluyó al Carboplatino, reportando que la presencia de sarcopenia no es un factor de riesgo para el desarrollo de quimiotoxicidad. La principal limitación de este estudio fue la baja incidencia de sarcopenia en el grupo de las mujeres.

Stene et al. [70], estudiaron diferentes toxicidades hematológicas de pacientes bajo tratamiento con Carboplatino + Vinorelbine o Carboplatino + Gemcitabina y una vez más la sarcopenia no fue un factor de riesgo para el desarrollo de anemia, trombocitopenia o anemia graves. Las principales limitaciones fueron el tamaño de la muestra (n=35) y el punto de corte establecido para el diagnóstico de sarcopenia.

Una de las teorías que explica por qué la cantidad de MLG podría predecir la toxicidad por algunos fármacos es que el riñón es uno de los órganos que representa una fracción constante de la MLG ya que forma parte de la misma, por lo que el aumento en la MLG podría aumentar el flujo sanguíneo y, a su vez, el flujo sanguíneo renal. Por lo anterior, la distribución de algunos medicamentos hidrofílicos en el organismo tiene buena correlación con la cantidad de MLG y por arriba del 80% de la variabilidad de la distribución de los fármacos puede ser explicada por ésta [105]. Inclusive esta podría ser mejor predictor de la TFG [106, 107]. Dicha teoría se refuerza con el hecho que en el estudio de Chu et al., la fórmula "Muscle Surface Area-Estimating Creatinine Clearance" (MSA-eCrCl) tuvo una mediana de sobreestimación de la TFG del 3% (-16% hasta 23%), comparada con la de Wright que fue la que más subestimó, con una mediana del 6% (-30% hasta 17%) o la de CG que fue la que más sobreestimó, con una mediana del 14% (-14% hasta 60%).

Existen estudios en los que se ha probado que la respuesta inflamatoria sistémica está fuertemente asociada con peores desenlaces para los pacientes con cáncer, por lo que no es raro haber encontrado que el índice N/L fuera un factor pronóstico para la toxicidad por quimioterapia. Valores por arriba de 4 predicen menor supervivencia (HR=1.63, IC95%=1.39-1.91) y menor supervivencia libre de enfermedad (HR=2.27, IC95%=1.85-2.79) [44]. Gracias a estos hallazgos y a grandes esfuerzos por realizar ensayos clínicos también se ha visto que el abordaje nutricional podría disminuir esta respuesta inflamatoria.

En el INCan se realizó una intervención en pacientes con CPCNP avanzado bajo tratamiento con Carboplatino o Cisplatino + paclitaxel a los que se les dio un suplemento con ácido eicosapentaenoico y fueron seguidos por 2 ciclos para comparar los parámetros bioquímico. Los resultados arrojaron una disminución del índice N/L de 2.4 unidades vs un aumento de 0.06 en el grupo control, la neuropatía se mantuvo en el grupo de intervención mientras que incrementó en el grupo control. También en el grupo de intervención disminuyeron los síntomas de fatiga y falta de apetito entre el tiempo basal y el ciclo 2 mientras que en el grupo control persistieron.

14 CONCLUSIONES

Los pacientes con MLG baja reciben en promedio 13% más dosis de Carboplatino por cada kg de MLG comparados con aquellos con MLG normal; a pesar de eso, en este estudio la MLG baja no es un factor asociado al desarrollo de cualquier toxicidad grave.

Por otra parte los pacientes con TFG más bajas desarrollaron más toxicidades graves; es por ello, que en primer lugar, se requieren métodos sencillos y más precisos para estimar la TFG; así que se sugiere el uso de las tomografías para el análisis de composición corporal y el cálculo de la TFG, pues éste método promete ser más preciso y accesible por ser una herramienta utilizada rutinariamente para el tratamiento oncológico, aunado a que podría tener doble uso, puesto que refleja el estado catabólico y por lo tanto también, el estado nutricional del paciente.

La respuesta inflamatoria sistémica elevada medida por el índice N/L también es un factor asociado con el desarrollo de cualquier toxicidad, por lo cual es de suma importancia considerar el abordaje nutricional de los pacientes con CPCNP en etapas avanzadas al momento del diagnóstico, pues se sabe que un tratamiento temprano podría reducir la respuesta inflamatoria sistémica y como consecuencia, disminuir la toxicidad por el tratamiento antineoplásico.

Debido a las limitaciones del presente estudio, se requieren más estudios similares que confirmen nuestros resultados, así como ensayos clínicos que permitan probar nuevas intervenciones para reducir los efectos adversos por los tratamientos antineoplásicos.

15 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	AGOSTO 15	SEPTIEMBRE 15	OCTUBRE 15	NOVIEMBRE 16	DICIEMBRE 15	ENERO 16	FEBRERO 16	MARZO 16	ABRIL 16	MAYO 16	JUNIO 16	JULIO 16	AGOSTO 16	SEPTIEMBRE 16	OCTUBRE 16	NOVIEMBRE 16	DICIEMBRE 16	ENERO 17	FEBRERO 17	MARZO 17	ABRIL 17	MAYO 17	JUNIO 17	JULIO 17	
	Revisión de la literatura	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Elaboración del protocolo de investigación	√	√	√																						
Someter el protocolo al Comité de Ética y al de Investigación en el INCAN				√	√	√																			
Reclutamiento de pacientes							√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√							
Análisis de datos y descripción de resultados																	√	√	√						
Finalización de la tesis																			√	√	√	√	√	√	√

16 REFERENCIAS

1. OMS. Datos y cifras sobre el cáncer. 2012 [citado 2016 05/12]; disponible en: <http://www.who.int/cancer/about/facts/es/>.
2. INEGI. Principales causas, Defunciones. 2016 [citado 2017 17 de Abril]; disponible en: <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=mdemo125&s=est>.
3. WHO. Cancer Fact Sheet No. 297. 2014 [citado 2017 10 April]; disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>.
4. Globocan. Estimated Cancer Incidence , Mortality and prevalence Worldwide in 2012. 2012 [citado 2017 10 de Abril]; disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
5. INEGI. Estadísticas de Cáncer de pulmón. 2012 [citado 2015]; disponible en: www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2013/cancer0.doc.
6. Lazcano Ponce, E.C., V. Tovar Guzman, F. Meneses Gonzalez, R.A. Rascon Pacheco, and M. Hernandez Avila, Trends of lung cancer mortality in Mexico. *Arch Med Res*, 1997. 28(4): p. 565-70.
7. Ruiz-Godoy, L., P. Rizo Rios, F. Sanchez Cervantes, A. Osornio-Vargas, C. Garcia-Cuellar, and A. Meneses Garcia, Mortality due to lung cancer in Mexico. *Lung Cancer*, 2007. 58(2): p. 184-90.
8. Meneses-Garcia, A., L.M. Ruiz-Godoy, A. Beltran-Ortega, F. Sanchez-Cervantes, R. Tapia-Conyer, and A. Mohar, [Main malignant neoplasms in Mexico and their geographic distribution, 1993-2002]. *Rev Invest Clin*, 2012. 64(4): p. 322-9.
9. Tovar-Guzman, V.J., F.J. Lopez-Antunano, and N. Rodriguez-Salgado, [Trends in mortality from lung cancer in Mexico, 1980-2000]. *Rev Panam Salud Publica*, 2005. 17(4): p. 254-62.
10. Tovar Guzman, V.J., F.J. Lopez Antunano, and N. Rodriguez Salgado, Recent trends in mortality due to chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Mexico, 1980-2002. *Arch Med Res*, 2005. 36(1): p. 65-9.
11. Arrieta, O., E. Guzman-de Alba, L.F. Alba-Lopez, A. Acosta-Espinoza, J. Alatorre-Alexander, J.F. Alexander-Meza, et al., [National consensus of diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer]. *Rev Invest Clin*, 2013. 65 Suppl 1: p. S5-84.
12. Han, S.W., T.Y. Kim, P.G. Hwang, S. Jeong, J. Kim, I.S. Choi, et al., Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol*, 2005. 23(11): p. 2493-501.
13. Jemal, A., F. Bray, M.M. Center, J. Ferlay, E. Ward, and D. Forman, Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011. 61(2): p. 69-90.
14. Edge SB, B.D., Compton CC (eds), *AJCC Cancer Staging Handbook*. 7th ed, ed. Springer. 2010, NY, NY.
15. Arrieta, O., A.D. Campos-Parra, C. Zuloaga, A. Aviles, R. Sanchez-Reyes, M.E. Manriquez, et al., Clinical and pathological characteristics, outcome and mutational profiles regarding non-small-cell lung cancer related to wood-smoke exposure. *J Thorac Oncol*, 2012. 7(8): p. 1228-34.
16. Committee, L.C.W.P.o.t.B.T.S.S.o.C., BTS recommendations to respiratory physicians for organising the care of patients with lung cancer. *Thorax*, 1998. 53(suppl 1): p. S1-S8.
17. Fletcher, J.W., B. Djulbegovic, H.P. Soares, B.A. Siegel, V.J. Lowe, G.H. Lyman, et al., Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med*, 2008. 49(3): p. 480-508.
18. Gould, M.K., W.G. Kushner, C.E. Rydzak, C.C. Maclean, A.N. Demas, H. Shigemitsu, et al., Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2003. 139(11): p. 879-92.

19. Birim, O., A.P. Kappetein, T. Stijnen, and A.J. Bogers, Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2005. 79(1): p. 375-82.
20. Kim, E.S. and L. Bosquee, The importance of accurate lymph node staging in early and locally advanced non-small cell lung cancer: an update on available techniques. *J Thorac Oncol*, 2007. 2 Suppl 2: p. S59-67.
21. Group, C.L.O., Investigation for mediastinal disease in patients with apparently operable lung cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*, 1995. 60(5): p. 1382-9.
22. Spiro, S.G., M.K. Gould, G.L. Colice, and P. American College of Chest, Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 2007. 132(3 Suppl): p. 149S-60S.
23. Group, N.M.-A.C., Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*, 2008. 26(28): p. 4617-25.
24. Delbaldo, C., S. Michiels, N. Syz, J.C. Soria, T. Le Chevalier, and J.P. Pignon, Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA*, 2004. 292(4): p. 470-84.
25. Schiller, J.H., D. Harrington, C.P. Belani, C. Langer, A. Sandler, J. Krook, et al., Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2002. 346(2): p. 92-8.
26. Ardizzoni, A., L. Boni, M. Tiseo, F.V. Fossella, J.H. Schiller, M. Paesmans, et al., Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2007. 99(11): p. 847-57.
27. Gronberg, B.H., R.M. Bremnes, O. Flotten, T. Amundsen, P.F. Brunsvig, H.H. Hjelde, et al., Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2009. 27(19): p. 3217-24.
28. Scagliotti, G.V., C. Kortsik, G.G. Dark, A. Price, C. Manegold, R. Rosell, et al., Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter, randomized, phase II trial. *Clin Cancer Res*, 2005. 11(2 Pt 1): p. 690-6.
29. Calvert, A.H., D.R. Newell, L.A. Gumbrell, S. O'Reilly, M. Burnell, F.E. Boxall, et al., Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol*, 1989. 7(11): p. 1748-56.
30. Lilenbaum, R., V.M. Villaflor, C. Langer, K. O'Byrne, M. O'Brien, H.J. Ross, et al., Single-agent versus combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: prognostic factors and treatment selection based on two large randomized clinical trials. *J Thorac Oncol*, 2009. 4(7): p. 869-74.
31. Zukin, M., C.H. Barrios, J.R. Pereira, A. Ribeiro Rde, C.A. Beato, Y.N. do Nascimento, et al., Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol*, 2013. 31(23): p. 2849-53.
32. Quoix, E., G. Zalcman, J.P. Oster, V. Westeel, E. Pichon, A. Lavole, et al., Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*, 2011. 378(9796): p. 1079-88.
33. Scagliotti, G.V., P. Parikh, J. von Pawel, B. Biesma, J. Vansteenkiste, C. Manegold, et al., Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2008. 26(21): p. 3543-51.

34. Scagliotti, G., N. Hanna, F. Fossella, K. Sugarman, J. Blatter, P. Peterson, et al., The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist*, 2009. 14(3): p. 253-63.
35. Syrigos, K.N., J. Vansteenkiste, P. Parikh, J. von Pawel, C. Manegold, R.G. Martins, et al., Prognostic and predictive factors in a randomized phase III trial comparing cisplatin-pemetrexed versus cisplatin-gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 2010. 21(3): p. 556-61.
36. Kosmidis, P., N. Mylonakis, D. Skarlos, E. Samantas, M. Dimopoulos, C. Papadimitriou, et al., Paclitaxel (175 mg/m²) plus carboplatin (6 AUC) versus paclitaxel (225 mg/m²) plus carboplatin (6 AUC) in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): a multicenter randomized trial. Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Ann Oncol*, 2000. 11(7): p. 799-805.
37. Hopwood, P. and R. Stephens, Symptoms at presentation for treatment in patients with lung cancer: implications for the evaluation of palliative treatment. The Medical Research Council (MRC) Lung Cancer Working Party. *British journal of cancer*, 1995. 71(3): p. 633.
38. Langer, C.J., J.C. Leighton, R.L. Comis, P.J. O'Dwyer, C.A. McAleer, C.A. Bonjo, et al., Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a phase II toxicity, response, and survival analysis. *J Clin Oncol*, 1995. 13(8): p. 1860-70.
39. National Cancer Institute (U.S.), Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Rev. ed. NIH publication. 2009, Bethesda, Md.: U.S. Dept. of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. 194 p.
40. Arrieta, O., M. De la Torre-Vallejo, D. Lopez-Macias, D. Orta, J. Turcott, E.O. Macedo-Perez, et al., Nutritional Status, Body Surface, and Low Lean Body Mass/Body Mass Index Are Related to Dose Reduction and Severe Gastrointestinal Toxicity Induced by Afatinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*, 2015. 20(8): p. 967-74.
41. Arrieta, O., R.M. Michel Ortega, G. Villanueva-Rodriguez, M.G. Serna-Thome, D. Flores-Estrada, C. Diaz-Romero, et al., 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: p. 50.
42. Hasegawa, Y., T. Kawaguchi, A. Kubo, M. Ando, J. Shiraishi, S. Isa, et al., Ethnic difference in hematological toxicity in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy: a pooled analysis on Asian versus non-Asian in phase II and III clinical trials. *J Thorac Oncol*, 2011. 6(11): p. 1881-8.
43. Oken, M.M., R.H. Creech, D.C. Tormey, J. Horton, T.E. Davis, E.T. McFadden, et al., Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 1982. 5(6): p. 649-55.
44. Templeton, A.J., M.G. McNamara, B. Seruga, F.E. Vera-Badillo, P. Aneja, A. Ocana, et al., Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2014. 106(6): p. dju124.
45. Zhou, X., Y. Du, Z. Huang, J. Xu, T. Qiu, J. Wang, et al., Prognostic value of PLR in various cancers: a meta-analysis. *PLoS One*, 2014. 9(6): p. e101119.
46. Liu, H., Y. Wu, Z. Wang, Y. Yao, F. Chen, H. Zhang, et al., Pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as a predictor of response to first-line platinum-based chemotherapy and prognosis for patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*, 2013. 5(6): p. 783-9.
47. Yao, Y., D. Yuan, H. Liu, X. Gu, and Y. Song, Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio is associated with response to therapy and prognosis of advanced non-small cell lung cancer patients treated with first-line platinum-based chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother*, 2013. 62(3): p. 471-9.

48. Cederholm, T., R. Barazzoni, P. Austin, P. Ballmer, G. Biolo, S.C. Bischoff, et al., ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*, 2017. 36(1): p. 49-64.
49. Gordon, J.N., S.R. Green, and P.M. Goggin, Cancer cachexia. *QJM*, 2005. 98(11): p. 779-88.
50. Kiss, N., Nutrition support and dietary interventions for patients with lung cancer: current insights. *Lung Cancer (Auckl)*, 2016. 7: p. 1-9.
51. Sanchez-Lara, K., J.G. Turcott, E. Juarez, P. Guevara, C. Nunez-Valencia, L.F. Onate-Ocana, et al., 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): p. 526-34.
52. Suverza, A. and K.E. Haua, ABCD de la evaluación del estado de nutrición. México: Editorial Mc Graw Hill, 2010: p. 34-9.
53. Hernandez-Avila, M., I. Romieu, S. Parra, J. Hernandez-Avila, H. Madrigal, and W. Willett, Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. *Salud Publica Mex*, 1998. 40(2): p. 133-40.
54. McMillan, D.C., Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2009. 12(3): p. 223-6.
55. World Health Organization., Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation. WHO technical report series,. 2000, Geneva: World Health Organization. xii, 253 p.
56. WHO Expert Committee on Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometry., Physical status : the use and interpretation of anthropometry : report of a WHO Expert Committee. WHO technical report series,. 1995, Geneva: World Health Organization. x, 452 p.
57. Latham, M.C. and Food and Agriculture Organization of the United Nations., Human nutrition in the developing world. FAO food and nutrition series,. 1997, Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations. x, 508 p.
58. Ferrigno, D. and G. Buccheri, Anthropometric measurements in non-small-cell lung cancer. *Support Care Cancer*, 2001. 9(7): p. 522-7.
59. D'Angio, R.G., Is there a role for albumin administration in nutrition support? *Ann Pharmacother*, 1994. 28(4): p. 478-82.
60. Bauer, J., S. Capra, and M. Ferguson, 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): p. 779-85.
61. Bossola, M., F. Pacelli, and G.B. Doglietto, Novel treatments for cancer cachexia. *Expert Opin Investig Drugs*, 2007. 16(8): p. 1241-53.
62. Fearon, K., F. Strasser, S.D. Anker, I. Bosaeus, E. Bruera, R.L. Fainsinger, et al., Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*, 2011. 12(5): p. 489-95.
63. Collins, J., S. Noble, J. Chester, B. Coles, and A. Byrne, The assessment and impact of sarcopenia in lung cancer: a systematic literature review. *BMJ Open*, 2014. 4(1): p. e003697.
64. Gonzalez, M.C., C.A. Pastore, S.P. Orlandi, and S.B. Heymsfield, Obesity paradox in cancer: new insights provided by body composition. *Am J Clin Nutr*, 2014. 99(5): p. 999-1005.
65. Prado, C.M., J.R. Lieffers, L.J. McCargar, T. Reiman, M.B. Sawyer, L. Martin, et al., 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): p. 629-35.

66. Martin, L., L. Birdsell, N. Macdonald, T. Reiman, M.T. Clandinin, L.J. McCargar, et al., 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): p. 1539-47.
67. Sjoblom, B., J.S. Benth, B.H. Gronberg, V.E. Baracos, M.B. Sawyer, O. Flotten, et al., Drug Dose Per Kilogram Lean Body Mass Predicts Hematologic Toxicity From Carboplatin-Doublet Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*, 2017. 18(2): p. e129-e36.
68. Srdic, D., S. Plestina, A. Sverko-Peternac, N. Nikolac, A.M. Simundic, and M. Samarzija, Cancer cachexia, sarcopenia and biochemical markers in patients with advanced non-small cell lung cancer-chemotherapy toxicity and prognostic value. *Support Care Cancer*, 2016. 24(11): p. 4495-502.
69. Sjoblom, B., B.H. Gronberg, J.S. Benth, V.E. Baracos, O. Flotten, M.J. Hjermsstad, et al., Low muscle mass is associated with chemotherapy-induced haematological toxicity in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2015. 90(1): p. 85-91.
70. Stene, G.B., J.L. Helbostad, T. Amundsen, S. Sorhaug, H. Hjelde, S. Kaasa, et al., Changes in skeletal muscle mass during palliative chemotherapy in patients with advanced lung cancer. *Acta Oncol*, 2015. 54(3): p. 340-8.
71. Mourtzakis, M., C.M. Prado, J.R. Lieffers, T. Reiman, L.J. McCargar, and V.E. Baracos, 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): p. 997-1006.
72. Prado, C.M., L.A. Birdsell, and V.E. Baracos, The emerging role of computerized tomography in assessing cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2009. 3(4): p. 269-75.
73. Baracos, V.E., T. Reiman, M. Mourtzakis, I. Gioulbasanis, and S. Antoun, 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): p. 1133S-7S.
74. Heitmann, B., H. Erikson, B. Ellsinger, K. Mikkelsen, and B. Larsson, Mortality associated with body fat, fat-free mass and body mass index among 60-year-old Swedish men--a 22-year follow-up. The study of men born in 1913. *International journal of obesity*, 2000. 24(1): p. 33.
75. Franssen, F.M., E.P. Rutten, M.T. Groenen, L.E. Vanfleteren, E.F. Wouters, and M.A. Spruit, New reference values for body composition by bioelectrical impedance analysis in the general population: results from the UK Biobank. *Journal of the American Medical Directors Association*, 2014. 15(6): p. 448. e1-. e6.
76. Muscaritoli, M., S.D. Anker, J. Argiles, Z. Aversa, J.M. Bauer, G. Biolo, et al., Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr*, 2010. 29(2): p. 154-9.
77. Kudsk, K.A., A. Munoz-Del-Rio, R.A. Busch, C.E. Kight, and D.A. Schoeller, Stratification of Fat-Free Mass Index Percentiles for Body Composition Based on National Health and Nutrition Examination Survey III Bioelectric Impedance Data. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2017. 41(2): p. 249-57.
78. Irving, B.A., J.Y. Weltman, D.W. Brock, C.K. Davis, G.A. Gaesser, and A. Weltman, NIH ImageJ and Slice-O-Matic computed tomography imaging software to quantify soft tissue. *Obesity (Silver Spring)*, 2007. 15(2): p. 370-6.
79. van Vugt, J.L., S. Levolger, A. Gharbharan, M. Koek, W.J. Niessen, J.W. Burger, et al., A comparative study of software programmes for cross-sectional skeletal muscle and adipose tissue measurements on abdominal computed tomography scans of rectal cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2016.
80. National Kidney, F., K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002. 39(2 Suppl 1): p. S1-266.
81. Florkowski, C.M. and J.S. Chew-Harris, Methods of Estimating GFR - Different Equations Including CKD-EPI. *Clin Biochem Rev*, 2011. 32(2): p. 75-9.

82. Smith, H.W., Comparative physiology of the kidney. *J Am Med Assoc*, 1953. 153(17): p. 1512-4.
83. Lindeman, R.D., J. Tobin, and N.W. Shock, Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc*, 1985. 33(4): p. 278-85.
84. Perrone, R.D., N.E. Madias, and A.S. Levey, Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*, 1992. 38(10): p. 1933-53.
85. Botev, R., J.P. Mallie, J.F. Wetzels, C. Couchoud, and O. Schuck, The clinician and estimation of glomerular filtration rate by creatinine-based formulas: current limitations and quo vadis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011. 6(4): p. 937-50.
86. Chu, M.P., L. McCaw, C. Stretch, C. Butts, J. Hanson, M. Kuzma, et al., Development of a new equation to estimate creatinine clearance in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015. 76(1): p. 117-24.
87. Bleiler, R.E. and H.P. Schedl, Creatinine excretion: variability and relationships to diet and body size. *J Lab Clin Med*, 1962. 59: p. 945-55.
88. Funakoshi, Y., Y. Fujiwara, N. Kiyota, T. Mukohara, T. Shimada, M. Toyoda, et al., Prediction of glomerular filtration rate in cancer patients by an equation for Japanese estimated glomerular filtration rate. *Jpn J Clin Oncol*, 2013. 43(3): p. 271-7.
89. Bar-Sela, G., O. Kaidar-Person, F. Mari, S. Assady, and N. Haim, Evaluation of carboplatin dosing in non-small cell lung carcinoma patients using Calvert formula and Cockcroft and Gault equation for glomerular filtration rate estimation. *Oncol Lett*, 2012. 4(5): p. 1072-6.
90. Conditions, T.N.C.C.f.C., Chronic Kidney Disease: National Clinical Guideline for Early Identification and Management in Adults in Primary and Secondary Care. 2008: London. p. 30-4.
91. Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976. 16(1): p. 31-41.
92. NIH. Creatinina 2015 [citado 2015 13 Dic]; disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/creatinine.html>.
93. Montesanto, A., F. De Rango, M. Berardelli, V. Mari, F. Lattanzio, G. Passarino, et al., Glomerular filtration rate in the elderly and in the oldest old: correlation with frailty and mortality. *Age (Dordr)*, 2014. 36(3): p. 9641.
94. CDC. Risk of Being Diagnosed with Cancer. 2014; [citado 2017 03 de mayo], disponible en: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2011/browse_csr.php?sectionSEL=15&pageSEL=sect_15_table.19.html#b.
95. Wright, J.G., A.V. Boddy, M. Highley, J. Fenwick, A. McGill, and A.H. Calvert, Estimation of glomerular filtration rate in cancer patients. *Br J Cancer*, 2001. 84(4): p. 452-9.
96. Smith, H.W., The kidney structure and function in health and disease. Oxford medical publications. 1951, New York,: Oxford Univ. Press. xxii, 1049 p.
97. Wesson, L.G., Physiology of the human kidney. With chapters by Allan J. Erslev, Patrick J. Mulrow, and John A. Goffinet. 1969, New York,: Grune & Stratton. xxi, 712 p.
98. Baxmann, A.C., M.S. Ahmed, N.C. Marques, V.B. Menon, A.B. Pereira, G.M. Kirsztajn, et al., Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008. 3(2): p. 348-54.
99. Carville, S., D. Wonderling, P. Stevens, and G. Guideline Development, Early identification and management of chronic kidney disease in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ*, 2014. 349: p. g4507.

100. Española, R.A.d.I.L. Definición de edad. [citado 2017 03 de mayo]; disponible en: <http://dle.rae.es/?id=EN8xffh>.
101. Española, R.A.d.I.L. Definición de sexo. [citado 2017 03 de mayo]; disponible en: <http://dle.rae.es/?id=XIApmpe>.
102. NCBI. Definición de albúmina. [citado 2017 03 de mayo]; disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68012709>.
103. NCBI. Definición de diabetes tipo 2. [citado 2017 03 de mayo]; disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=diabetes>.
104. NCBI. Definición de hipertensión arterial. [citado 2017 03 de mayo]; disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=hypertension>.
105. Morgan, D.J. and K.M. Bray, Lean body mass as a predictor of drug dosage. Implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet*, 1994. 26(4): p. 292-307.
106. McLeay, S.C., G.A. Morrish, C.M. Kirkpatrick, and B. Green, The relationship between drug clearance and body size: systematic review and meta-analysis of the literature published from 2000 to 2007. *Clin Pharmacokinet*, 2012. 51(5): p. 319-30.
107. Morrish, G.A., M.P. Pai, and B. Green, The effects of obesity on drug pharmacokinetics in humans. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2011. 7(6): p. 697-706.

17 ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE DATOS MÉDICOS

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA HOJA DE DATOS MÉDICOS

Proyecto: Impacto de la masa libre de grasa en la dosis calculada y toxicidad de quioterapia basada en carboplatino en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado.

FOLIO: _____ EXPEDIENTE: _____ TIEMPO:

0	1	2	3
---	---	---	---

 FECHA: ___/___/___

NOMBRE DEL PACIENTE: _____ Día / mes / año

ETAPA: _____ HISTOLOGÍA: _____ SEXO: (F=1) (M=0)

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS

PATOLOGÍA	FECHA DE DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
1.-Diabetes		
2.-HTA		
3.-Enfermedad hepática		
4.-Enfermedad renal		
Otra:		

DATOS PARA EL CÁLCULO DE LA QUIMIOTERAPIA INDICADA

VARIABLE	Para 1er CICLO	Para 2do CICLO	
Edad (años)			
Peso (kg)			
Creatinina (mg/dL)			
Tasa de filtrado glomerular (ml/min)			
AUC			
Dosis de Carboplatino indicada (mg)			
Dosis de Paclitaxel indicada (mg)			
Fecha de la aplicación			

ESTUDIOS DE LABORATORIO

ESTUDIO DE LAB	VALOR BASAL	GRADO	VALOR 1ER CICLO	GRADO TOXICIDAD	VALOR 2DO CICLO	GRADO TOXICIDAD
Glucosa (g/dl)						
Creatinina (mg/dl)						
Hemoglobina (g/dl)						
Albúmina (g/dl)						
Leucocitos (x 10e9/L)						
Linfocitos (x 10e9/L)						
Neutrófilos (x 10e9/L)						
Plaquetas (x 10e9/L)						

AREA MÚSCULO= _____ cm²

MLG calculada= _____ kg

ANEXO 2. EVALUACIÓN GLOBAL SUBJETIVA GENERADA POR EL PACIENTE

<p>PESO El resumen de mi peso actual y habitual: Yo peso actualmente ____ kilos Yo mido _____ metros Hace un mes pesaba ____ kilos Hace seis meses pesaba ____ kilos Durante las pasadas dos semanas mi peso: Bajó₍₁₎ no cambió₍₀₎ incrementó₍₀₎</p> <div style="text-align: right; margin-top: 10px;"><input type="checkbox"/></div>	<p>INGESTA DE ALIMENTOS Comparado con mi ingesta normal, mi ingesta actual: No cambió₍₀₎ Aumentó₍₀₎ Disminuyó₍₁₎</p> <p>Ahora como: Comida normal₍₁₎ licuada₍₂₎ Solo líquidos₍₃₎ Solo suplementos₍₃₎ Muy poco de todo₍₄₎ <input type="checkbox"/> Alimentación enteral o parenteral₍₀₎ <input type="checkbox"/></p>
<p>SÍNTOMAS He tenido alguno de los siguientes problemas que me han impedido comer lo suficiente durante las últimas dos semanas:</p> <p>Sin problema₍₀₎ Sin apetito₍₃₎ náusea₍₁₎ Estreñimiento₍₁₎ Dolor en la boca₍₂₎ Los alimentos me saben diferente o a nada₍₁₎ Problema al pasar la comida₍₂₎ Dolor; donde? (3) _____ Otro: (1) _____</p> <div style="text-align: right; margin-top: 10px;"><input type="checkbox"/></div>	<p>ACTIVIDADES Y FUNCIÓN En el pasado mes mi actividad ha sido:</p> <p>Normal sin limitaciones₍₀₎</p> <p>No normal pero puedo pararme y hacer actividades normales₍₁₎</p> <p>No me siento bien estoy en cama o en una silla la mayoría del tiempo₍₂₎</p> <p>Puedo hacer muy poca actividad estoy la mayoría del tiempo en cama o en una silla₍₃₎</p> <p>En cama₍₃₎</p> <div style="text-align: right; margin-top: 10px;"><input type="checkbox"/></div>
<p style="text-align: center;">ENFERMEDADES RELACIONADAS A LOS REQUERIMIENTOS (las siguientes preguntas serán contestadas por el médico)</p> <p>Diagnóstico: Estadio clínico: Edad: ESTRÉS METABOLICO Sin estrés bajo estrés moderado estrés alto estrés</p>	
<p>EVALUACIÓN GLOBAL</p> <p>Bien nutrido (SGA-A) Moderadamente nutrido (SGA-B) Desnutrido (SGA-C)</p>	

ANEXO 3: CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO SNUT ®

EXPEDIENTE: _____

FECHA: _____

NOMBRE: _____

PESO: _____

EDAD: _____

TALLA: _____

Durante el mes previo a este día ¿con qué 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			
					1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
	LACTEOS	nunca	menos de una vez al mes	1-3 veces al mes							
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										
	FRUTAS										
8	UN PLÁTANO										
9	UNA NARANJA										
10	UN VASO CON JUGO DE NARANJA O TORONJA										
11	UNA REBANADA DE MELON										
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										

					veces a la semana			veces al día			
					1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
	CARNES Y EMBUTIDOS	nunca	menos de una vez al mes	1-3 veces al mes							
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 PORCION DE ATÚN										
32	UN PEDAZO DE CHICHARRÓN										
33	UNA SALCHICHA										
34	UNA REBANADA DE TOCINO										
35	UN BISTEK DE HIGADO 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										
VERDURAS											
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 CHAYOTES										
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 CON SUS ALIMENTOS										
56	CHILES DE LATA										
57	UN PLATILLO CON CHILE SECO										
58	UN ELOTE										

					veces a la semana			veces al día				
					1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6	
	LEGUMINOSAS	nunca	menos de una vez al mes	1-3 veces al mes								
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											
CEREALES												
64	UNA TORTILLA DE MAIZ											
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 ES EL NOMBRE DEL CEREAL CONSUME?												
GOLOSINAS												
75	UNA REBANADA DE PASTEL											
76	UNA CUCHARADA DE ATE DE MIEL, MERMELADA, CAJETA O LECHE CONDENSADA											
77	UNA CUCHARADA DE CHOCOLATE EN POLVO											
78	UNA TABLILLA DE CHOCOLATE											
79	UNA BOLSA DE FRITURAS											
BEBIDAS												
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, BRANDY, TEQUILA, VODKA,											

					veces a la semana			veces al día				
					1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6	
	GRASAS	nunca	menos de una vez al mes	1-3 veces al mes								
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											
96	UNA CUCHARADITA DE MANTEQUILLA											
97	UNA CUCHARADITA DE CREMA											
98	UNA CUCHARADITA DE MAYONESA											
99	UNA CUCHARADITA DE MANTECA VEGETAL											
100	UNA CUCHARADITA DE MANTECA ANIMAL											
	ANTOJITOS											
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? _____