



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

INP
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACION

EVALUACION DE LA DESNUTRICION COMO INDICADOR
DE VALOR PRONOSTICO EN NIÑOS CON
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

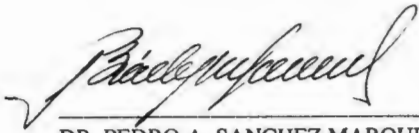
TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PRESENTA:
DRA. ANGELICA CECILIA MONSIVAIS OROZCO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
HEMATOLOGIA PEDIATRICA



MEXICO, D.F.

2000

**EVALUACION DE LA DESNUTRICION COMO INDICADOR DE VALOR
PRONOSTICO EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA**



DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



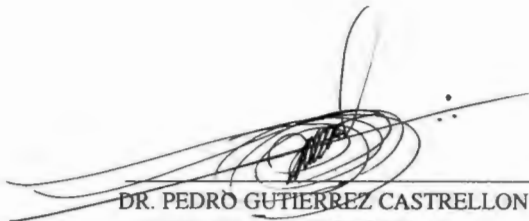
DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
PRE Y POSGRADO



DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
TUTOR DEL TRABAJO
DE INVESTIGACION



DRA. NORMA LOPEZ SANTIAGO
COTUTORA DEL TRABAJO
DE INVESTIGACION



DR. PEDRO GUTIERREZ CASTRELLON
ASESOR EN METODOLOGIA Y
BIOESTADISTICA

INDICE



Resumen	1
Abstract	2
Antecedentes	3
Justificación	9
Objetivos	9
Hipótesis	9
Clasificación de la Investigación	10
Material y métodos	10
Población objetivo	
Población en estudio	
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Criterios de eliminación	
Metodología	
Hoja de captación de datos	14
Análisis estadístico	18
Resultados	18
Discusión	56
Conclusiones	61
Referencias bibliográficas	62

EVALUACION DE LA DESNUTRICION COMO INDICADOR DE VALOR PRONOSTICO EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA.

Dra. Angélica Monsiváis Orozco, Dr. Rogelio Paredes Aguilera, Dra Norma López Santiago.

Analizamos en forma retrospectiva los expedientes de 196 pacientes en quienes se realizó el diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica (LAL) en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría (INP) entre el 1° de enero de 1991 al 31 de agosto de 1994 con el objeto de conocer la frecuencia y gravedad de la desnutrición al momento del diagnóstico y su importancia como factor pronóstico. El estado nutricional se evaluó con tres índices antropométricos: el peso para la edad (p/e), la talla para la edad (t/e) y el peso para la talla (p/t) que se expresaron como una puntuación de la desviación estándar (puntuación Z) de acuerdo a las tablas del U.S. National Center for Health Statisc (NCHS). El valor de referencia para diferenciar entre bien nutridos (BN) y desnutridos (DN) fue una puntuación $Z = -2$ para la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y una puntuación $Z = -1$ para la clasificación de la Norma Oficial Mexicana (NOM). Se estudiaron la edad, cuenta leucocitaria, clasificación morfológica de la FAB, inmunofenotipo, infiltración extramedular y otros factores de mal pronóstico ya conocidos para evaluar mediante análisis univariado y multivariado la influencia que ejercen en la evolución. También se evaluaron los cambios en el estado nutricional secundarios al tratamiento de mantenimiento con citotóxicos. Se incluyeron 116 pacientes en el estudio, 49 niñas y 67 niños, con una edad promedio de 6.2 años (2 meses-17 años), 63 pacientes fueron clasificados como de riesgo habitual (RH) y 53 como de riesgo alto (RA). La supervivencia libre de evento (SLEv) a 5 años fue de 57% para los de RH y de 32% para los de RA (p .0069) y la supervivencia libre de enfermedad (SLEnf) de 63% para los de RH y de 47% para los de RA. No encontramos diferencia estadísticamente significativa en el pronóstico entre BN y DN cuando evaluamos mediante análisis univariado las siguientes variables: Muerte en inducción, falla terapéutica, posibilidad de obtener la remisión, recaídas, muerte en remisión, SLEv, SLEnf, hipoalbuminemia, dosis promedio y subóptimas de metotrexate (MTX) y 6 mercaptopurina (6MP), y prolongación de los intervalos libres de quimioterapia. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la distribución por riesgos entre DN y BN de acuerdo a la NOM, pero si de acuerdo a la OMS ya que el 100% de los DN estaban clasificados como de RA (p.0258). Tampoco observamos diferencia estadísticamente significativa en la tolerancia al tratamiento con 6MP y MTX entre los pacientes que recayeron y los que no, independientemente de su estado nutricional. La desnutrición no tuvo una influencia significativa en la SLEv y SLEnf en el análisis univariado ni en el multivariado. Cuando se evaluaron otros factores de riesgo conocidos encontramos una SLEv significativamente menor en el análisis univariado para la edad <1año o >10 años, Inmunofenotipo B o T, infiltración extramedular y una clasificación como de RA, este último pierde su significancia en el análisis multivariado. La edad y la infiltración extramedular fueron factores de riesgo con significancia estadística para una menor SLEnf en el análisis univariado y multivariado respectivamente. Se observó una menor SLEv estadísticamente significativa en las curvas de Kaplan Meier para los pacientes de RA, Inmunofenotipo B o T, y LAL de precursor de células B CD10-, no hubo diferencia estadísticamente significativa para SLEnf en ninguna de las variables analizadas. En conclusión, no se observó que la desnutrición tuviera ninguna implicación como indicador de valor pronóstico en niños con LAL.

Palabras clave: Desnutrición, factor pronóstico, leucemia aguda linfoblástica

EVALUATION OF MALNUTRITION AS A PROGNOSTIC RISK FACTOR IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Angelica Monsivais Orozco MD., Rogelio Paredes Aguilera MD., Norma Lopez Santiago MD.

In order to assess the frequency and severity of malnutrition at the time of diagnosis and its impact as an independent risk factor, we retrospectively analyzed the medical records of 196 patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) attending the Hematology Department at the Instituto Nacional de Pediatría (INP) Mexico, in the period from January 1st 1991 to August 31st 1994: The nutritional status was evaluated with three nutritional indices: weight for age (w/a), height for age (h/a) and weight for height (w/h), that were expressed as standard deviation scores (Z score) in relation to the National Center for Health Statistics population, (NCHS). For the individual child the cut off point to discriminate between undernourished (UN) and well nourished (WN) was $Z = -2$ for de World Health Organization (WHO) and $Z = -1$ for the Norma Oficial Mexicana (NOM). White blood cell count, age, FAB morphologic classification, immunophenotype, and other known risk factors were studied by univariate and multivariate analysis. Changes in the nutritional status during maintenance therapy were also evaluated. One hundred and sixteen patients were enrolled in the study, 49 girls and 67 boys, with a mean age of 6.2 years (range 2 months-17 years), 63 patients were classified as low risk (LR) and 53 as high risk (HR) ALL. Event free survival (EFS) was 57% in patients with LR and 32% in HR ALL (p.0096) and disease free survival (DFS) of 63% in LR and 47% in HR at a median follow up of five years. We found no statistical significant difference in outcome between WN and UN children when the following variables were evaluated by univariate analysis: Death in induction, treatment failures, time to remission, relapses rates, death in remission, EFS, DFS, hypoalbuminemia, mean dosages and suboptimal dosages of methotrexate (MTX) and 6 mercaptopurine (6 MP), and chemotherapy free intervals. There was no statistical significant difference in patients distribution in risk groups between WN and UN according to NOM, but there was according to the WHO since 100% of those WN were classified as HR (p.0258). We found no statistical significant difference in the tolerance to treatment with 6MP and MTX between patients that relapsed and did not relapse regardless of nutritional status. Malnutrition had no significant influence on EFS and DFS on univariate and multivariate analysis; when evaluating other known risk factors we found a significant lower EFS in univariate analysis for age < 1 year or > 10 years, B or T immunophenotype, extramedullary disease, and high risk classification, this last one loses its significance in multivariate analysis. Age and extramedullary disease were significant risk factors for DFS in univariate and multivariate analysis respectively. Kaplan Meier survival curves indicated lower probability of EFS for high risk classification, B or T immunophenotype, and B cell precursor CD10- ALL. There was no statistical significant difference in DFS for all variables analyzed. In conclusion malnutrition had no significant influence in outcome in children with ALL.

Key words: Malnutrition, prognostic risk factor, and acute lymphoblastic leukemia.

ANTECEDENTES

La supervivencia libre de evento (SLEv) de niños con LAL en países desarrollados ha incrementado sustancialmente en las últimas dos décadas. El tratamiento con protocolos intensivos ha llevado a estimar una probabilidad de SLEv a 6-7 años del 75%. A pesar de que el pronóstico de las LAL también ha mejorado en países en vías de desarrollo la supervivencia es menor aun cuando se utilizan protocolos agresivos, diversos factores socioeconómicos desfavorables pueden contribuir a esta observación, dentro de éstos se han sugerido la desnutrición (1), así como un soporte médico inadecuado por falta de recursos, con una elevada mortalidad relacionada a infección (2)

El estado nutricional al momento del diagnóstico de padecimientos oncológicos, se ha asociado con la respuesta al tratamiento tanto en niños (3-7) como en adultos (3, 8), considerando en diversos estudios a la desnutrición como un factor pronóstico (1, 8-13)

La desnutrición proteico calórica, se ha relacionado con disminución de la respuesta inmune, mayor susceptibilidad a infecciones (3, 14), incremento en la morbimortalidad (13, 15), mayor disfunción de órganos siendo los más afectados el sistema hematopoyético, gastrointestinal e inmunológico (3, 14, 16). Se ha demostrado anergia en pacientes oncológicos desnutridos, la cual ha revertido después de 28 días de nutrición parenteral total, a pesar de que se continúa con el tratamiento oncológico (A17). Uno de los resultados de prevenir o corregir la desnutrición proteico calórica es la mejoría en la función de estos órganos.

La enfermedad neoplásica al igual que toda enfermedad crónica ocasiona desnutrición (7, 18, 19), que se presenta por los siguientes mecanismos (20):

- 1) Disminución de la ingesta por anorexia.
- 2) Aumento de requerimientos por un mayor metabolismo celular, por el factor de necrosis tumoral e interleucina 1. (21-22)
- 3) Incremento de pérdidas por vómitos, diarrea, y malabsorción.
- 4) Pérdida excesiva de energía .
- 5) Factores psicosociales. (12, 23)
- 6) Infecciones y fiebre que aumentan el catabolismo. (12)
- 7) Factores de tipo específico (disregulación hipotalámica del apetito en tumores cerebrales y malabsorción secundaria a tumores intestinales).
- 8) Desnutrición secundaria al tratamiento en sus tres variantes de cirugía, radioterapia y quimioterapia. (20, 24)

Se han identificado factores de riesgo para el desarrollo de desnutrición proteico calórica en niños con cáncer, de acuerdo al tipo de tumor y su tratamiento pueden ser clasificados como grupos de bajo ó alto riesgo nutricional. (3)

Se encuentran en el grupo de alto riesgo nutricional :

- Enfermedades avanzadas durante la fase inicial de tratamiento intensivo (estadio III y IV o de histología desfavorable de tumor de Willms, o estadios III y IV de neuroblastoma)
- Rabdomyosarcoma pélvico ó sarcoma de Ewing.
- Linfoma no Hodgkin.
- Leucemia aguda mieloblástica.
- Leucemia con recaídas múltiples .
- Meduloblastoma.

Y en el grupo de bajo riesgo nutricional:

- Leucemia aguda linfoblástica.
- Tumores sólidos no metastásicos.
- Enfermedades avanzadas en remisión durante la etapa de tratamiento de mantenimiento.

Adicionalmente ciertos tipos de tratamiento favorecen el desarrollo de desnutrición como operación de abdomen, irradiación de cuello, cabeza, esófago, abdomen y pelvis, o cursos frecuentes e intensos de quimioterapia en ausencia de esteroides, (3,17). En contraste, los protocolos de leucemia aguda contienen cursos prolongados de esteroides que estimulan el apetito cuando se dan por mas de una semana (3)

La prevalencia de desnutrición en LAL varía en diversos estudios, Para Borato y colaboradores es de 21.2% de acuerdo al peso para la edad y de 17.4 de acuerdo a la talla para la edad (1). En los estudios de Lobato Mendizábal y colaboradores es del 20 -54% (global 37%), siendo de tercer grado en el 50% de los desnutridos (9-11). En el estudio del Centro Médico Nacional Siglo XXI y la Raza realizado por Mejía y colaboradores es del 21% (25),Es del 14% en el estudio de Corera que encontró solo desnutrición leve (20), de 10% en el estudio de Uderzo (26) y de 6% para Rickard y colaboradores (5).

Dewys y colaboradores estudiaron la pérdida de peso previo a la quimioterapia como factor pronóstico en pacientes con cáncer, encontrando que los pacientes con leucemia y sarcomas, tienen menor frecuencia de pérdida de peso (31-40-%) en comparación con los pacientes con cáncer gástrico o pancreático (83-87%). La pérdida de peso como factor pronóstico, tuvo significancia estadística en nueve de doce protocolos y fue mayor esta significancia en pacientes con pronóstico favorable que en pacientes de mal pronóstico, en estos últimos la supervivencia es muy corta, y otros factores son más importantes que la pérdida de peso en determinar la supervivencia. La diferencia en la respuesta al tratamiento en pacientes con pérdida de peso probablemente refleja el efecto de la pérdida de peso en la cinética de crecimiento de las células tumorales disminuyendo la tasa de crecimiento y con ello la sensibilidad a la quimioterapia. (8)

Diversos estudios han mostrado factores socioeconómicos como factores adversos:

Niños australianos de clase social alta tienen una supervivencia a 5 años, y duración de la primera remisión significativamente mayor que los niños de clase social baja (27)

Niños asiáticos que viven en Inglaterra tienen peor pronóstico que los niños nativos (28)

En Baltimore entre 23 niños con estrato socioeconómico bajo la supervivencia a dos años fue de 28% y en 22 niños de estrato socioeconómico alto fue de 51% (p .005) (29)

El grupo de Resultados Finales en Estados Unidos reportó una diferencia significativa en la supervivencia a 1 año a favor de 1541 niños tratados en forma privada en comparación con 134 niños tratados en hospitales del estado (30).

En Brasil, Viana y colaboradores estudiaron 128 niños, encontrando mediante un análisis de regresión proporcional de Cox que la desnutrición fue el factor adverso más significativo en la duración de la remisión completa (talla/edad p .00001 y peso/edad p.0005), con un riesgo 8.2 veces mayor que para niños bien nutridos. Se encontró una prevalencia de desnutrición de 21.2% cuando se utilizó peso para la edad y de 17.4% cuando se utilizó talla para la edad. También tuvieron significancia como factores adversos la edad mayor de 8 años (p.034), y una cuenta leucocitaria mayor de 75,000 (p.003). Se observó que el 5.7% de los pacientes abandonaron el tratamiento, lo que es mayor que el 1-2% reportado en países desarrollados, la carga leucocitaria mayor de 50,000 se encontró en el 31% de los pacientes, que es mayor que el 20% reportado en países desarrollados. Las muertes en remisión fueron de 5.8% que de igual forma es mayor que el 2% reportado en países desarrollados, debido a esto se deduce una influencia importante de los factores económicos y culturales en el pronóstico de estos pacientes (1).

En México los doctores Marín, Lobato Mendizábal y Ruiz Argüelles han realizado tres estudios sobre la desnutrición como factor pronóstico en niños con LAL de riesgo habitual (RH).

En el primer estudio (9) analizaron el impacto de la desnutrición y del sitio de tratamiento (Hospital Civil versus práctica privada), todos los pacientes fueron tratados con el mismo protocolo, valoraron además la dosis total recibida de quimioterapia, definieron como desnutrición a un déficit ponderal igual o mayor al 10% más la presencia de signos universales y obtuvieron los siguientes resultados:

Los pacientes del Hospital Civil estuvieron desnutridos en mayor número que los de la práctica privada (52% versus 20% p .05), la supervivencia a 5 años fue de 72% para los pacientes tratados en la práctica privada y de 44% para los tratados en el Hospital Civil. El número de recaídas fue de 20% en la práctica privada y de 52% en el Hospital Civil (p .05); Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas y fueron menos evidentes cuando el sitio de tratamiento se ajusta a la presencia o ausencia de desnutrición. La desnutrición no tuvo valor pronóstico en la posibilidad de alcanzar la remisión completa lográndose en 98% de los bien nutridos y 94% de los desnutridos (p >.5), sin embargo la supervivencia a 5 años fue de 83% para los bien nutridos y de 26% para los desnutridos (p.001), las recaídas ocurrieron en el 75% de los desnutridos y en el 18% de los bien nutridos (p.0005), al analizar la dosis total de quimioterapia recibida se encontró que las dosis fueron reducidas en el 68% de los desnutridos y sólo en el 11% de los bien nutridos, y que independientemente del estado nutricional, la supervivencia a 5 años con tratamiento subóptimo es de 7% mientras que es de 65% para los niños con tratamiento óptimo (p.001). La correlación entre

desnutrición y tratamiento insuficiente fue de .92, estableciendo que la desnutrición fue la causa de que se administraran dosis subóptimas, proponiendo que la desnutrición sea considerada como un factor pronóstico adverso en la respuesta terapéutica de niños con LAL.

En el segundo estudio (10) analizaron el efecto de la dosis de quimioterapia sobre el pronóstico en pacientes de LAL de RH, corroborando lo previamente descrito con una supervivencia a 60 meses de 65% en pacientes que recibieron dosis completas versus 7% en los que recibieron dosis subóptima (p.001)

En el tercer artículo (11) evaluaron el efecto del grado de desnutrición en la respuesta terapéutica, y el efecto de la quimioterapia sobre el estado nutricional. Encontraron que el 63% presentaban un estado nutricional normal, y el 37% desnutrición, de los niños bien nutridos sólo 1 (4%) desarrolló desnutrición con el tratamiento citotóxico, para el grupo de los desnutridos el 62% mejoró su estado nutricional, 31% permanecieron con el mismo grado de desnutrición y 6% aumentó el grado de desnutrición, ningún paciente recuperó un nivel nutricional normal. De los pacientes desnutridos 31% fueron de primer grado, 19% de segundo grado y 50% de tercer grado. La frecuencia de recaídas para el grupo de desnutrición de primer y segundo grado fue de 62.5% y para el de tercer grado de 87.5% la mediana de supervivencia de 19 meses para el primer grupo y de 10 meses para el segundo. Se evaluó si la mejoría del estado nutricional influyó en la respuesta terapéutica observando que la mediana de supervivencia fue mayor para los pacientes que mejoraron su estado nutricional que para los que no, siendo de 22 y 7 meses respectivamente (p.02), no hubo diferencia en cuanto a frecuencia de remisión completa, recaídas, o mortalidad.

En otro estudio realizado en México por Mejía-Arangure y colaboradores en el Centro Médico Nacional Siglo XXI, y en el Centro Médico Nacional la Raza se comparó el estado nutricional de pacientes con LAL de RH contra LAL de RA durante el tratamiento de inducción a la remisión y consolidación, utilizando para la evaluación nutricional la circunferencia del brazo. Encontraron que los pacientes de RA tenían mayor alteración del estado nutricional durante el segundo mes posterior al diagnóstico, esto lo relacionaron con la quimioterapia más agresiva que reciben estos pacientes. (25)

Se ha sugerido en estudios previos que el efecto de la desnutrición como factor pronóstico puede ser explicado por los siguientes mecanismos:

- Menor tolerancia a dosis completas de los medicamentos, observándose una disminución de la dosis al 50% de lo planeado en 68% de los pacientes desnutridos y solo en 11% de los bien nutridos (9-11)
- Alteración en la función inmune por la desnutrición (1)
- Diferencias en el metabolismo de los medicamentos administrados, condicionadas por alteración en la composición corporal que produce variación en la farmacocinética de los medicamentos (31)
- Niños procedentes de familias que no administran los medicamentos. En un estudio realizado por Snodgrass y colaboradores se determinó la concentración plasmática de 6 mercaptopurina (6MP) en 17 niños americanos cuyos padres aseguraban haber dado el medicamento 2-4 horas antes, no detectándose en plasma en 9 de los niños. Después de la administración del tratamiento bajo supervisión médica, se detectó el medicamento en plasma en todos los pacientes. Los niños desnutridos provienen de familias con un bajo

nivel socio-cultural, donde la falta de administración de los medicamentos puede ser común (32)

Por el contrario, Uderzo y colaboradores compararon el estado nutricional al momento del diagnóstico en niños con leucemia aguda y niños sin enfermedad maligna, no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos en peso, talla, peso para la talla, circunferencia del brazo y pliegue tricipital. Se encontró un déficit de peso para la talla mayor de 10% en 6.9% de los pacientes con leucemia y en 8.5% de los pacientes con otras patologías benignas, sin diferencia estadísticamente significativa, y cuando se presentó desnutrición ésta fue predominantemente leve. En la mayoría de los casos la distribución de los índices antropométricos fue similar a la de la población normal, esto tal vez es debido a la rapidez con que se desarrolla la leucemia. De los parámetros bioquímicos se encontró en la mayoría de los casos una disminución tanto de la prealbúmina como de la proteína fijadora de retinol en ambos grupos, esto puede ser por la corta vida media, y se pueden considerar como proteínas reactantes de fase aguda, sin embargo su disminución en ausencia de un fenómeno agudo sugiere la necesidad de dar soporte nutricional (26)

Para realizar una evaluación nutricional se incluyen los siguientes aspectos:

1) Encuesta dietética, para valorar la dieta habitual del paciente.
2) Evaluación antropométrica, que incluye peso, talla, perímetro cefálico, perímetro braquial, pliegue cutáneo tricipital, pliegue cutáneo subescapular, y los índices antropométricos talla/edad (t/e), peso/talla (p/t), y peso/edad (p/e) pudiendo utilizar diferentes clasificaciones para la desnutrición como la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la de la Norma Oficial Mexicana (NOM), y la de Waterlow (20, 33, 43, 44)

La evaluación de los pliegues cutáneos permite detectar cambios subclínicos del estado nutricional, un decremento del pliegue subcapsular mayor de .3 mm se correlaciona con muy baja ingesta energética en pacientes que inicialmente tenían mediciones dentro de rangos normales. (3)

En el estudio de Corera Sánchez, en la evaluación antropométrica el índice p/t demostró ser el marcador más fiable de desnutrición clínica y el que presentó menor índice de error por la facilidad con que se realiza (20, 34, 35)

3) Parámetros bioquímicos: se han analizado proteínas plasmáticas como albúmina, prealbúmina, transferrina, ferritina, proteína fijadora de retinol, triglicéridos, colesterol, vitamina B12, ácido fólico, fibronectina, mucoproteína, zinc, y los reactantes de fase aguda (alfa 1 glicoproteína, proteína C reactiva, ceruloplasmina) sin embargo, estos últimos pueden modificarse en procesos infecciosos o inflamatorios independientemente del estado nutricional (20, 26, 36)

La albúmina es un indicador útil de la nutrición proteica, se puede observar una disminución en su concentración sérica antes de que se presente una pérdida de peso significativa, sin embargo fenómenos adaptativos que preservan su concentración dentro de rangos bajos normales pueden ocurrir durante una restricción calórica grave. La transferrina, prealbúmina y la proteína fijadora de retinol tienen vida media más corta, diferente tasa de síntesis, por lo que pueden ser útiles indicadores de desnutrición proteico-calórica subclínica. (3, 21, 22)

Corera y Sánchez encontraron en su estudio que a diferencia de la escasa expresión clínica al estudiar parámetros antropométricos (desnutrición leve en el 14% y ningún caso de desnutrición moderada o grave), cuando se estudiaron parámetros bioquímicos se comprobó la existencia de desnutrición proteica casi en el 50% de los pacientes. El 24% presentaba cifras bajas de albúmina, el 47% de prealbúmina y fibronectina, y el 38% de proteína fijadora de retinol, con normalización de la albúmina y la proteína fijadora del retinol a los 6 meses, persistiendo disminuida la prealbúmina y fibronectina. El resto de los parámetros bioquímicos fueron normales o no se pudieron valorar como indicadores del estado nutricional. (20)

Yu y colaboradores (36) estudiaron el estado nutricional de 25 niños con leucemia, encontrando que la mayoría no cumplían con criterios clínicos de desnutrición (p/t menor del 80% de la percentila 50 o albúmina sérica menor de 3), sin embargo presentaban disminución de las proteínas plasmáticas, y al igual que Ogunshina y Hussain encontraron que la prealbúmina es el indicador más sensible de la desnutrición. La albúmina, la transferrina y la proteína fijadora del retinol se encontraron disminuidas en el 10-18% de los pacientes, aunque ninguno de ellos tenía medidas antropométricas anormales. En pacientes que estaban recibiendo esteroides se observó un incremento de la prealbúmina que puede ser secundario a una mayor ingesta proteico calórica, ya que los esteroides son estimulantes del apetito. Se observó que cuando se les dió un suplemento dietético se presentó un incremento de la albúmina, prealbúmina, proteína fijadora del retinol, y la transferrina, estableciendo a estas proteínas como los indicadores de desnutrición con mayor sensibilidad

Kibirige y colaboradores, definieron al diagnóstico como desnutridos a aquellos pacientes con una relación peso/talla menor de .95, y albúmina sérica menor de 3.1, les administraron una nutrición suplementaria observando que el índice p/t mostraba una caída dramática, por lo que se puede utilizar éste para el seguimiento, no así la albúmina. (23)

Existe un creciente interés en esta materia lo que ha llevado a detectar en forma temprana a la desnutrición y utilizar medidas de suplementación dietética. Se describen remisiones clínicas prolongadas, disminución de complicaciones y mejor tolerancia al tratamiento en aquellos niños con un adecuado estado nutricional basal o adquirido mediante soporte por vía enteral o parenteral, lo que condiciona una mejor reserva y función de la médula ósea, mejor tolerancia a las dosis óptimas de quimioterapia, restablecimiento de la inmunidad celular y en consecuencia una supervivencia prolongada (3, 9, 10, 11, 19, 20, 36, 37, 38)

Se ha observado que la recuperación nutricional es mejor en el grupo de leucemias que en otras neoplasias (p.001) lo cual se atribuye a una remisión precoz y a la utilización de corticoesteroides que como es sabido, son estimulantes del apetito. (20)

Un adecuado aporte nutricional puede prevenir o tratar la desnutrición, que se presenta frecuentemente durante la terapéutica intensiva de inducción a la remisión (IR) o que puede estar presente al momento del diagnóstico. Niños con desnutrición subclínica pueden tener mayor riesgo de desnutrición durante el tratamiento y deben ser seleccionados para recibir apoyo nutricional enteral o parenteral (26)

JUSTIFICACION

Debido a que se ha considerado a la desnutrición como un factor pronóstico adverso en pacientes con leucemia aguda y que ésta representa un problema frecuente en países en vías de desarrollo, nos pareció importante conocer la frecuencia de desnutrición en los pacientes que asisten al Servicio de Hematología del INP y la forma como ésta afecta su evolución y supervivencia.

Por otra parte, de acuerdo a lo observado en el Servicio, consideramos que nuestros pacientes presentan una menor frecuencia de desnutrición grave que la reportada por otros autores mexicanos (9-11, 25)

OBJETIVO GENERAL

Se evaluará el impacto de la desnutrición sobre la evolución de niños con leucemia aguda linfoblástica

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1) Conocer la frecuencia y gravedad de la desnutrición al momento del diagnóstico.
- 2) Determinar la importancia clínica de la desnutrición como factor pronóstico en análisis univariado y multivariado.
- 3) Evaluar los cambios en el estado nutricional posterior al inicio de tratamiento citotóxico.

HIPOTESIS

- 1) Se presenta desnutrición (≤ -2 valores Z de los índices de p/t, p/e y t/e) en menos del 37% de los niños con LAL admitidos en el Servicio de Hematología
- 2) La desnutrición que más frecuentemente se observa es leve-moderada, y se presenta como un fenómeno agudo
- 3) La desnutrición grave es un factor pronóstico clínica y significativamente importante en la evolución de los niños con LAL
- 4) No existe una disminución significativa del estado nutricional en los niños con LAL posterior al inicio del tratamiento citotóxico.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Estudio observacional, comparativo de causa efecto, longitudinal, con búsqueda retrospectiva de la información, con un área de estudio clínica, correspondiente a una perspectiva histórica.

MATERIAL Y METODOS

Población objetivo

Niños con LAL que ingresan al Servicio de Hematología del INP

Población en estudio

Niños de cualquier género entre 0 y 18 años diagnosticados con LAL en el Servicio de Hematología entre el 1° de enero de 1991 al 31 de agosto de 1994

Criterios de inclusión

Niños con LAL independientemente de la edad, género, o grado de extensión de la enfermedad, diagnosticados en el Servicio de Hematología en quienes se estableció el diagnóstico de LAL por la presencia de 30% o más blastos de características linfoides de acuerdo a la clasificación morfológica de la FAB (39, 40), apoyado por inmunofenotipo.

Criterios de exclusión

Pacientes que recibieron tratamiento citotóxico previo al ingreso al INP

Pacientes que tenían una patología de base (cardiopatía, nefropatía, endocrinopatía, síndrome de down) que por sí misma haya influido en el estado nutricional, o modificado la respuesta y tolerancia al tratamiento.

Pacientes en quienes no se determinó peso y talla al momento del diagnóstico

Pacientes que abandonaron durante el tratamiento citotóxico

Criterios de eliminación

Pacientes que abandonaron posterior al cese electivo de la quimioterapia

Metodología

Se revisaron todos los expedientes de pacientes diagnosticados con LAL en el período comprendido entre el 1° de enero de 1991 al 31 de agosto de 1994 en el Servicio de Hematología del INP, con un seguimiento hasta el 31 de octubre de 1999.

El estado nutricional se evaluó con tres índices antropométricos: el peso para la edad (p/e), la talla para la edad (t/e) y el peso para la talla (p/t) que se expresaron como una

puntuación de la desviación estándar (puntuación Z) de acuerdo a las tablas del U.S. National Center for Health Statisc (NCHS) (41, 42).

La talla para la edad nos habla del crecimiento lineal y esencialmente mide la alteración del crecimiento a largo plazo, el peso para la talla nos refleja la proporción corporal, la armonía del crecimiento y es particularmente sensible a alteraciones agudas del crecimiento, y el peso para la edad conjunta el crecimiento lineal y la proporción corporal. (41)

Se consideró como desnutrición de acuerdo a la clasificación de la OMS cuando se tuvieron valores de $Z \leq -2$, y como grave cuando el valor fue ≤ -3 (43). De acuerdo a la NOM se consideran como desnutridos aquellos pacientes con puntuación $Z \leq -1$ y el estado nutricional se clasifica según la siguiente tabla (44):

Desviación estándar en relación con la mediana (puntuación Z)	Índice Peso/Talla ó Peso/Edad
≥ 2	Obesidad
1 a 1.99	Sobrepeso
+/- 1	Peso normal
-1 a -1.99	Desnutrición leve
-2 a -2.99	Desnutrición moderada
≤ -3	Desnutrición grave

Se consideró al déficit del peso para la talla como un indicador del estado nutricional actual (desnutrición) y al déficit de la talla esperada para la edad como un indicador del estado nutricional previo (retardo en el crecimiento), estableciendo las siguientes categorías: (41)

- a) normal
- b) desnutrido pero no retardado (desnutrición aguda)
- c) desnutrido y retardado (desnutrición crónica agudizada)
- d) retardado pero no desnutrido (desnutrición crónica)

También se incluyó en la evaluación nutricional la cifra de albúmina al momento del diagnóstico, tomando como valores de normalidad 3.5 a 5 gr/dl. Por tratarse de un estudio retrospectivo no fue posible analizar los siguientes factores: antecedentes dietéticos, factores psicoemocionales, pérdida de peso previa al diagnóstico, apego al tratamiento, ni otros parámetros somatométricos ó bioquímicos.

Se analizó la relación con otros factores de mal pronóstico, y se dio una calificación de acuerdo a la siguiente puntuación considerando como LAL de riesgo alto una calificación igual o mayor de 3 puntos (45)

RIESGO	VARIABLE	PUNTOS
Edad	1 a 10 años	0
	<1 ó > 10 años	3
Cuenta de leucocitos al momento del diagnóstico	< 10,000	0
	10,000 - 24,999	1
	25,000 - 49,999	2
	>50,000	3
Clasificación morfológica de la FAB	L1	0
	L2	1
	L3	3
Clasificación inmunológica	Común	0
	T y B	3
Visceromegalias	Hepatoesplenomegalia masiva (por debajo de la cicatriz umbilical)	1
	Adenomegalias > 3 cm en 3 o más regiones	1
Infiltración extramedular	Mediastino	3
	SNC	3
	Testículo	3
	Riñón	3
Clasificación citogenética	Hiperdiploidía	0
	Alteraciones estructurales	3

Se analizaron además las siguientes variables:

Género (femenino ó masculino)

BH al diagnóstico:

Hemoglobina (gr/dl)

Leucocitos (mm³)

Neutrófilos totales (mm³)

Linfocitos (%)

Blastos (%)

Plaquetas (mm³)

Se evaluó la evolución de los pacientes de acuerdo a los siguientes aspectos:

- Presencia de eventos, definiendo como evento las siguientes condiciones: muerte en inducción, falla terapéutica, muerte en remisión, y recaídas.
- Supervivencia libre de evento (SLEv). Se considera desde el diagnóstico hasta el momento de muerte en inducción, falla terapéutica, recaída o muerte en remisión.
- Supervivencia libre de enfermedad. (SLEnf). Se considera desde el momento de la obtención de la remisión hasta la aparición de recaída o muerte en remisión.
- Falla terapéutica, que definimos como una médula ósea en M3 (> 25% blastos) al día 28 del tratamiento de inducción de la remisión.
- Presencia y sitio de recaída. Definiendo como recaída a médula ósea a la presencia de >25% de blastos, recaída a SNC como la presencia de blastos en LCR y más de 5 células en el citoquímico, y recaída testicular como una biopsia testicular positiva para infiltración.
- Tiempo de seguimiento en meses desde el ingreso hasta que se presentó algún evento para la SLEv
- Tiempo de seguimiento desde la remisión completa continua (RCC) hasta la presencia de algún evento para la SLEnf.
- Muerte (en inducción o en primera remisión)
- Causa de la muerte

Se determinó el peso y talla así como la puntuación Z de p/t y p/e cada cuatro meses desde el diagnóstico hasta el CEQT o la presencia de algún evento, y una determinación final en la última consulta en etapa de vigilancia. Se determinó la puntuación Z de t/e al diagnóstico y en la última consulta.

Con el objetivo de analizar el impacto que tiene el estado nutricional en la tolerancia al tratamiento, y la relación que existe entre dosis subóptimas de tratamiento de mantenimiento con una mayor frecuencia de recaídas o una menor supervivencia, se estudió la fecha de inicio de cada ciclo de quimioterapia, el esquema recibido y la prolongación del intervalo libre de quimioterapia de acuerdo a lo establecido por el protocolo, así como la dosis de metotrexate (MTX) y 6 mercaptopurina (6MP) recibidas durante el tratamiento de mantenimiento y el porcentaje de días en que se suspendió la administración de estos.

Para el análisis estadístico se excluyeron aquellas variables que no se recuperaron en más del 80% de los casos.

Se utilizó la siguiente hoja diseñada ex profeso para la recolección de la información

HOJA DE CAPTACION DE DATOS

DESNUTRICION COMO FACTOR PRONOSTICO EN NIÑOS CON LAL

IDENTIFICACION

Nombre _____ Registro _____
 Fecha de ingreso _____ Fecha de nacimiento _____

Núm.	Variables	Categorías
1	Género	1= femenino 2= masculino

LABORATORIO

Núm.	Variable		Núm.	Variable	
2	Hemoglobina	g/dl	5	Blastos	%
3	Neutrófilos totales	mm ³	6	Plaquetas	mm ³
4	Linfocitos	%	7	Albúmina	mg/dl

FACTORES DE RIESGO

Núm.	Variables		Categorías	Puntos
8	Edad	años		
9	Leucocitos	mm ³		
10	Visceromegalias		0= no 1= no rebasa cicatriz umbilical 2= rebasa cicatriz umbilical	
11	Adenomegalias		0= no 1= < 3cm 2 = >3cm	
12	FAB		1= L1 2= L2 3= L3	
13	Inmunofenotipo		1= Precursor de B 2= B 3=T	
14	Infiltración extramedular		0= Ninguna 4= Renal 1= SNC 5= Mixta 2= Mediastino 6= otros 3= Testículo	
15	Cariotipo		0= Normal 1= Hipodiploidia 2= Hiperdiploidia 3= Alteración estructural	
16	Puntuación final	puntos		

EVOLUCION

Núm.	Variables		Categorías
17	Falla terapéutica		0= no 1= si
18	1a Remisión completa		Fecha de la 1a RCC
19	Tiempo transcurrido a la 1a. recaída	meses	Fecha de la recaída:
20	Recaídas		0= No 1=1 2=2 3=3 6 +
21	Sitio de recaída		0= Ninguna 4= 1 + 2 1= Médula 5= 2 + 3 2= SNC 6= 1 + 3 3= Testículo 7= 1 + 2 + 3
22	Muerte		0= No 1= En inducción 2= En 1ª RCC 3= Otras
23	Causa de la muerte		0= Ninguna 4= Se ignora 1= Hemorragia 5= 1 + 2 2= Infección 6= Toxicidad 3= Otras
24	Abandono		0= No 1= Si
25	Seguimiento	meses	

EVALUACION NUTRICIONAL Y SEGUIMIENTO

Fecha	Peso (kg)	Talla (cm)	Z peso/talla	Z peso/edad	Z talla/edad
Diagnóstico					

ESQUEMA DE TRATAMIENTO PARA LAL DE RIESGO HABITUAL

Fecha	Esquema	Intervalo libre de quimioterapia	Prolongación del intervalo libre de QT	MTX mgm2	6MP mgm2
	IR 0				
	IR 7				
	IR 14				
	IR 21				
	IR 28				
	1er ciclo de MTX				
	VM26, Ara C				
	VM26, Ara C				
	CFM, Ara C, 6MP				
	CFM, Ara C, 6MP				
	2o. ciclo de MTX				
	TAAP				
	BCA				
	3er. ciclo de MTX				
	mantenimiento				
	pseudo 0				
	pseudo 7				
	mantenimiento				
	CFM, Ara C, 6MP				
	CFM, Ara C, 6MP				
	TAAP				
	BCA				
	mantenimiento				
	pseudo 0				
	pseudo 7				
	mantenimiento				
	CFM, Ara C, 6MP				
	CFM, Ara C, 6MP				
	TAAP				
	BCA				
	mantenimiento				
	pseudo 0				
	pseudo 7				
	mantenimiento				
	CFM, Ara C, 6MP				
	CFM, Ara C, 6MP				
	TAAP				
	BCA				
	mantenimiento				
	pseudo 0				
	pseudo 7				
	mantenimiento				
	CFM, Ara C, 6MP				
	CFM, Ara C, 6MP				
	TAAP				
	BCA				

ESQUEMA DE TRATAMIENTO PARA LAL DE ALTO RIESGO

Fecha	Esquema	Intervalo libre de quimioterapia	Prolongación del intervalo libre de QT	MTX mgm2	6MP mgm2
	IR 0				
	IR 7				
	IR 14				
	IR 21				
	IR 28				
	1er ciclo de MTX				
	VM26, Ara C				
	VM26, Ara C				
	CFM, Ara C, 6MP				
	CFM, Ara C, 6MP				
	2o. ciclo de MTX				
	TAAP				
	BCA				
	3er. ciclo de MTX				
	TAAP				
	BCV				
	mantenimiento				
	pseudo 0				
	pseudo 7				
	4o. ciclo de MTX				
	VM26, Ara C				
	VM26, Ara C				
	CFM, Ara C, 6MP				
	CFM, Ara C, 6MP				
	TAAP				
	BCA				
	TAAP				
	BCV				
	Radioterapia				
	PDN				
	VCR, PDN				
	VCR, ADR, PDN				
	6MP Y CFM				
	ARA C Y ADR/VCR				
	MTX Y BCNU				
	VM26 Y ARA C				
	6MP Y CFM				
	ARA C Y ADR/VCR				
	MTX Y BCNU				
	VM26 Y ARA C				
	6MP Y CFM				
	ARA C Y ADR/VCR				
	MTX Y BCNU				
	VM26 Y ARA C				
	6MP Y CFM				
	ARA C Y ADR/VCR				

ANALISIS ESTADISTICO

La información se capturó mediante Excell y el análisis estadístico se efectuó a través de SPSS para Windows versión 9 y Epi Info Who versión 6.03 a través de una computadora personal, pentium con disco duro de 1.2 Giga bites. Se procesaron 27 variables explicativas, (quince continuas y doce categóricas) contra siete variables resultado (dos continuas y cinco categóricas). En función de la escala de medición de las variables se utilizaron las siguientes pruebas: prueba de dos colas, X^2 , t student, razón de momios, tablas de 2x2 y prueba de Kaplan Meier para curvas de supervivencia y log Rank.

Posteriormente se sometieron las variables independientes conocidas como factores de riesgo, y la desnutrición a un modelo de regresión lineal múltiple mediante los métodos de stepwise con el objeto de buscar correlaciones múltiples entre estas variables y las dependientes.

RESULTADOS

Entre el 1° de enero de 1991 al 31 de agosto de 1994 se estudiaron en el Servicio de Hematología del INP 196 niños con diagnóstico reciente de leucemia aguda linfoblástica (LAL). Se excluyeron 80 pacientes: 21 por tratamiento previo, 48 por abandono de tratamiento, seis por traslado a otras instituciones, dos por tener síndrome de Down, uno por no tener peso y talla al diagnóstico, uno porque falleció antes de iniciar tratamiento, y uno porque su expediente clínico estaba incompleto, quedando para análisis y evaluación del presente estudio 116 pacientes.

Hubo 49 niñas (42%) y 67 niños (58%) con una edad promedio de 6 años (2 meses-17 años). A continuación se muestra una tabla con los diferentes valores de laboratorio encontrados en los pacientes.

Tabla 1 VALORES DE LABORATORIO EN NIÑOS CON LAL

Variable	Unidad	Promedio	Mediana	Mínimo	Máximo
Hemoglobina	g/dl	6.65	6.45	1.9	13.2
Leucocitos	mm3	49,002	11,050	400	960,000
Neutrófilos totales	mm3	1265	545	0	9,600
Linfocitos	%	63	69	1	100
Blastos	%	25	15	0	97
Plaquetas	mm3	65,000	30,000	3,000	673,000
Albumina	mg/dl	3.37	3.4	1.5	4.7

Tuvieron visceromegalias 95 pacientes (82%) y fue masiva en 11 pacientes (9.5%), 58 pacientes (50%) presentaron adenomegalias siendo mayores de 3 cm en tres pacientes (2.6%). De acuerdo a la clasificación morfológica de la FAB 91 pacientes (77.6%) fueron L1, 19 (16.4%) L2 y siete (6%) L3. Se realizó inmunofenotipo al momento del diagnóstico en 108 pacientes, y dependiendo del patrón de reactividad de los linfoblastos, de acuerdo a la expresión de antígenos de superficie, se clasificaron como precursor de células B 91 pacientes (84.3%), de tipo B siete (6.5%) y de tipo T diez (9.3%). En 93 pacientes (86%) las células leucémicas expresaron el antígeno CD10, mientras que en los 15 casos restantes (14%) los linfoblastos no mostraron reactividad con el anticuerpo monoclonal anti CD10.

Diez pacientes (8.6%) presentaron infiltración extramedular al diagnóstico, tres a SNC, tres a mediastino, uno renal, uno a piel y enca, uno a mediastino y riñón, y uno a mediastino, parótida y ojo. Se realizó cariotipo solo en siete pacientes, en tres fue normal, en tres hiperdiploide y en uno hipodiploide con alteración estructural: 45, XY, der(13;14)

De acuerdo a la codificación por factores de riesgo 63 pacientes (54.3%) fueron de riesgo habitual (RH) (32 pacientes con 0 puntos y 31 pacientes con 1-2 puntos), y 53 pacientes (45.7%) de riesgo alto (RA)

Trece pacientes fallecieron en la etapa de inducción a la remisión (11.2%), cinco de RH y ocho de RA, consignándose las causas de muerte en la tabla 2

Tabla 2 CAUSAS DE MUERTE

Causa	EN INDUCCION			EN REMISION			Global (%)
	RH	RA	Total (%)	RH	RA	Total (%)	
Infeción	4	6	10 (77)	2	3	5 (72)	15 (75)
Hemorragia	1	1	2 (15)	1	0	1 (14)	3 (15)
Toxicidad	0	0	0 (0)	1*	0	1 (14)	1 (5)
Se ignora	0	1	1 (8)	0	0	0 (0)	1 (5)
Total	5	8	13 (100)	4	3	7 (100)	20 (100)

RH riesgo habitual, RA riesgo alto, * Pancreatitis por L Asparaginasa

Diez pacientes (8.6%) no respondieron al tratamiento de inducción (falla terapéutica), uno de RH y nueve de RA. En siete de estos diez pacientes se obtuvo posteriormente remisión completa aunque los siete presentaron eventualmente recidiva del proceso leucémico (cinco durante el tratamiento y dos después del CEQT a los 37 y 53 meses de la remisión completa continua (RCC), estos dos pacientes eran de células B y el primero en la actualidad se encuentra en 2ª RCC de 35/12), el segundo falleció en 2ª RCC de un mes.

Del 80% (93/116) de los pacientes que alcanzaron la RCC siete fallecieron, (tabla 2), 21 recayeron durante el tratamiento, el sitio de recaída fue a médula ósea (MO) en diez pacientes, a sistema nervioso central (SNC) en diez y a MO y SNC en un paciente, (tabla 3) el tiempo promedio a la recaída en tratamiento fue de 12.33 meses (2-30 meses), y al dividir por riesgos el tiempo promedio a la recaída fue de 7.8 meses (2-21meses) para los de RA y de 16.5 meses (7-30 meses) para los de RH.

Tabla 3 RECAIDAS EN TRATAMIENTO

Sitio	No. de pacientes	Intervalo entre la RCC inicial y la recaída (mediana)	Sitio de 2ª recaída	Intervalo entre la 2ª remisión y la recaída (mediana)	Evolución
MO	10 6 de RH 4 de RA	2-30 meses (12.5 meses)	MO 3 MO y SNC 1	4-17 meses (8 meses)	2 pacientes fallecieron en 2ª IR 1 paciente presentó recaída refractaria 3 pacientes abandonaron, 2 en 2ª IR y uno al documentarse la segunda remisión 4 pacientes obtuvieron 2a RCC y posteriormente recayeron y abandonaron con actividad.
SNC	10 4 de RH 6 de RA	3-21 meses (7 meses)	MO 2 SNC 2	6-14 meses (6 meses)	1 paciente falleció en 2ª IR 4 pacientes obtuvieron 2ª remisión y posteriormente recayeron, 3 de los pacientes fallecieron con actividad y uno abandonó en 3ª IR 5 pacientes se encuentran en CEQT de 30-40 meses (mediana 32)
MO y SNC	1 1 de RH	21 meses	—	—	Falleció en 2ª IR

MO médula ósea, SNC sistema nervioso central, RH riesgo habitual, RA riesgo alto, IR inducción de la remisión, RCC remisión completa continua, CEQT Cese Electivo de la Quimioterapia

Se llegó al cese electivo de la quimioterapia (CEQT) en 65 pacientes, posteriormente doce pacientes recayeron, seis eran de RH y seis de RA, los sitios de recaída fueron: en seis pacientes a MO, cinco a SNC, y uno a MO y SNC. (Tabla 4). El tiempo que transcurrió a la recaída desde la RCC fue de 38.55 meses (31-59 meses) para el grupo global y de 42.8 (33-59) para el grupo de RA y de 34.3 meses (31-42) para los de RH.

Tabla 4 RECAIDAS POSTERIOR AL CESE ELECTIVO DE QUIMIOTERAPIA

Sitio	No. de pacientes	Intervalo entre la RCC inicial y la recaída (mediana)	Sitio de 2ª recaída	Intervalo entre la 2ª remisión y la recaída (mediana)	Evolución
MO	6 1 de RH 5 de RA	33-59 meses (37 meses)	MO	2 4-7 meses (5.5 meses)	1 paciente falleció en 2ª IR 2 pacientes obtuvieron 2ª remisión y después recayeron a MO, uno en forma refractaria y el otro falleció en 3ª IR 1 paciente falleció en 2ª RCC de 17/12. 1 paciente se encuentra en 2ª RCC de 12 meses 1 paciente se encuentra en 2ª CEQT de 1 mes.
SNC	5 5 de RH	31-42 meses (33 meses)	MO SNC Testículo	2 1 1 6-28 meses (21 meses)	1 paciente falleció en 2ª IR 1 paciente obtuvo RCC y posteriormente presentó recaída refractaria a MO 2 pacientes fallecieron por sepsis en 3ª RCC. El sitio de la 2ª recaída fue MO en uno y SNC en el otro. 1 paciente obtuvo 2ª CEQT y a los 3 meses recayó a testículo, actualmente está en 3er CEQT de 3 meses.
MO y SNC	1 1 de RA	37 meses	MO	1 —	Recaída refractaria a MO, abandonó tratamiento.

MO médula ósea, SNC sistema nervioso central, RH riesgo habitual, RA riesgo alto, IR inducción de la remisión, RCC remisión completa continua, CEQT Cese Electivo de la Quimioterapia

Recayeron en total 33 pacientes (28.4%), 16 fueron a MO, 15 a SNC, y 2 a MO y SNC.

Cuando dividimos a los pacientes para su análisis en grupos de RA y RH observamos las siguientes diferencias significativas: La falla terapéutica fue diez veces mayor para los pacientes de RA (17% contra 1.6%) con una p de .0052, y consecuentemente la RCC fue mayor en los pacientes de RH (90.5% contra 68%) con una p de .0024 y la SLEv al CEQT fue del 66.7% para los de RH y 43.4% para los de RA (p.0118) y al final del estudio del 57.1% para los de RH y de 32% para los de RA (p.0069), no hubo diferencia entre ambos grupos en muerte en inducción, muerte en remisión, recaídas, ni en SLEnf (tabla 5).

Tabla 5 EVOLUCION DE LOS PACIENTES POR GRUPOS DE RIESGO

Evolución	Global 116 pacientes	Riesgo Alto 53 pacientes (45.7%)	Riesgo Habitual 63 pacientes (54.3%)	P	RM (IC)
Falla terapéutica	10/116 8.6%	9/53 17%	1/63 1.6%	.0052	12.68 (1.6-564.6)
Muerte en inducción	13/116 11.2%	8/53 15.1%	5/63 7.9%	.2234	2.06 (.55-8.53)
Remisión completa continua	93/116 80.2%	36/53 68%	57/63 90.5%	.0024	.22 (.07-.67)
Muerte en remisión	7/116 6%	3/53 5.7%	4/63 6.34%	1.000	.89 (.12-5.51)
Recaída en tratamiento	21/116 18.1%	10/53 18.9%	11/63 17.5%	.8445	1.10 (.38-3.16)
Recaída posterior al CEQT	12/116 10.3%	6/53 11.32%	6/63 9.5%	.7515	1.21 (.3-4.86)
SLEv al CEQT	65/116 56%	23/53 43.4%	42/63 66.7%	.0118	.38 (.17-.87)
SLEnf al CEQT	65/93 68.9%	23/36 63.9%	42/57 73.7%	.3150	.63 (.23-1.72)
SLEv final	53/116 45.7%	17/53 32.1%	36/63 57.1%	.0069	.35 (.15-.81)
SLEnf final	53/93 57%	17/36 47.2%	36/57 63.2%	.1305	.52 (.21-1.32)

RM= Razón de momios, IC= Intervalo de confianza, SLEv = Supervivencia libre de evento, SLEnf= Supervivencia libre de enfermedad, CEQT= Cese electivo de quimioterapia

EVALUACION DEL ESTADO NUTRICIONAL

El estado nutricional se evaluó con el peso para la talla y el peso para la edad al momento del diagnóstico y posteriormente cada cuatro meses hasta la aparición de algún evento o el CEQT, y una determinación final en la última consulta de vigilancia, se clasificó a los pacientes de acuerdo a su puntuación Z en los siguientes grupos: normal, desnutrición leve, moderada y grave, sobrepeso y obesidad de acuerdo a la NOM y en desnutridos moderados y graves para la clasificación de la OMS. También se determinó la talla para la edad antes y después del tratamiento citotóxico.

EVALUACION NUTRICIONAL DE PESO/TALLA

En la tabla 6 se describen los resultados de la puntuación Z promedio, mínima y máxima para p/t en cada una de las determinaciones realizadas.

Tabla 6 CARACTERISTICAS DE PUNTUACION Z DEL PESO/TALLA

Variables	0 meses	4 meses	8 meses	12 meses	16 meses	20 meses	24 meses	28 meses	CEQT	final
Z promedio	.1019	.4109	.2907	.6183	.6725	.8287	.9038	.9420	1.082	1.530
Z Mínimo	-3.04	-2.06	-1.97	-1.47	-1.91	-1.30	-1.87	-2.03	-1.34	-1.05
Z Máximo	4.160	4.320	3.950	4.590	4.300	4.140	3.670	4.140	5.110	4.840
Z -1 a -1.99 D. leve	12	6	6	6	2	3	2	0	1	1
Z -2 a -2.99 D. moderada	2	1	0	0	0	0	0	1	0	0
Z ≤ -3 D. grave	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
> -1 y <1 Normal	70	60	63	50	45	39	36	30	29	17
Z 1-1.99 Sobrepeso	11	12	11	13	14	13	12	20	16	12
Z > 2 Obesidad	8	7	4	9	6	10	12	7	11	13
Total de pacientes	105	86	84	78	67	65	62	58	57	43

D = desnutrición, CEQT = cese electivo de la quimioterapia

Para el peso para la talla no fueron evaluables al diagnóstico 11 de los 116 pacientes debido a que no se pudo determinar la puntuación Z ya que las tablas de la NCHS solo valoran hasta 145 cm en niños y hasta 137 cm en niñas y estos pacientes tenían una talla mayor. De los 105 pacientes restantes, al momento del diagnóstico cuatro (3.88%) tuvieron

desnutrición de acuerdo a la clasificación de la OMS (dos moderada y dos grave), y cuando se evalúa de acuerdo a la NOM el número aumenta a 16 pacientes (15.23%) ya que se incluyen doce pacientes con desnutrición leve no considerados en la clasificación de la OMS.

Se comparó el estado nutricional para p/t al diagnóstico con la última determinación realizada en cada paciente, para evaluar el estado nutricional durante la evolución del proceso. (Tabla 7) De acuerdo al p/t al diagnóstico, de los 70 pacientes con peso normal 47 continuaron con un estado nutricional adecuado, trece presentaron sobrepeso, seis desarrollaron obesidad y solo cuatro desarrollaron desnutrición leve, de estos cuatro pacientes uno persistió con desnutrición leve hasta el cese electivo de la quimioterapia, uno falleció por pancreatitis, uno presentó recaída a médula ósea y en un paciente no se pudo valorar su recuperación nutricional, ya que tuvo una talla mayor de la que puede ser estudiada por la NCHS. De los doce pacientes con desnutrición leve dos no fueron evaluables ya que fallecieron en forma temprana por proceso infeccioso antes de recuperar su estado nutricional, uno en inducción y el otro a los 21 días de la remisión, registrando el mismo déficit nutricional, en los otros diez pacientes ya se presentaba recuperación nutricional a los cuatro meses, y dos de estos pacientes posteriormente desarrollaron sobrepeso. Los dos pacientes que tenían desnutrición moderada al diagnóstico presentaron recuperación nutricional (peso normal) a los cuatro y ocho meses. De los dos pacientes con desnutrición grave uno presentó recuperación del déficit ponderal a los ocho meses y el otro no es evaluable porque murió en la etapa de IR. De los once pacientes con sobrepeso en dos se observó corrección a un peso normal, cinco continuaron con sobrepeso y cuatro desarrollaron obesidad. Finalmente de los ocho pacientes obesos uno corrigió su estado nutricional a un peso normal y los otros siete persistieron con obesidad.

Tabla 7 EVOLUCION DEL ESTADO NUTRICIONAL PARA PESO/TALLA

CLASIFICACION PESO / TALLA	INICIAL		FINAL	
	No de pacientes	%	No de pacientes	%
Normal	70	66.7	61	58.1
Desnutrición leve	12	11.4	6	5.7
Desnutrición moderada	2	1.9	0	0
Desnutrición grave	2	1.9	1 *	1
Sobrepeso	11	10.5	20	19
Obesidad	8	7.6	17	16.2

* corresponde a un paciente que falleció en inducción a la remisión por lo que la Z peso/ talla final es la misma que la inicial

En la siguiente tabla (tabla 8) se describen el diagnóstico, características y evolución de los pacientes con desnutrición.

Tabla 8 PACIENTES CON DESNUTRICION DE ACUERDO A PESO/TALLA

No de paciente	Diagnóstico	Z p/t	Z p/e	Z t/e	Tipo de desnutrición	Tiempo de recuperación (Z > -1)	Evolución
5	LAL LI AR (leucocitos 90,000)	-3.04	-3.68	-2.92	Crónica agudizada	8 meses	CEQT 60/12 RCC 90/12
9	LAL LI AR (edad 7/12, leucocitos 200,000)	-2.06	-1.39	.19	Aguda	8 meses	Recaída a SNC a los 5/12 de RCC y a MO a los 14/12 de la 1ª RCC. Falleció
55	LAL LI AR (edad 5/12)	-3.10	-3.43	-1.82	Aguda *	---	Muerte en Inducción. se ignora causa
64	LAL LI AR (leucocitos 38,400, esplenomegalia masiva)	-2.19	-2.16	-.77	Aguda	4 meses	Recaída a SNC a los 3/12 de RCC, actualmente en CEQT de 38/12, y 2ª RCC 63/12
19	LAL LI RH	-1.27	-1.76	-1.44	Aguda	4 meses	CEQT 55/12 RCC 86/12
25	LAL LI AR (infiltración SNC, edad 5/12, leucocitosis 281,000, esplenomegalia masiva)	-1.77	1.16	3.37	Aguda	---	Muerte en Inducción Por infección, perforación intestinal
27	LAL L2 RH (inmunofenotipo nulo)	-1.08	-1.95	-1.93	Aguda	4 meses	Recaída a MO a los 13/12 de RCC.
29	LAL LI RH	-1.27	-2.33	-2.37	Crónica agudizada	4 meses	Recaída a MO a los 12/12 de RCC.
31	LAL LI RH	-1.26	-1.14	0.15	Aguda	4 meses	CEQT 48/12 RCC 78/12
39	LAL LI RH	-1.44	-2.13	-1.74	Aguda *	---	Muerte en RCC de 21 días por gastroenteritis y deshidratación.
56	LAL L3 AR (células B)	-1.29	-1.94	-1.55	Aguda	4 meses	Falla terapéutica. (Obtuvo RCC y presentó recaída a los 53/12)
57	LAL LI RH	-1.06	-2.44	-2.67	Crónica agudizada	4 meses	CEQT 46/12 RCC 71/12
65	LAL LI AR (11 años, cél T.)	-1.83	-2.02	-1.51	Aguda	4 meses	Falla terapéutica
88	LAL LI RH	-1.02	-0.18	1.20	Aguda	4 meses	CEQT 38/12 RCC 68/12
92	LAL LI AR (edad 10 años)	-1.11	-1.84	-1.75	Aguda	4 meses	CEQT 34/12 RCC 65/12
99	LAL LI RH	-1.60	-2.16	-1.61	Aguda	4 meses	CEQT 36/12 RCC 66/12

Los primeros 4 pacientes son los desnutridos para la OMS y la totalidad de pacientes son los desnutridos para la Norma Oficial Mexicana (NOM). * Desnutrición crónica agudizada de acuerdo a la NOM que considera como talla ligeramente baja a los pacientes menores de 5 años que tienen una puntuación Z de t/e de -1 a -1.99.

Diez pacientes sin desnutrición al diagnóstico desarrollaron desnutrición leve durante algún momento del tratamiento, nueve se recuperaron totalmente, y sólo uno desarrolló desnutrición moderada de la cual se recuperó parcialmente persistiendo con desnutrición leve hasta la última determinación después de 54 meses del CEQT.

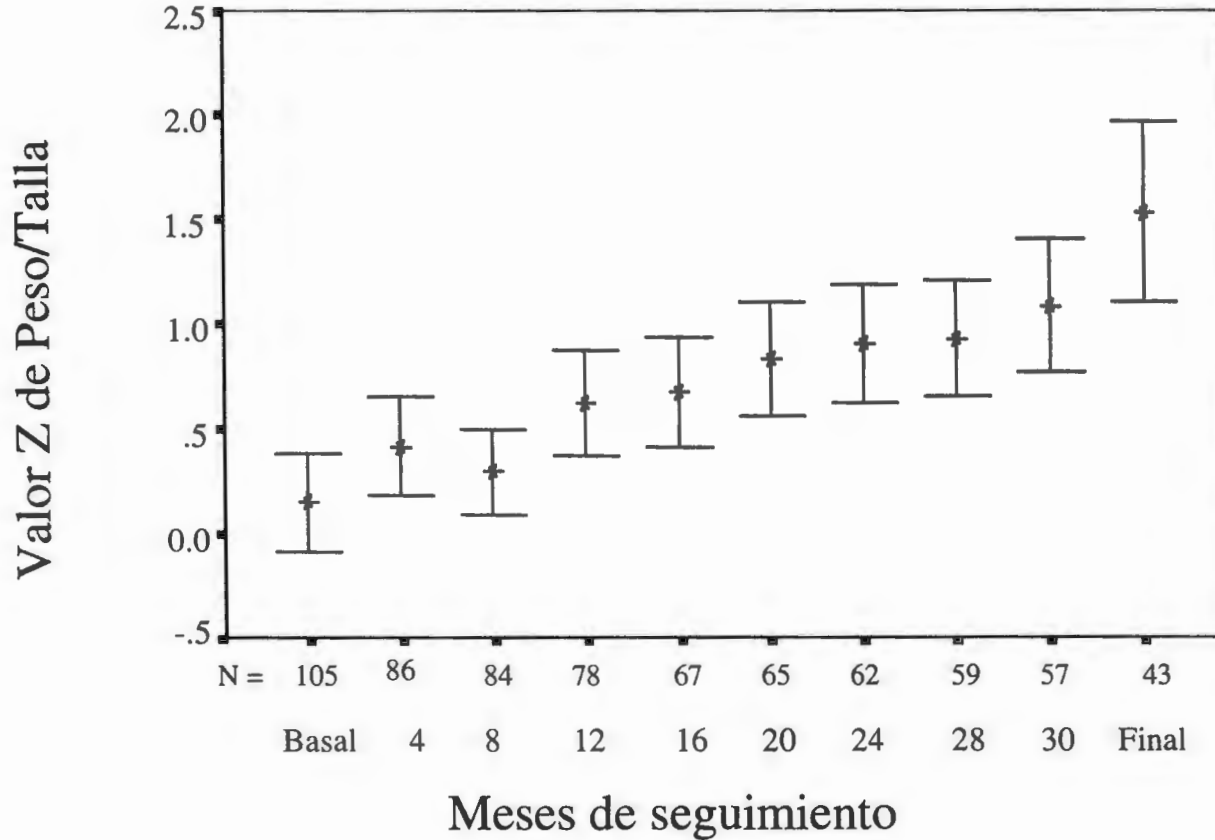
Una paciente con LAL L3 de células B de 10 meses de edad que al ingreso presentaba detención en el crecimiento con una talla baja, pero con obesidad para su talla, ($Z = 2.78$) tuvo una evolución tórpida ya que cursó con múltiples procesos infecciosos durante la IR, y si bien no desarrolló desnutrición de acuerdo al índice p/t, sí presentó una pérdida ponderal aguda de 2 kg, registrándose una puntuación z del p/t de -0.32 al momento de la defunción que fue ocasionada por choque séptico en el día 21 de la IR. Esta paciente sí presentaba desnutrición moderada de acuerdo al peso para la edad y se observó un incremento a desnutrición grave durante la evolución.

Cuando se comparó el estado nutricional del grupo en el momento del diagnóstico con las determinaciones subsecuentes observamos un incremento progresivo en el valor promedio de Z desde 0.1019 al diagnóstico hasta 1.062 al CEQT, con un incremento posterior a 1.459 en la última determinación en etapa de vigilancia (Gráfica 1), estos hallazgos reflejan una mejoría en el estado nutricional aún durante la etapa de citoreducción progresiva (tratamiento citotóxico).

En la gráfica 2 se muestra la distribución de los pacientes de acuerdo a su estado nutricional en cada una de las mediciones realizadas, observando una disminución en el porcentaje de pacientes con desnutrición y peso normal, e incremento en el porcentaje de sobrepeso y obesidad que se observaron en el 18% de los pacientes al diagnóstico y se elevó al 47% en el momento de cese de quimioterapia ($p = 0.000079$) y al 58% en la última determinación durante la etapa de vigilancia ($p = 0.000001$).

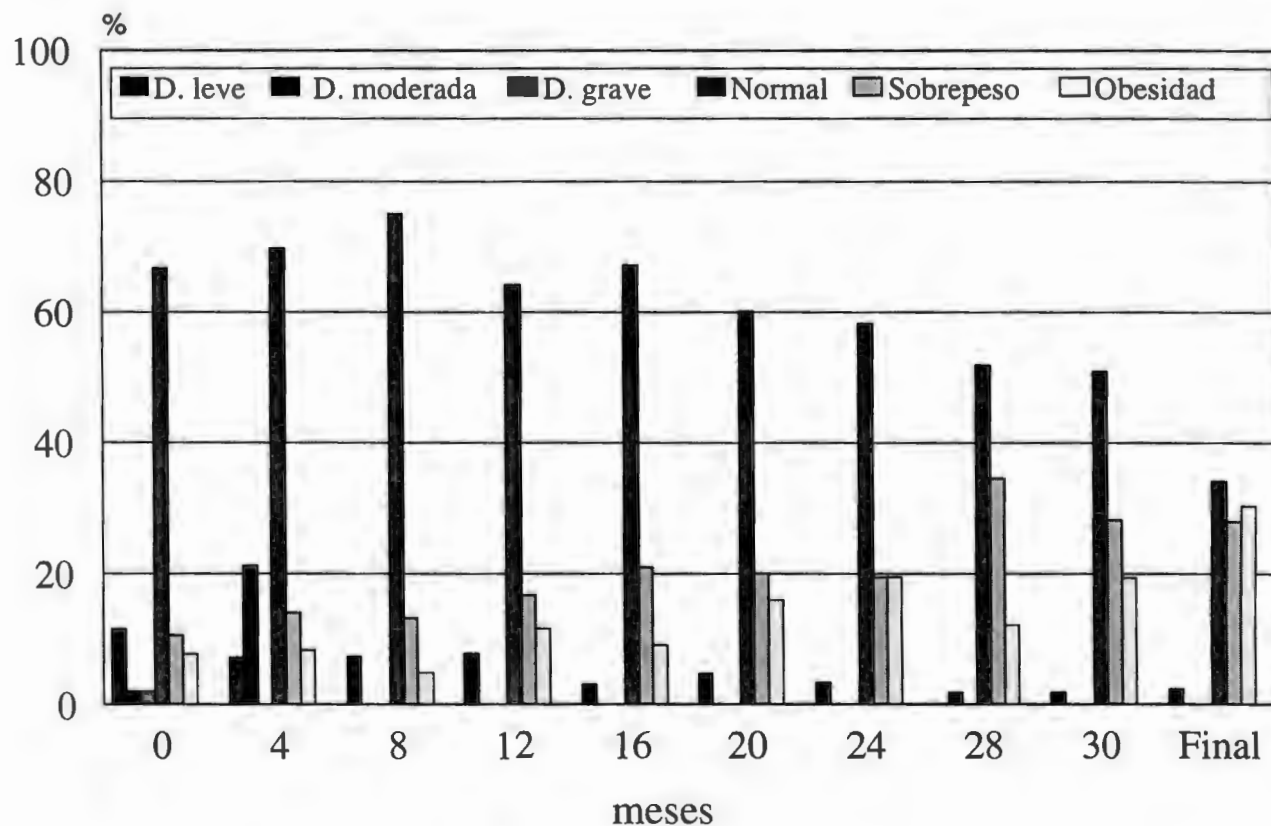
Al analizar el p/t en conjunto con la t/e al diagnóstico, de los 105 pacientes evaluables 70 fueron bien nutridos, trece tuvieron desnutrición aguda, tres desnutrición crónica agudizada y 19 retardo en el crecimiento.

Gráfica 1 Evolución del estado nutricional de acuerdo al promedio de puntuación Z para peso/talla



Gráfica 2 Estado nutricional en niños con LAL

Clasificación peso/talla Norma Oficial Mexicana



EVALUACION NUTRICIONAL DE PESO/EDAD

Otro de los índices antropométricos estudiados fue el p/e, pero debido a que evalúa al mismo tiempo el crecimiento lineal y la proporción corporal, no nos permite diferenciar entre estados crónicos (armónicos) o estados agudos, motivo por lo que lo consideramos menos adecuado para la evaluación de nuestros resultados y sólo lo utilizamos para conocer las características generales relacionadas al estado nutricional. En la tabla 9 se describen las características del p/e al diagnóstico y posteriormente cada cuatro meses hasta el CEQT o hasta la presencia de algún evento

Tabla 9 CARACTERISTICAS DE PUNTUACION Z DEL PESO/EDAD

Variables	0 meses	4 meses	8 meses	12 meses	16 meses	20 meses	24 meses	28 meses	CEQT	final
Z Promedio	-0.713	-0.633	-0.612	-0.465	-0.389	-0.295	-0.314	-0.210	-0.171	0.006
Z Mínimo	-3.68	-2.87	-2.66	-2.67	-2.70	-2.94	-2.70	-2.77	-2.87	-2.52
Z Máximo	2.740	3.090	2.010	2.280	1.720	1.960	2.300	2.950	3.290	3.890
Z -1 a -1.99 D. leve	32	22	21	19	17	12	16	11	13	11
Z -2 a -2.99 D. moderada	15	13	11	7	5	7	5	4	3	4
Z ≤ -3 D. grave	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
> -1 y <1 Normal	56	49	53	51	48	44	39	42	39	27
Z 1-1.99 Sobrepeso	9	8	5	7	6	10	8	7	7	5
Z > 2 Obesidad	2	1	1	2	0	0	2	2	3	5
Total de pacientes	116	93	91	86	76	73	70	66	65	52

D = desnutrición, CEQT = cese electivo de quimioterapia

De acuerdo a la clasificación de la OMS para p/e se presentó desnutrición al momento del diagnóstico en 17/116 pacientes (14.65%) la cual fue moderada en 15 de estos pacientes (88%) y grave en los dos restantes (12%). De acuerdo a la NOM para p/e se presentó desnutrición en 49 pacientes (42.24%) la cual fue leve en 32 pacientes (65%), moderada en 15 (31%), y grave en 2 (4%).

Se comparó el estado nutricional para p/e al diagnóstico con la última determinación realizada en cada paciente para evaluar el estado nutricional durante la evolución. (Tabla 10)

De los 56 pacientes con peso normal 43 continuaron con un estado nutricional adecuado, cuatro desarrollaron sobrepeso, tres obesidad y seis desnutrición leve. De los 32 pacientes con desnutrición leve diez presentaron recuperación nutricional, 18 persistieron con desnutrición leve, tres desarrollaron desnutrición moderada y uno sobrepeso. De los quince

pacientes que tenían desnutrición moderada tres se recuperaron a un peso normal, cuatro mejoraron parcialmente a desnutrición leve, siete persistieron con desnutrición moderada y uno desarrolló desnutrición grave. De los dos pacientes con desnutrición grave uno presentó recuperación parcial a desnutrición leve, y el otro no fue evaluable porque falleció en la etapa de IR persistiendo con el mismo grado de desnutrición. De los nueve pacientes con sobrepeso en tres se observó corrección a un peso normal, cuatro continuaron con sobrepeso y dos desarrollaron obesidad. Finalmente de los dos pacientes con obesidad, uno corrigió su estado nutricional a un peso normal y el otro corrigió parcialmente a sobrepeso.

Tabla 10 EVOLUCION DEL ESTADO NUTRICIONAL PARA PESO/EDAD

CLASIFICACION PESO / EDAD	INICIAL		FINAL	
	No de pacientes	%	No de pacientes	%
Normal	56	48.3	60	51.8
Desnutrición leve	32	27.6	29	25
Desnutrición moderada	15	12.9	10	8.6
Desnutrición grave	2	1.7	2 *	1.7
Sobrepeso	9	7.8	10	8.6
Obesidad	2	1.7	5	4.3

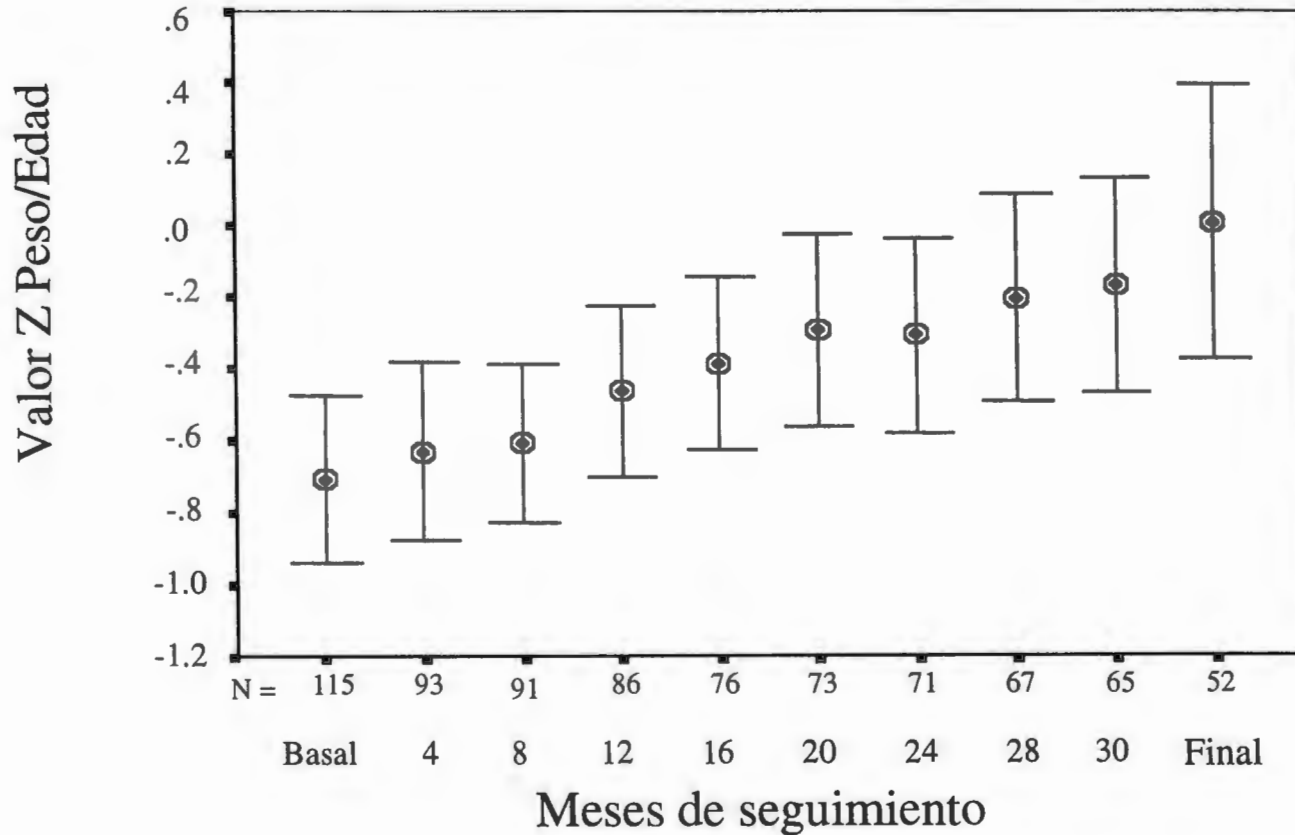
* corresponde a dos pacientes que fallecieron en inducción a la remisión en uno la puntuación Z de peso/edad final es la misma que la inicial, en el otro incrementó de -2.73 a -4.94

A diferencia de los pacientes con desnutrición de acuerdo al p/t que a los ocho meses ya se habían recuperado a un estado nutricional normal, cuando analizamos de acuerdo al índice p/e observamos que el 69% de los desnutridos persistieron con desnutrición en la última determinación realizada y que posterior al CEQT se presentó desnutrición en el 29% de los pacientes, estos pacientes pertenecen a aquellos con retardo en el crecimiento, con un crecimiento armónico, e incluso hubo dos pacientes que tenían desnutrición leve para p/e con sobrepeso de acuerdo al p/t. En la gráfica 3 podemos observar que existe un incremento gradual en la puntuación Z promedio desde el diagnóstico hasta la última determinación y que los valores promedio de Z son inferiores a los observados para p/t. En la gráfica 4 se muestra la distribución de los pacientes de acuerdo al estado nutricional en cada una de las mediciones realizadas.

EVALUACION NUTRICIONAL DE TALLA/EDAD

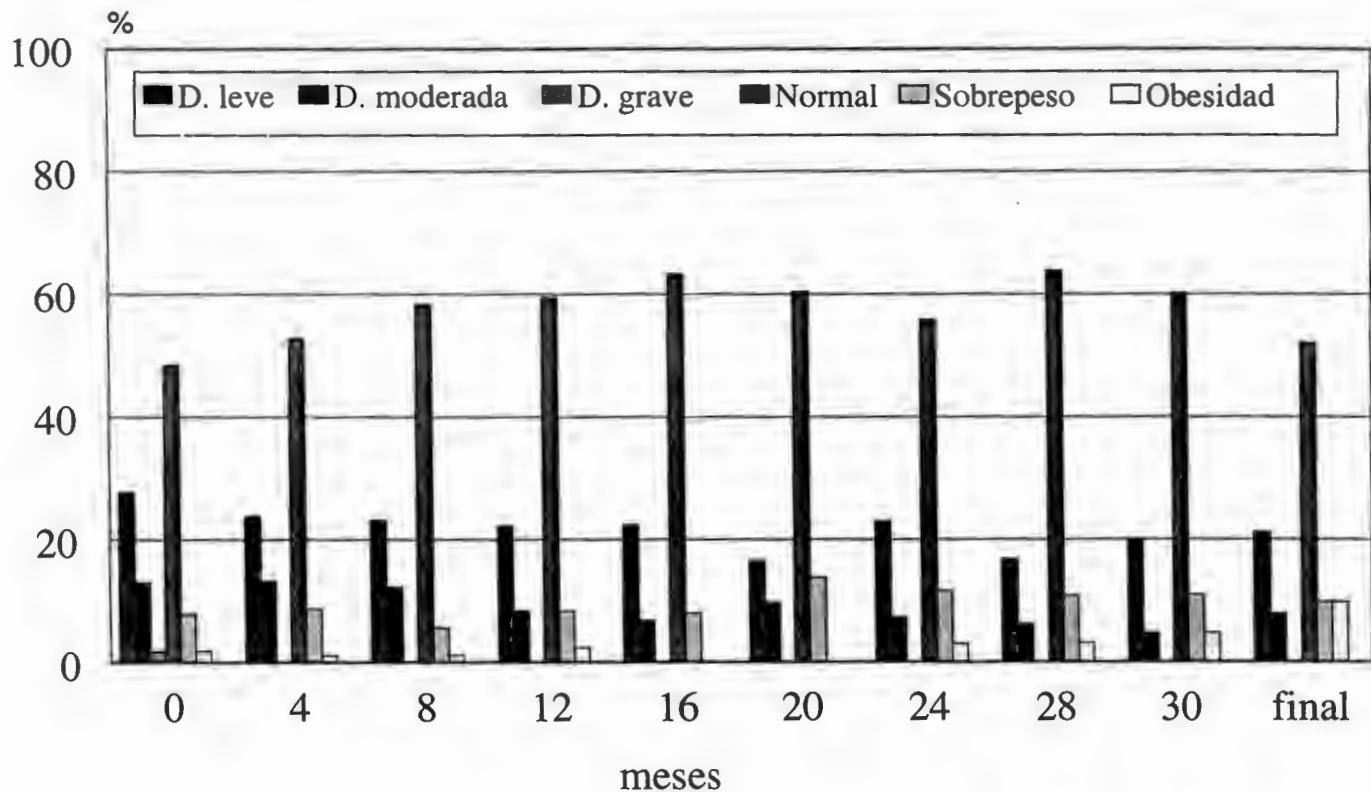
Cuando se comparó la t/e antes y después del tratamiento, se observó que el 20% de los pacientes presentaron talla baja (puntuación Z < -2) antes del tratamiento y el 19.6% después del tratamiento (p 0.958). Antes del tratamiento la Z promedio de t/e fue de -1.088, (-5.71 a 5.27) y posterior al tratamiento de -1.193, (-3.43 a 1.07) sin diferencia estadísticamente significativa (p .239).

Gráfica 3 Evolución del estado nutricional de acuerdo al promedio de puntuación Z para peso/edad



Gráfica 4 Estado nutricional en niños con LAL

Clasificación peso/edad Norma Oficial Mexicana



Se evaluó el impacto de la desnutrición p/t, (para OMS y NOM) en la evolución de los pacientes, no se observó diferencia estadísticamente significativa al comparar el grupo de bien nutridos con el de desnutridos en las siguientes variables: Muerte en inducción, falla terapéutica, obtención de la remisión completa, recaídas, muerte en remisión, SLEv y SLEnf, frecuencia de hipoalbuminemia, dosis promedio y dosis subóptimas de MTX y 6MP, y prolongación de los intervalos libres de quimioterapia establecidos de acuerdo al protocolo. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la distribución por riesgos entre desnutridos y bien nutridos de acuerdo a la NOM, pero si de acuerdo a la clasificación de la OMS en la que el 100% de los desnutridos fueron de RA, con una p de .0258 (Tabla 11)

Tabla 11 EVOLUCION DE LOS PACIENTES CON DESNUTRICION

Variables	Desnutrición peso/talla OMS				Desnutrición peso/talla NOM			
	Desnutridos 4 pacientes	Bien nutridos 101 pacientes	p	RM (IC)	Desnutridos 16 pacientes	Bien nutridos 89 pacientes	p	RM (IC)
Riesgo	0/4	62/101		0	8/15	54/89		.65
Habitual	0%	61.38 %	<u>.0258</u>	(0-1.01)	50%	60.67%	.4240	(.2-2.2)
Riesgo	4/4	39/101			8/16	35/89		1.54
Alto	100%	38.61%	<u>.0258</u>	Indefinido	50%	39.32%	.4240	(.46-5.2)
Muerte en inducción	1/4	10/101		3.03	2/16	9/89		1.27
Falla terapéutica	25%	9.90%	.3620	(.05-41.5)	12.5%	10.11%	.6734	(.12-7.1)
Remisión completa	0/4	8/101		0	2/16	6/89		1.48
Recaída	0%	7.92%	1.000	(0-20.31)	12.5%	6.74%	.3513	(.18-12.5)
Muerte en remisión	3/4	83/101		.65	12/16	74/89		.61
SLEv	75%	82.18%	.5557	(.05-36)	75%	83.14%	.4827	(.16-2.96)
SLEnf	2/4	29/101		2.48	4/16	27/89		.77
Albúmina <3,5 mg/dl	50%	28.71%	.5796	(.17-35.4)	25%	30.33%	.7731	(.17-2.84)
Metotrexate < 20mgm2	0/4	5/101		0	1/16	4/89		1.42
6MP < 50 mgm2	0%	4.95%	1.000	(0-36.5)	6.25%	4.49%	.5701	(.03-15.6)
prolongación en días del intervalo libre de QT	1/4	49/101		.35	7/16	43/89		.83
Dosis media de MTX en mgm2	25%	48.5%	.6194	(.01-4.62)	43.75%	48.31%	.7364	(.24-3.7)
Dosis media de 6MP en mgm2	1/3	49/83		.35	7/12	43/74		1.01
	33.33%	59.04%	.5690	(.01-7.0)	58.33%	58.10%	.9882	(.25-4.43)
	2/4	41/72		1.32	7/12	36/64		1.09
	50%	56.94%	1.000	(.09-19.1)	58.33%	56.25%	.8937	(.26-4.84)
	0/1	24/74			2/9	22/66		1.75
	0%	32%	1.000	Indefinido	22.22%	33.33%	.7097	(.3-18.32)
	0/1	28/74			3/9	25/66		1.22
	0%	37.83 %	1.000	Indefinido	33.33%	37.87 %	1.000	(.25-8.19)
	2.219	3.354	.226	—	3.028	3.367	.670	—
	24.3	20.9	.205	—	21	20.9	.905	—
	74.2	53.2	.086	—	54.4	53.3	.795	—

RM= Razón de momios, IC= Intervalo de confianza, SLEv= Supervivencia libre de evento, SLEnf= Supervivencia libre de enfermedad, 6MP= 6 mercaptopurina, MTX= metotrexate, QT= quimioterapia

De acuerdo al p/t no hubo diferencia estadísticamente significativa en la tolerancia al tratamiento citotóxico entre desnutridos y bien nutridos, sin embargo, de los cuatro pacientes que presentaron desnutrición de acuerdo a este índice solo uno recibió tratamiento de mantenimiento con 6MP y MTX, los otros tres no lo recibieron, uno porque murió durante la inducción y dos porque presentaron recaída a SNC antes de llegar a la fase de mantenimiento, debido a esto, para aumentar el tamaño de la muestra, estudiamos a los 80 pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento independientemente de su estado nutricional para determinar que impacto tienen en las recaídas y muerte las dosis promedio y subóptimas de MTX y 6MP, y la prolongación de los intervalos libres de quimioterapia requeridos de acuerdo al protocolo (Tabla 12) No hubo diferencia estadísticamente significativa para recaída en ninguna de las variables estudiadas y para muerte la única diferencia estadísticamente significativa fue en la dosis promedio de 6MP que fue de 40.83mgm2sc para los pacientes que fallecieron y de 53.40 mgm2sc para los que no fallecieron (p .015), esto se correlaciona con el porcentaje de pacientes que recibieron dosis subóptimas de 6MP ya que fue de 83% para los pacientes que fallecieron y de 40% para los que no fallecieron, diferencia que muestra una tendencia a la significancia estadística con una p de .078. La dosis promedio de 6MP fue de 55.93mgm2sc para los pacientes que recayeron y de 50.89 mgm2sc para los que no recayeron (p.088), y aunque se observa una tendencia a la significancia estadística, está es en sentido contrario a lo esperado ya que los pacientes que recayeron recibieron dosis discretamente mayores de 6MP que los que no recayeron, sin embargo las dosis promedio recibidas por ambos grupos están en el límite inferior de la dosis terapéutica recomendada.

Tabla 12 IMPACTO DEL TRATAMIENTO CITOTOXICO EN LA EVOLUCION

Variables	Global	Recaída	No recaída	p	Muerte	No muerte	p
Prolongación en días del ILQT	3.39	3.37	3.40	.867	3.32	3.41	.898
Promedio de MTX en mgm2sc (rango)	20.84 (15-29)	20.68	20.92	.708	19.81	20.93	.313
Promedio de 6 MP en mgm2sc (rango)	52.46 (21-79)	55.93	50.89	.088	40.83	53.40	.015
Dosis subóptima de MTX	31%	32%	31%	.922	33%	31%	1.000
Dosis subóptima de 6 MP	43%	44 %	42%	.855	83%	40%	.078
% de días de descanso durante 6MCP y MTX	11%	8%	12%	.102	19%	10%	.281

MTX= metotrexate, 6MP = 6 mercaptopurina, ILQT = Intervalo libre de quimioterapia

Se realizó análisis univariado y multivariado para SLEv y SLEnf a las siguientes variables: género (femenino versus masculino), edad (1 a 9 años versus <1 año y > 10 años), leucocitos (> o < 50,000), inmunofenotipo (precursor de B versus B y T), clasificación de la FAB (L1, L2 versus L3), CD10 (+ versus -), infiltración extramedular (presencia versus ausencia), riesgo (habitual versus alto) y presencia o ausencia de: visceromegalia masiva, adenomegalias mayores de 3 cm, y desnutrición p/t y p/e de acuerdo a las clasificaciones de la OMS y de la NOM.

En análisis univariado para supervivencia libre de evento hubo diferencia significativa para edad, inmunofenotipo, infiltración extramedular y tipo de riesgo. El CD10 no fue significativo aunque con tendencia a la significancia estadística (Ver tabla 13)

Tabla 13 ANALISIS UNIVARIADO PARA SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO

Factor	SLEv Sí (%)	SLEv No (%)	p	RM	IC 95%
Género masculino	64.15	51.61	0.175	.59	.28-1.26
Edad <1 año >10 años	11.53	35.48	0.003	.24	.08-.64
Leucocitos >50,000	16.98	22.58	0.454	.70	.27-1.78
Inmunofenotipo B o T	5.88	25	0.007	5.33	1.43-19.84
FAB L3	1.88	9.67	0.122	5.57	.64-47.84
CD10 negativo	7.84	20.37	0.066	3.01	.81-13.79
Infiltración extramedular	1.88	12.90	0.037	.13	.02-1.07
Riesgo Alto	32.07	58.06	0.005	2.93	1.36-6.30
Desnutrición p/t OMS	2	5.55	0.619	.35	.35-3.45
Desnutrición p/e OMS	13.20	14.75	0.813	.88	.303-2.54
Desnutrición p/t NOM	14	16.36	0.736	.83	.24-2.77
Desnutrición p/e NOM	35.84	47.61	0.201	.61	.27-1.38
Visceromegalia masiva	7.54	11.29	0.494	.64	.17-2.32
Adenomegalia > 3 cm	0	4.83	0.248	1.89	1.59-2.26

RM= Razón de momios, IC= Intervalo de confianza, SLEv= Supervivencia libre de evento, OMS = Organización Mundial de la Salud, NOM = Norma Oficial Mexicana

Once pacientes tuvieron entre 50,000-99,999 leucocitos con una SLEv del 63.6% y 12 tuvieron >100,000 leucocitos con una SLEv de 16.7%, diferencia que es estadísticamente significativa (p 0.029)

Cuando se sometieron estas variables a análisis multivariado de regresión logística para SLEv, fueron significativas la edad (p 0.0343), clasificación de la FAB (p 0.0564) y la infiltración extramedular (p 0.0037) con una capacidad de predecir del 66% y con una significancia del modelo global de 0.0002

En el análisis univariado para SLEnf hubo diferencia estadísticamente significativa únicamente para la edad (ver tabla 14)

Tabla 14 ANALISIS UNIVARIADO DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Factor	SLEnf Si (%)	SLEnf No (%)	p	RM	IC 95%
Género masculino	64.15	58.97	0.613	.80	.343-1.88
Edad <1 año >10 años	11.53	28.20	0.044	.33	.111-.99
Leucocitos >50,000	16.98	23.07	0.466	.68	.24-1.91
Inmunofenotipo B o T	5.88	15.15	0.253	2.85	.63-12.87
FAB L3	1.88	2.56	1.000	1.37	.08-22.57
CD10 negativo	7.84	12.90	0.296	2.18	.42-11.84
Infiltración extramedular	1.88	10.25	0.159	.17	.02-1.57
Riesgo Alto	32.07	48.71	0.106	2.01	.86-4.72
Desnutrición p/t OMS	2	5.71	0.566	.34	.03-3.87
Desnutrición p/e OMS	13.20	12.82	0.957	1.03	.30-3.54
Desnutrición p/t NOM	14	13.88	0.988	1.01	.25-4.43
Desnutrición p/e NOM	35.84	45	0.372	.68	.27-1.72
Visceromegalia masiva	7.54	10.26	0.718	.71	.17-3.05
Adenomegalia > 3 cm	0	5.13	0.177	2.43	1.90-3.11

RM=Razón de momios, IC=Intervalo de confianza, SLEnf=Supervivencia libre enfermedad, OMS =Organización Mundial de la Salud, NOM =Norma Oficial Mexicana

Cuando se sometieron estas variables a análisis multivariado de regresión logística para SLEnf sólo fue significativa la infiltración extramedular (p 0.0032) con una capacidad de predecir del 68% con una significancia del modelo global de 0.0040

CURVAS DE KAPLAN MEIER

Se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y log Rank para SLEv y SLEnf para las siguientes variables: Riesgo, inmunofenotipo, CD 10, desnutrición p/t OMS y NOM, desnutrición p/e OMS y NOM, estado nutricional para p/t, y dosis de MTX y 6MP.

CURVAS DE KAPLAN-MEIER PARA SLEv

Para la SLEv hubo diferencia estadísticamente significativa para inmunofenotipo, riesgo, CD10 y el estado nutricional, aunque en este último la supervivencia por orden decreciente fue: sobrepeso 82%, obesidad 63%, desnutrición leve 54%, peso normal 41%, desnutrición grave 33%, desnutrición moderada 0%, no observando una correlación directa entre el estado nutricional y la supervivencia. (Gráficas 5, 6, 7, 12)

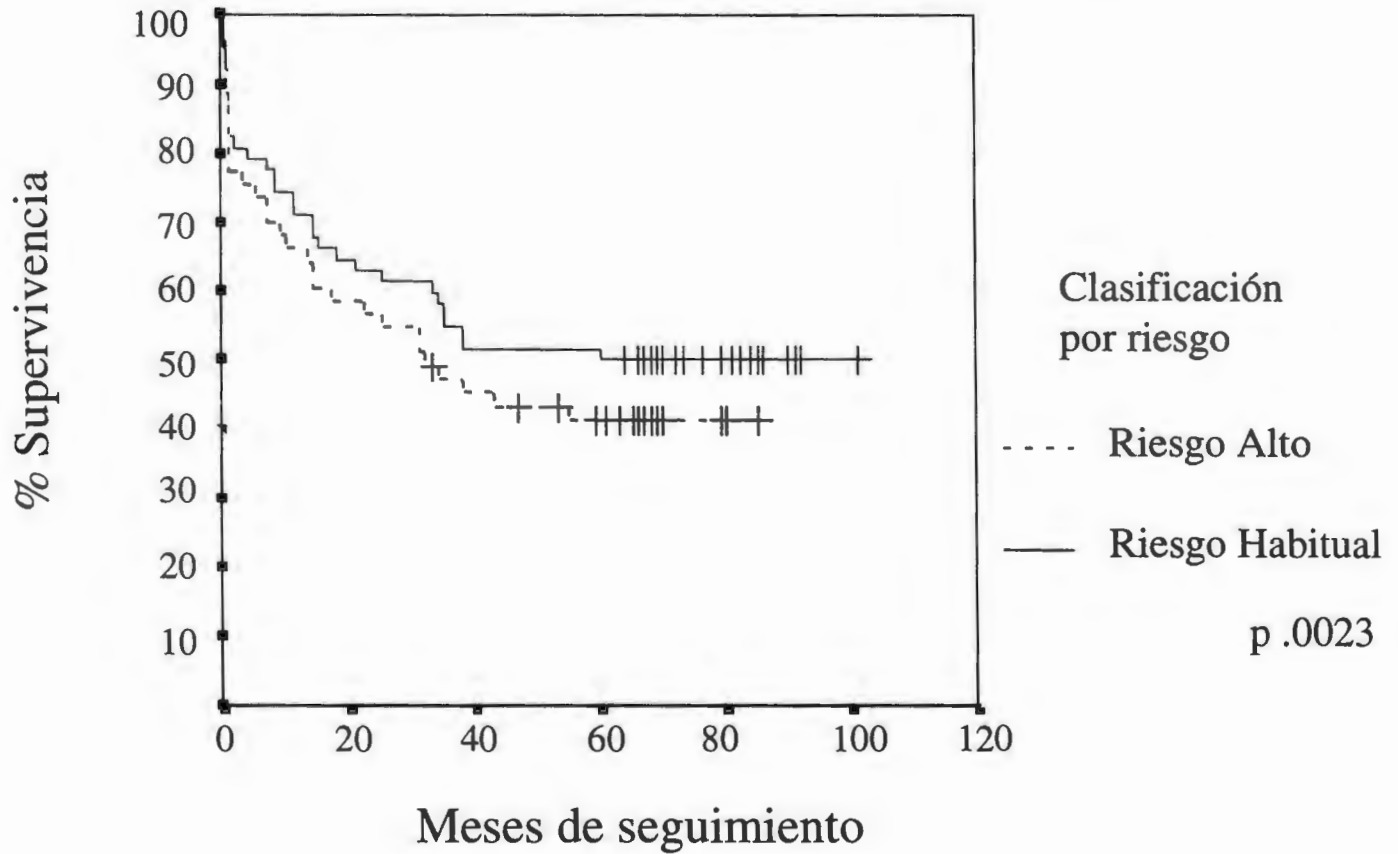
No hubo diferencia estadísticamente significativa para desnutrición p/e, ni p/t, aunque para esta última, de acuerdo a la clasificación de la OMS, se observó una tendencia a la significancia estadística, con una p de .0915. (Gráficas 8-11)

CURVAS DE KAPLAN-MEIER PARA SLEnf

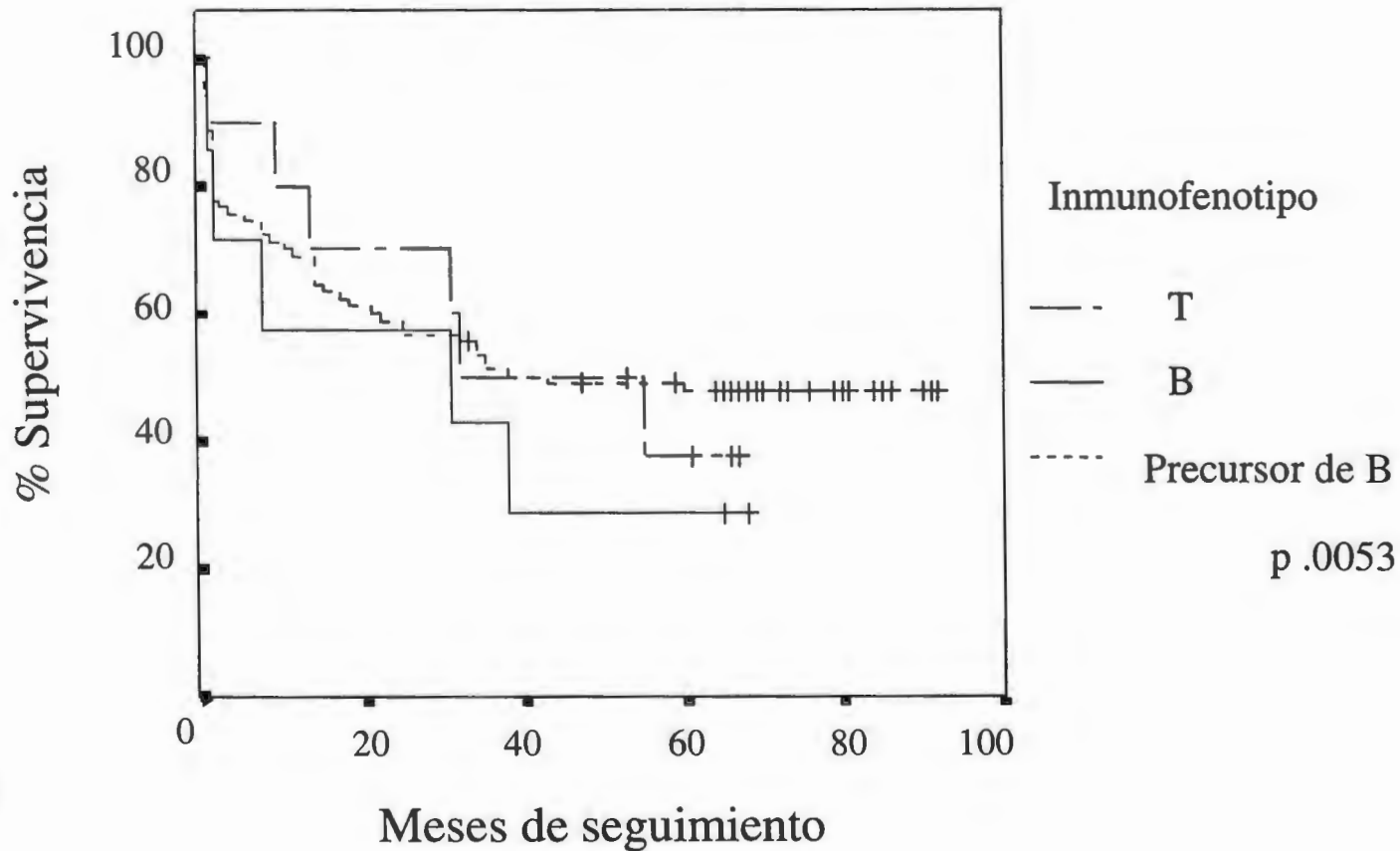
Para SLEnf hubo diferencia estadísticamente significativa para el estado nutricional de p/t, con una supervivencia por orden decreciente de 100% para desnutrición grave, 90% para sobrepeso, 83% para obesidad, 70% para desnutrición leve, 50% para normales y 0% para desnutrición moderada, nuevamente sin relación directa entre el estado nutricional y la supervivencia. (Gráfica 22)

No hubo diferencia estadísticamente significativa para riesgo, inmunofenotipo, CD10, desnutrición p/t (aunque con tendencia a la significancia según la clasificación de la OMS con una p de .0621), desnutrición p/e, dosis de 6MP y de MTX. (Gráficas 13-21)

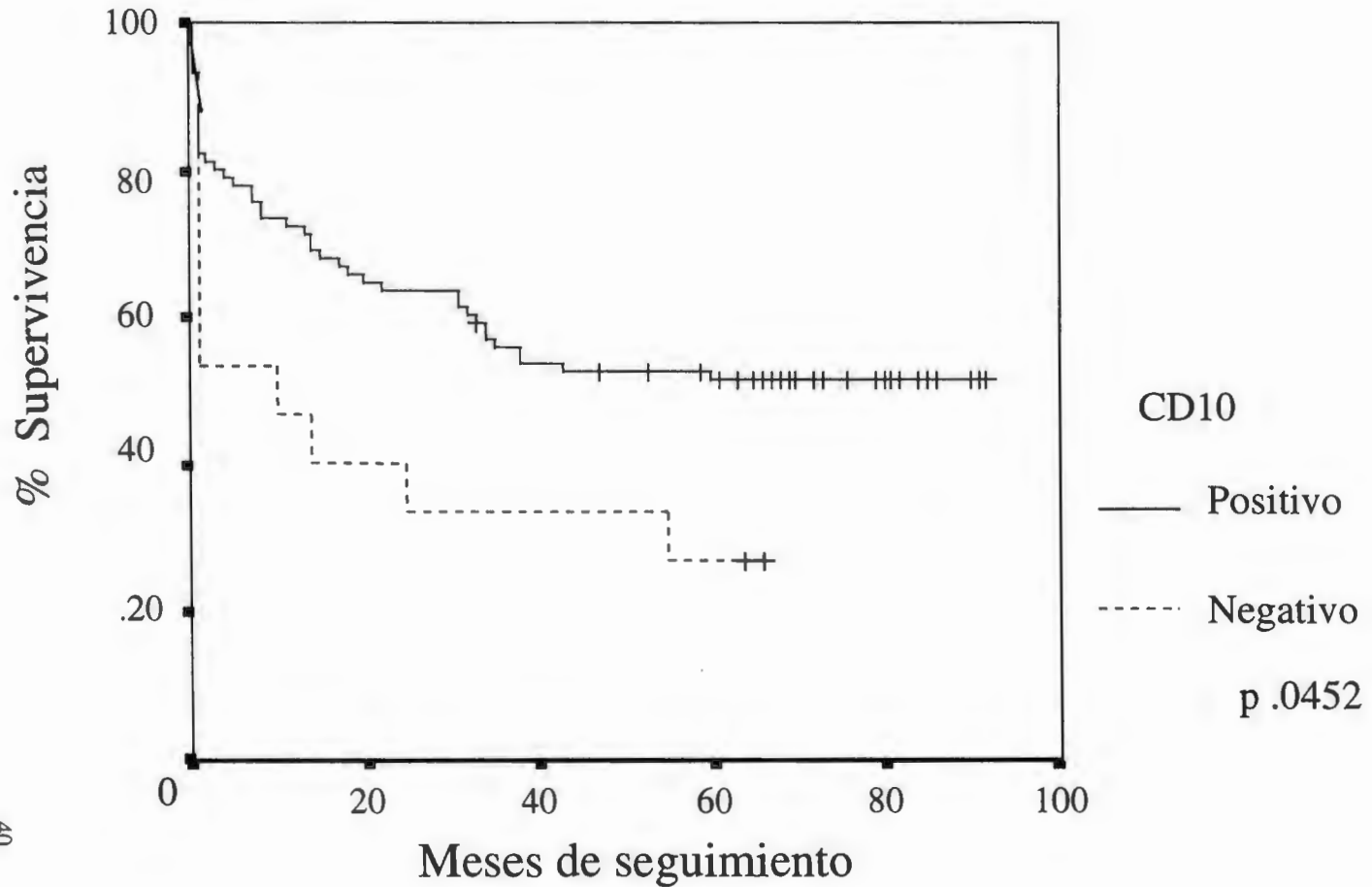
Gráfica 5 Supervivencia libre de evento



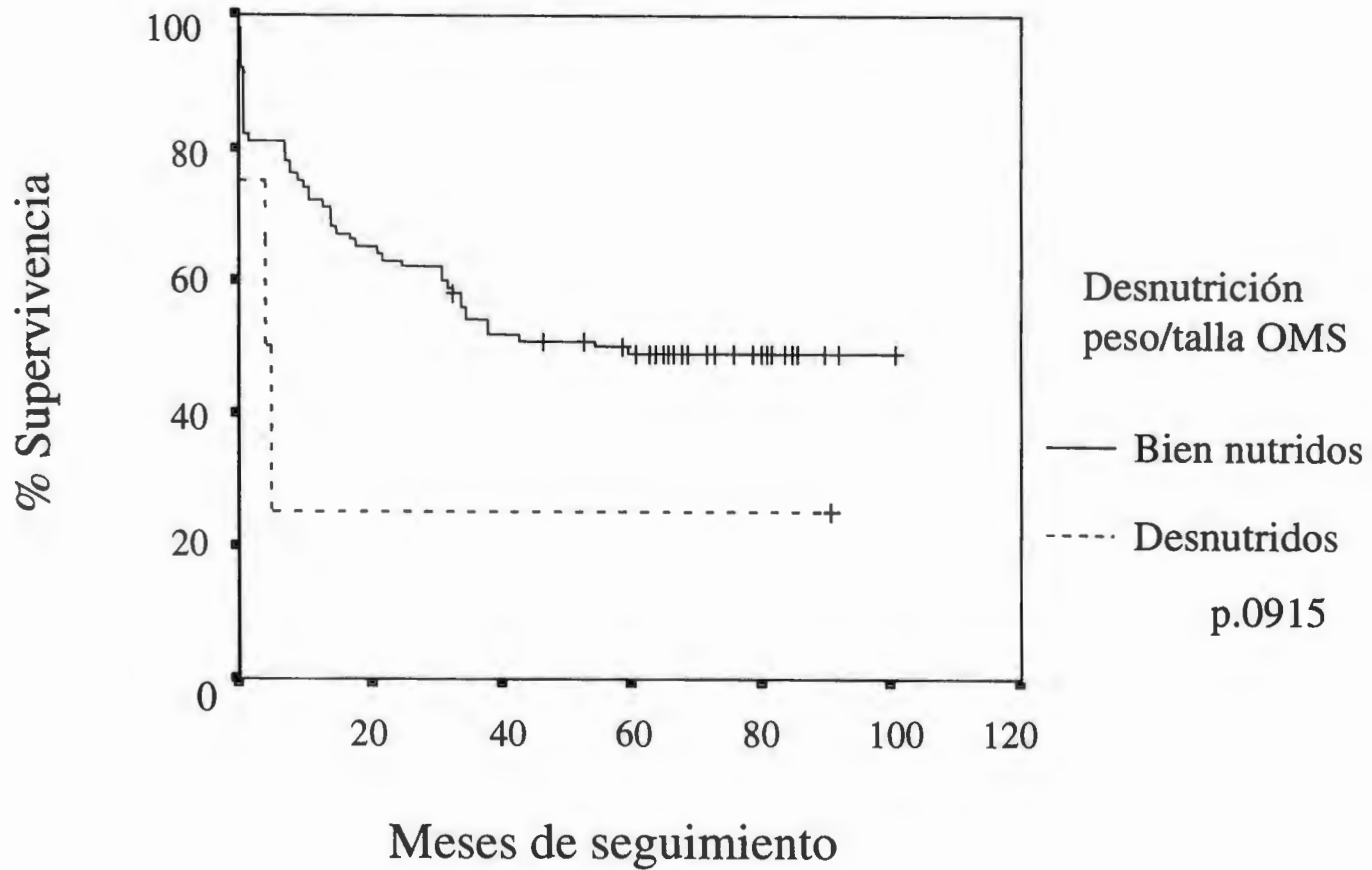
Gráfica 6 Supervivencia libre de evento



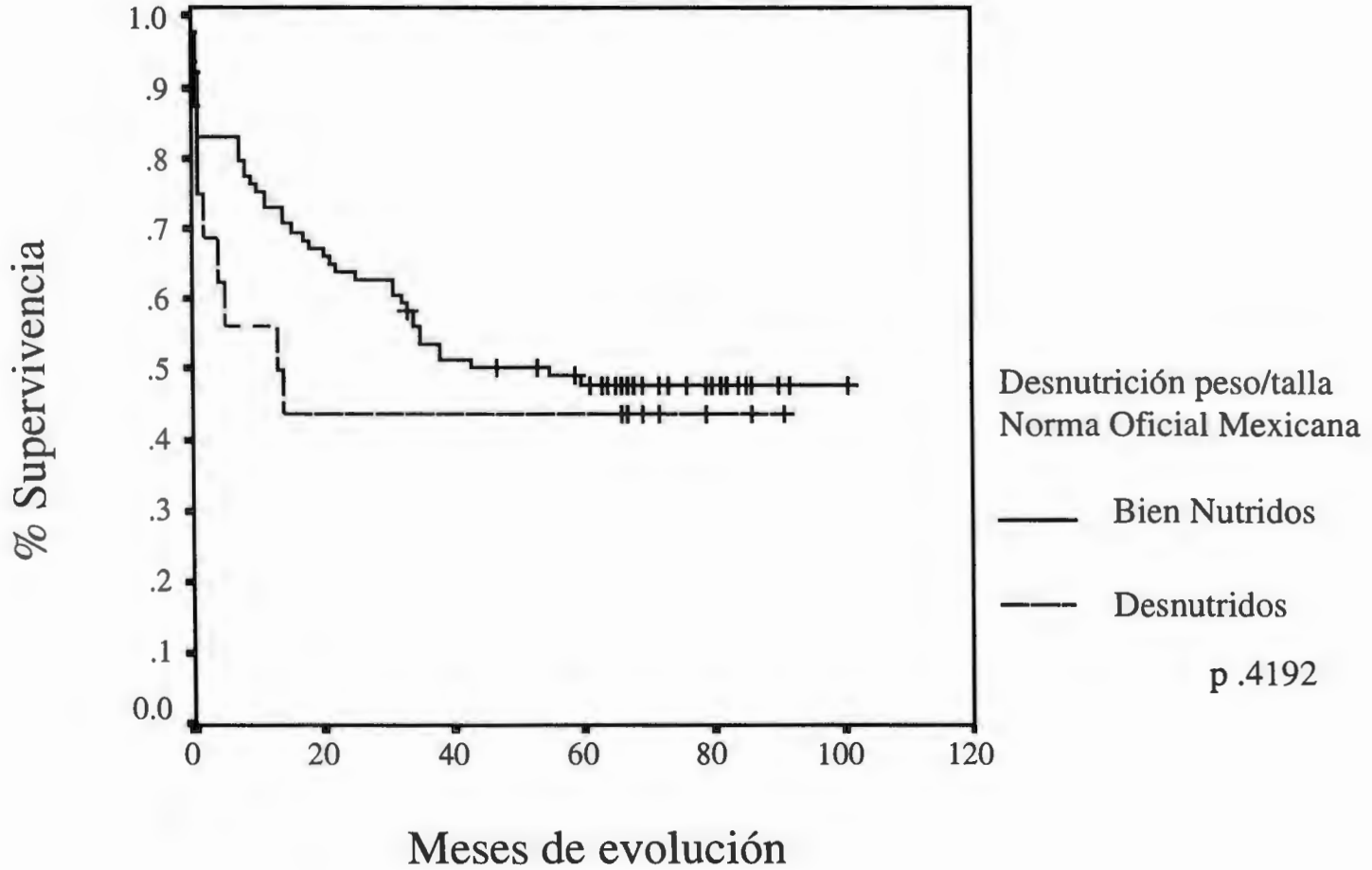
Gráfica 7 Supervivencia libre de evento



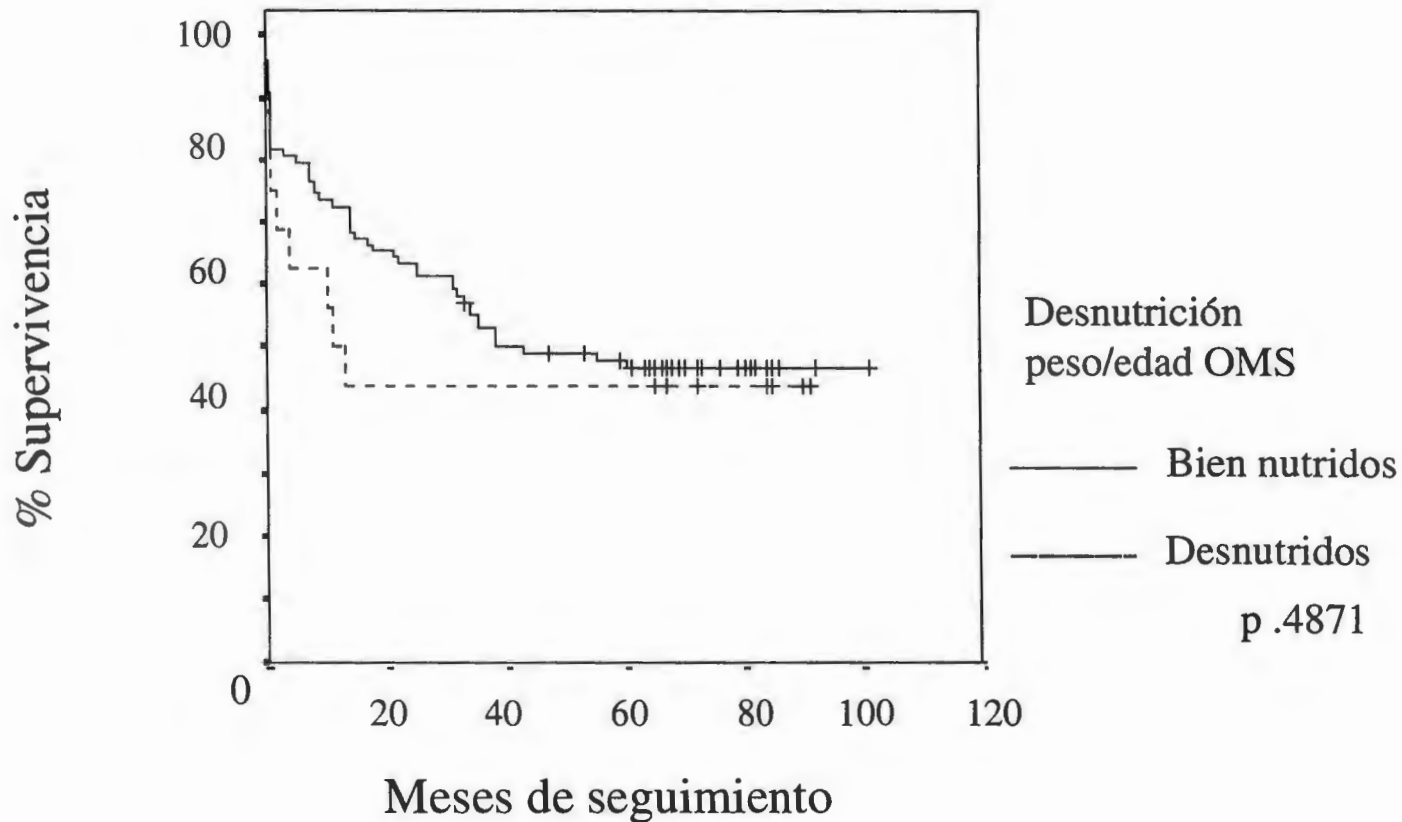
Gráfica 8 Supervivencia libre de evento



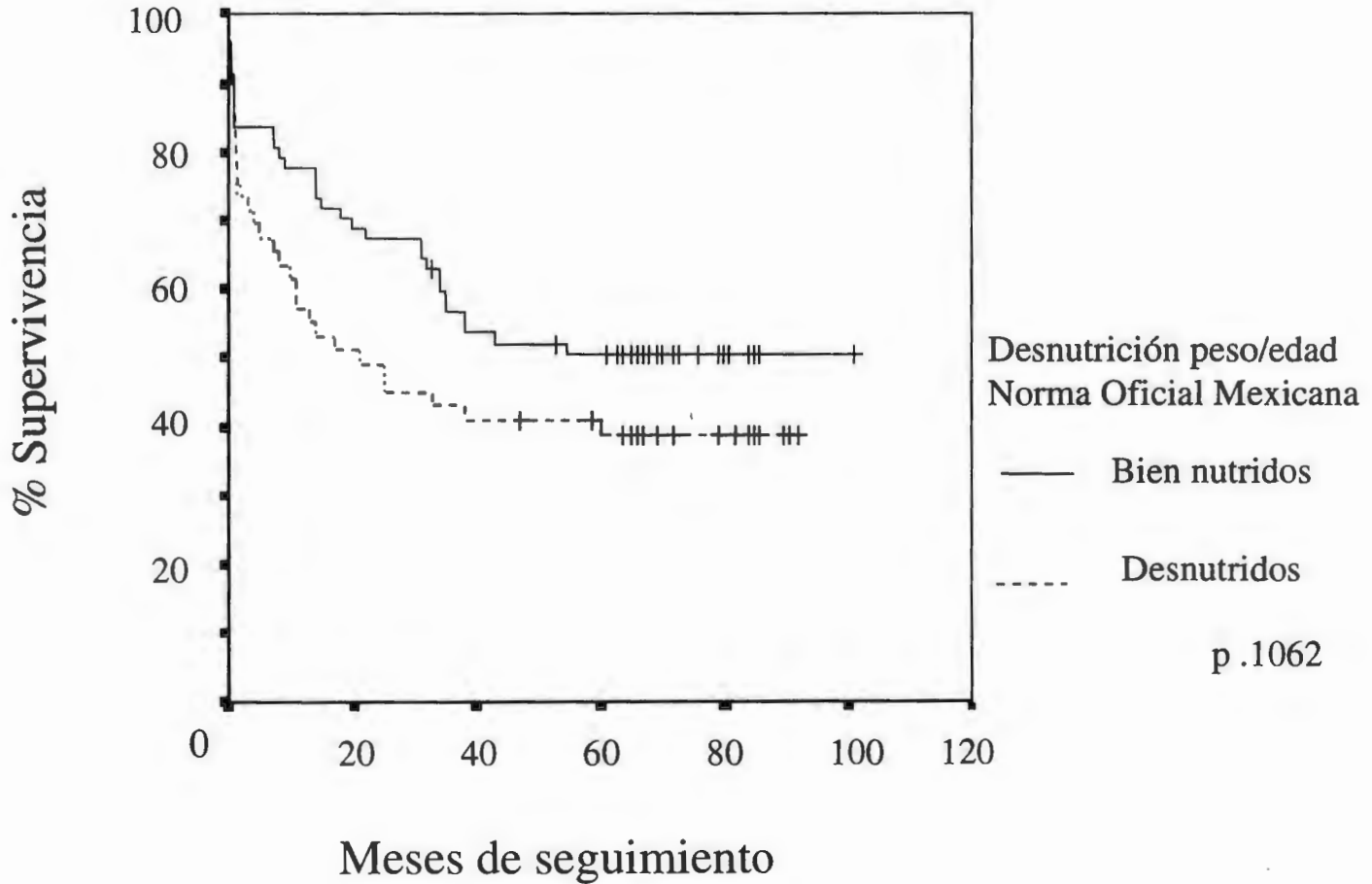
Gráfica 9 Supervivencia libre de evento



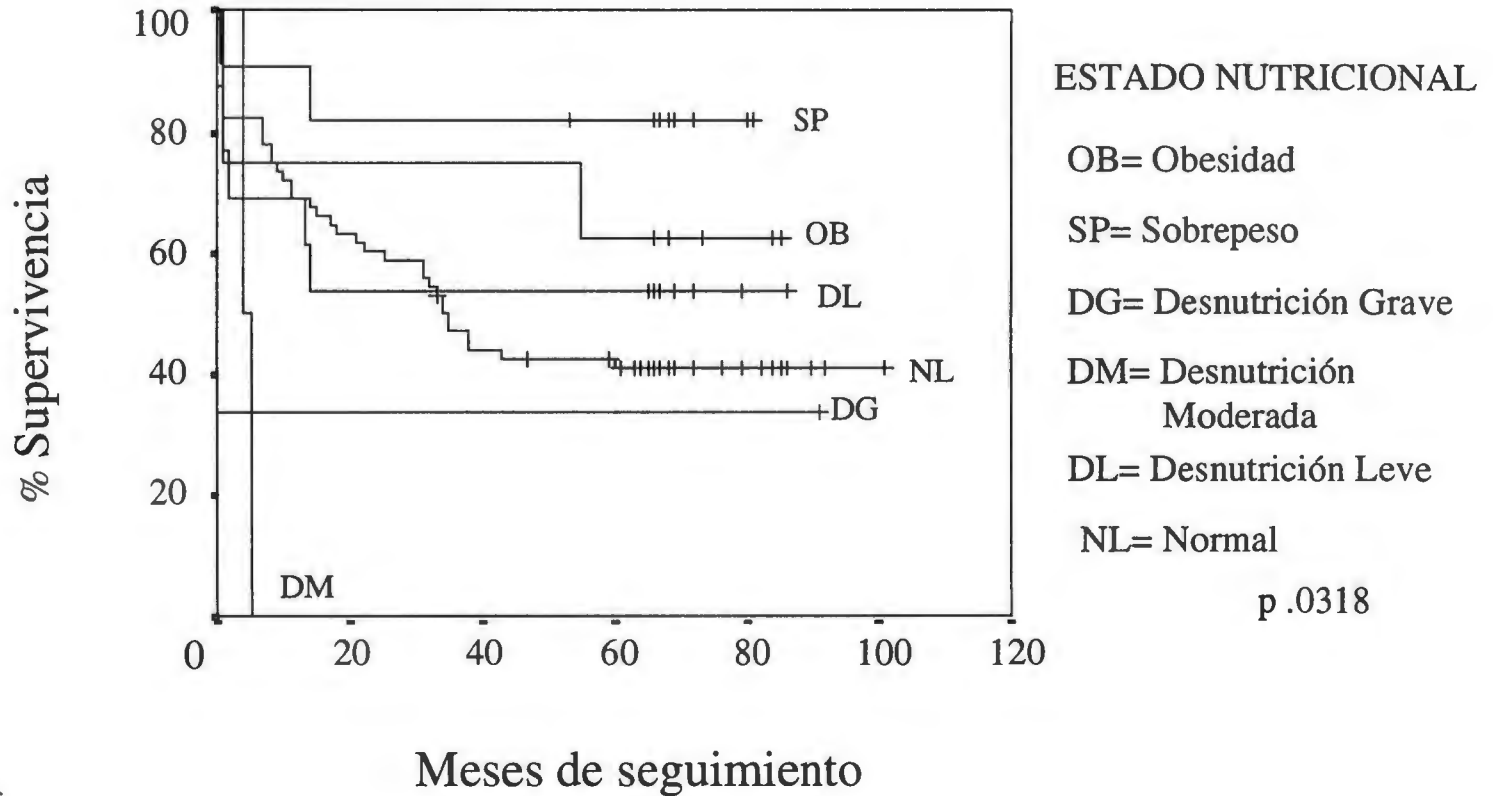
Gráfica 10 Supervivencia libre de evento



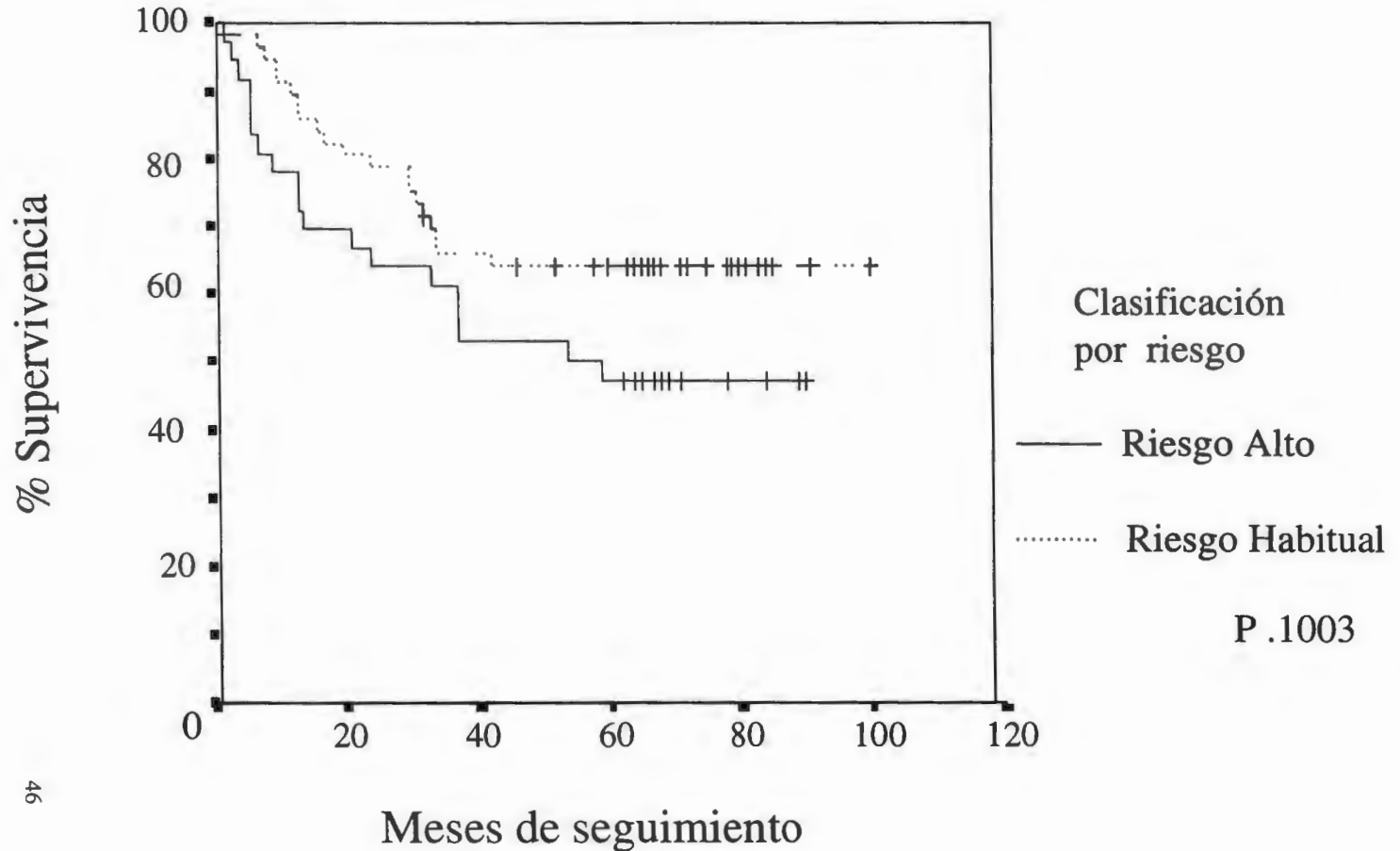
Gráfica 11 Supervivencia libre de evento



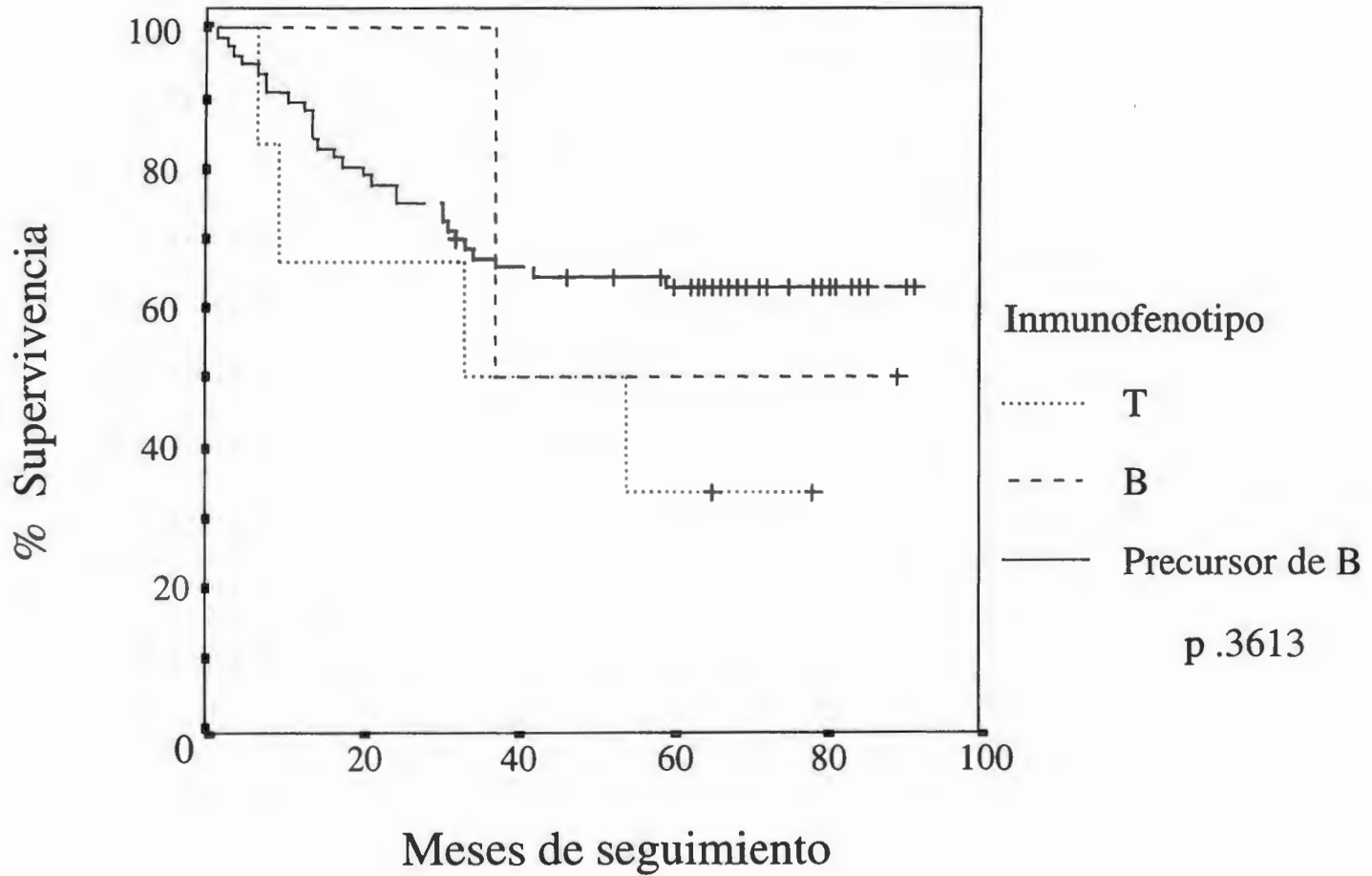
Gráfica 12 Supervivencia libre de evento



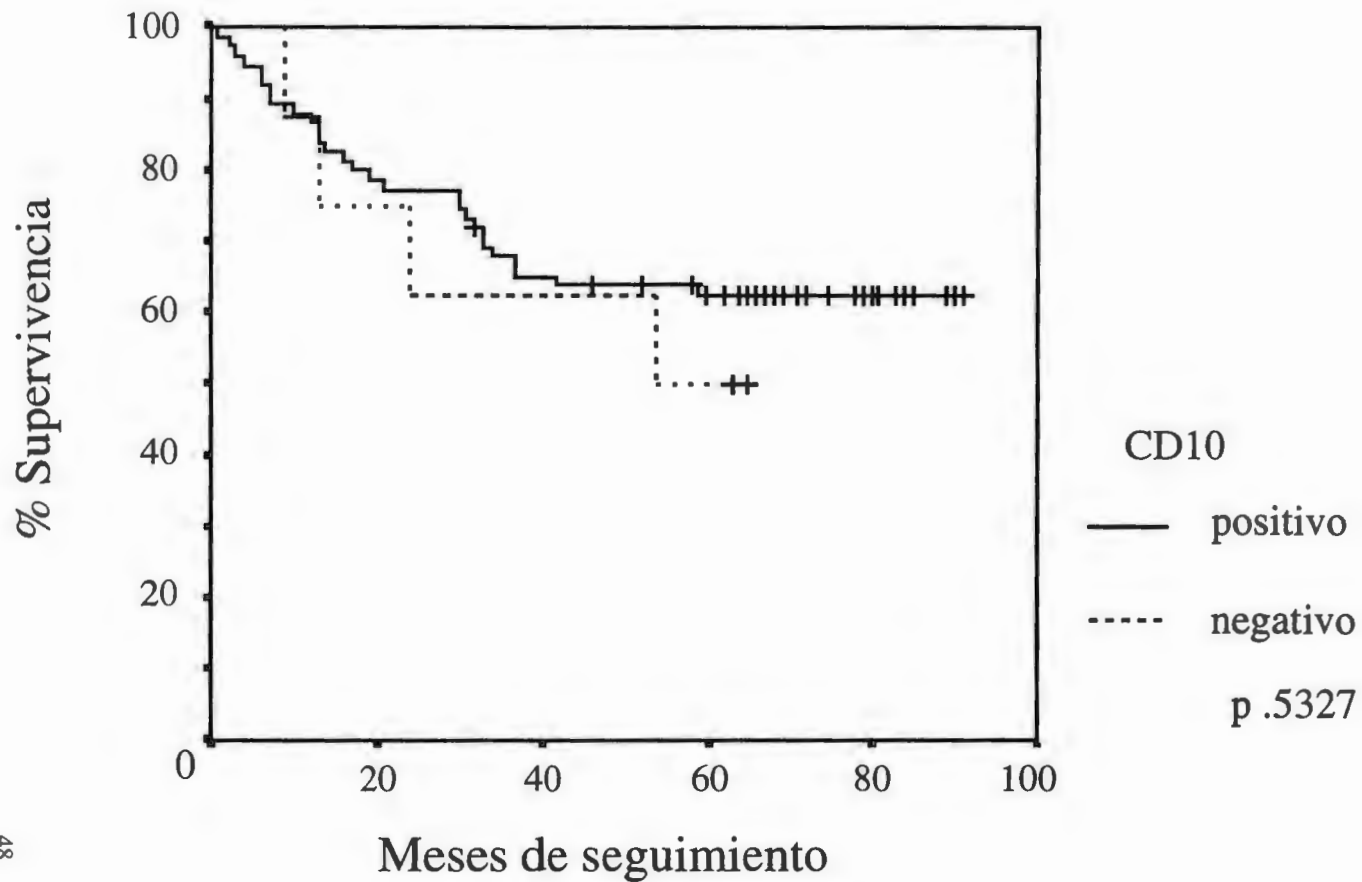
Gráfica 13 Supervivencia libre de enfermedad



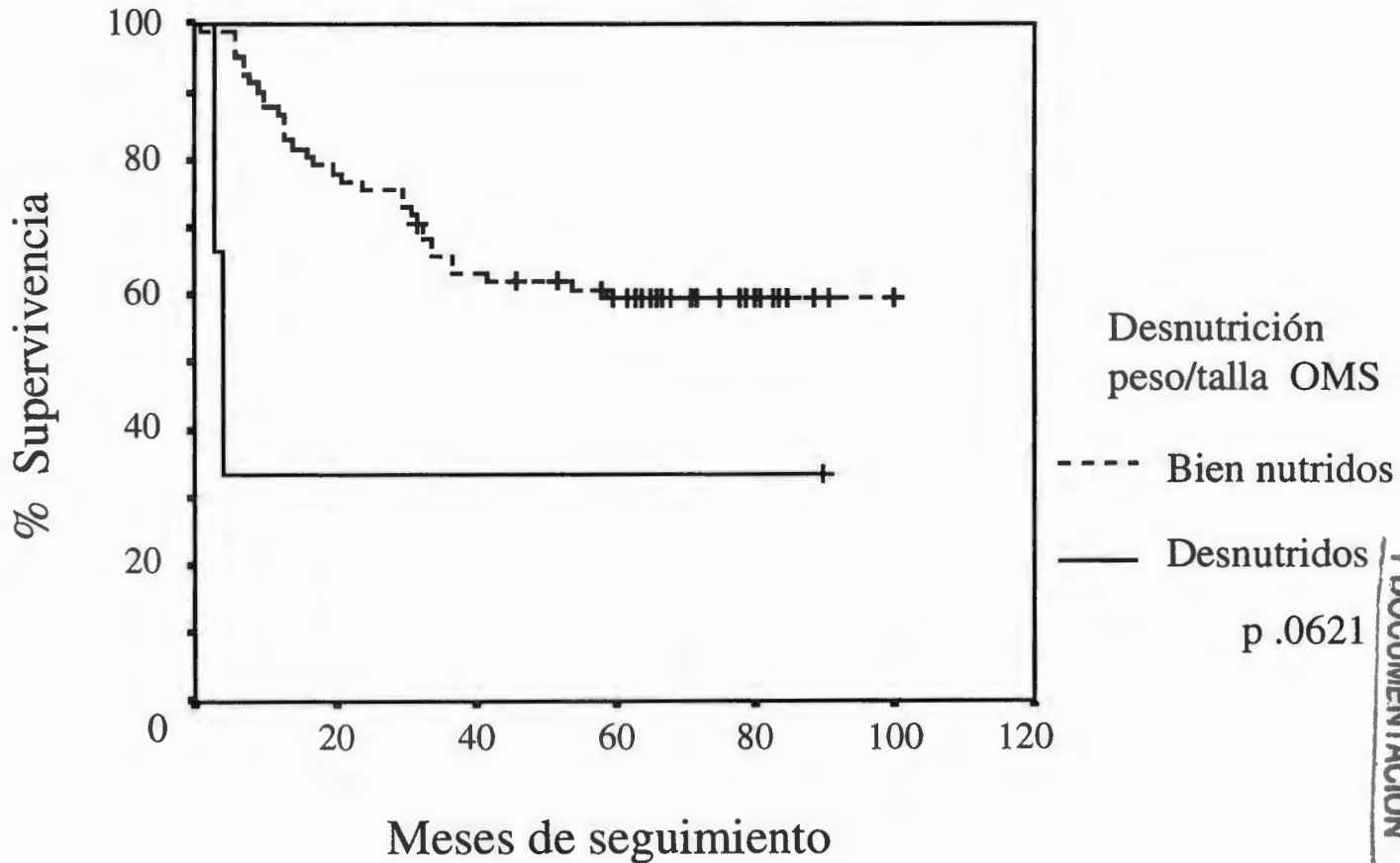
Gráfica 14 Supervivencia libre de enfermedad



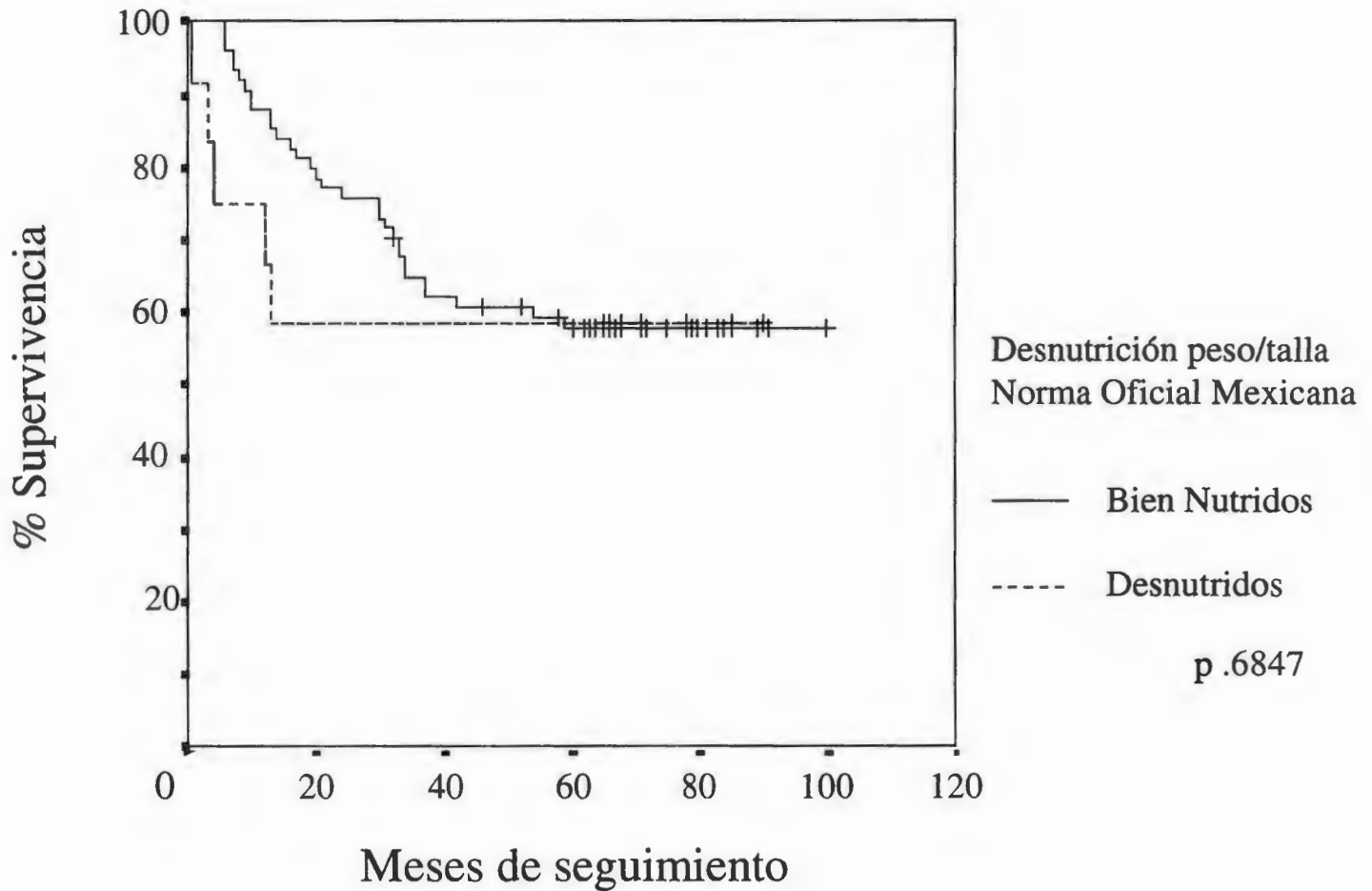
Gráfica 15 Supervivencia libre de enfermedad



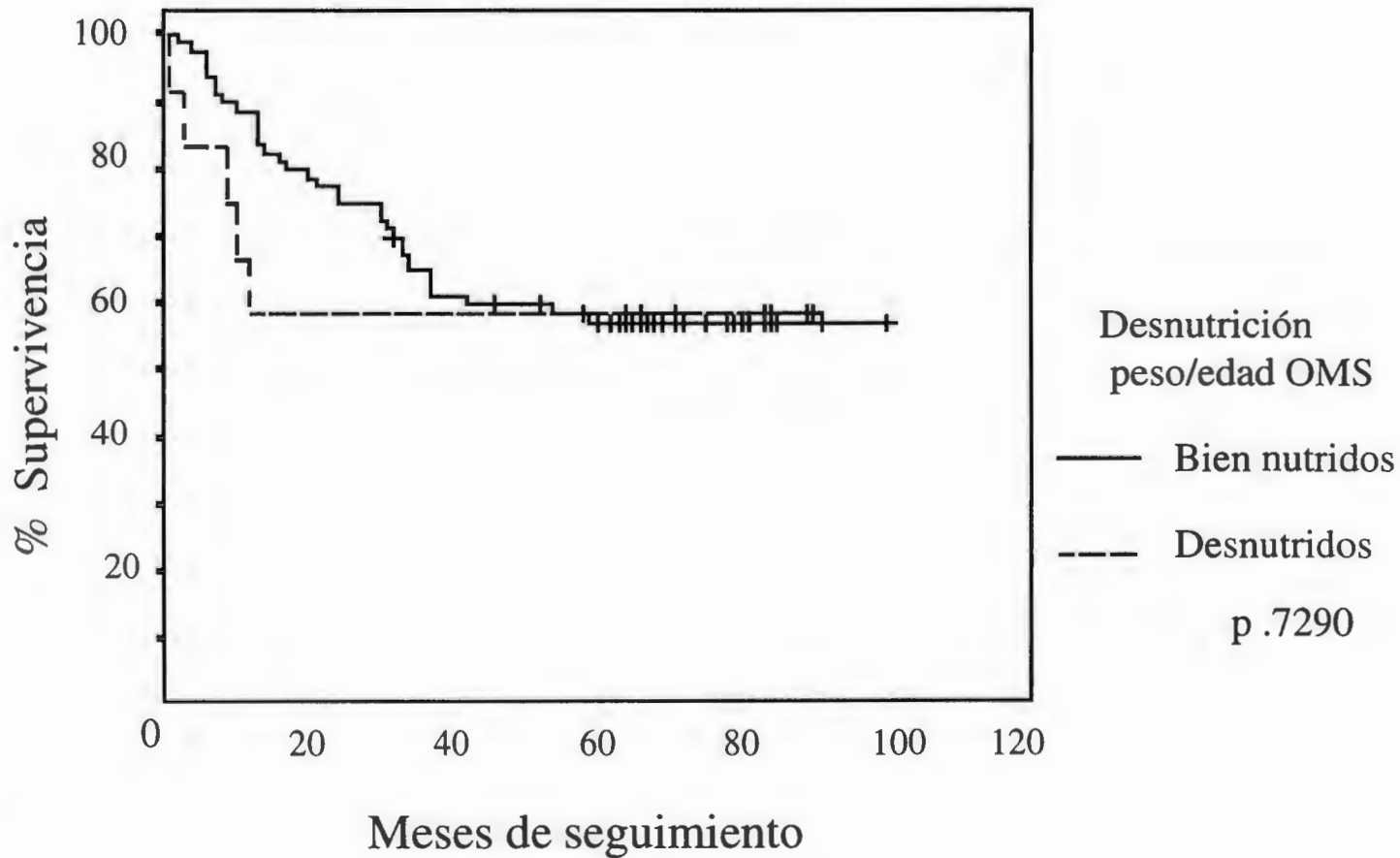
Gráfica 16 Supervivencia libre enfermedad



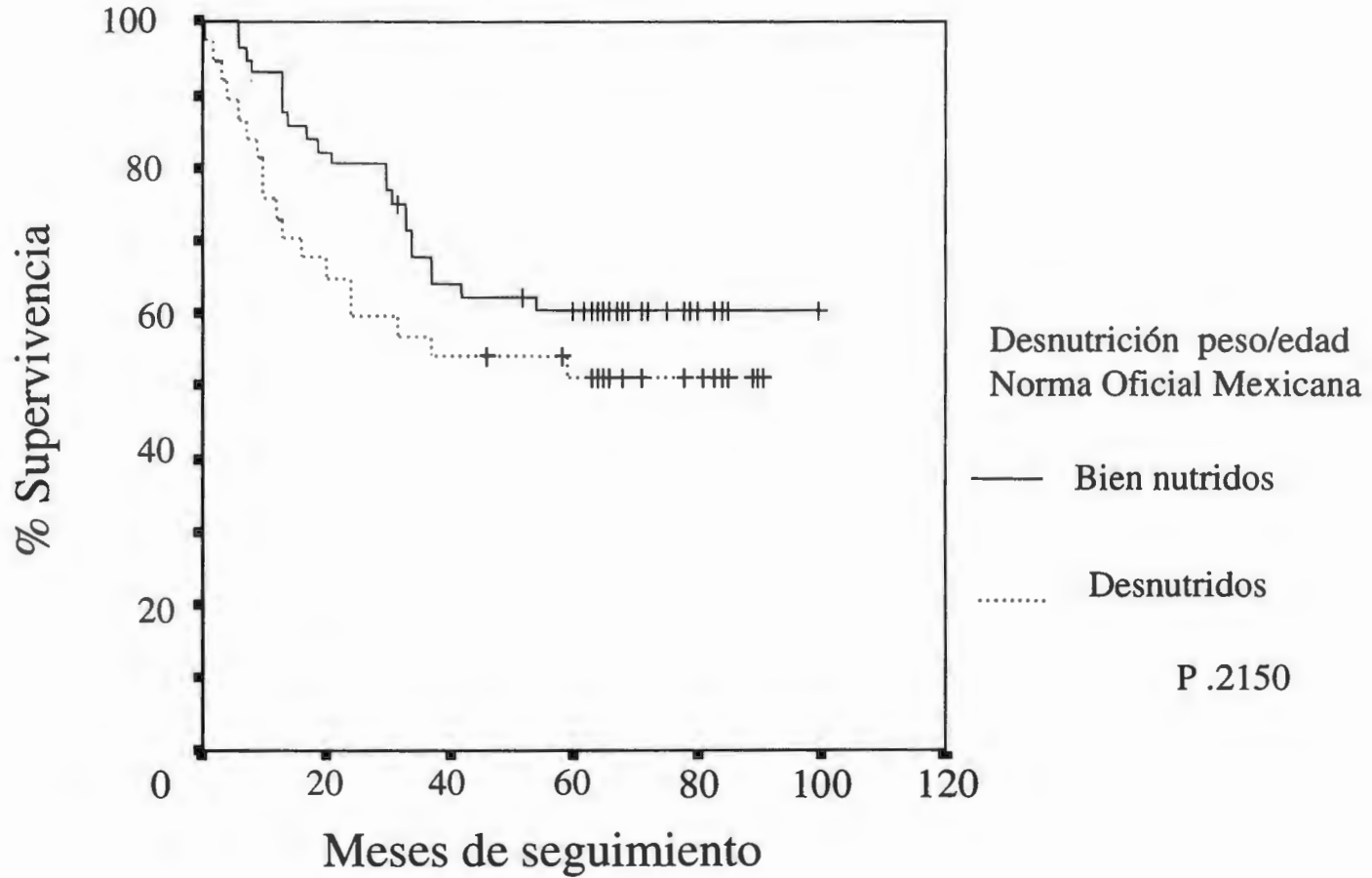
Gráfica 17 Supervivencia libre de enfermedad



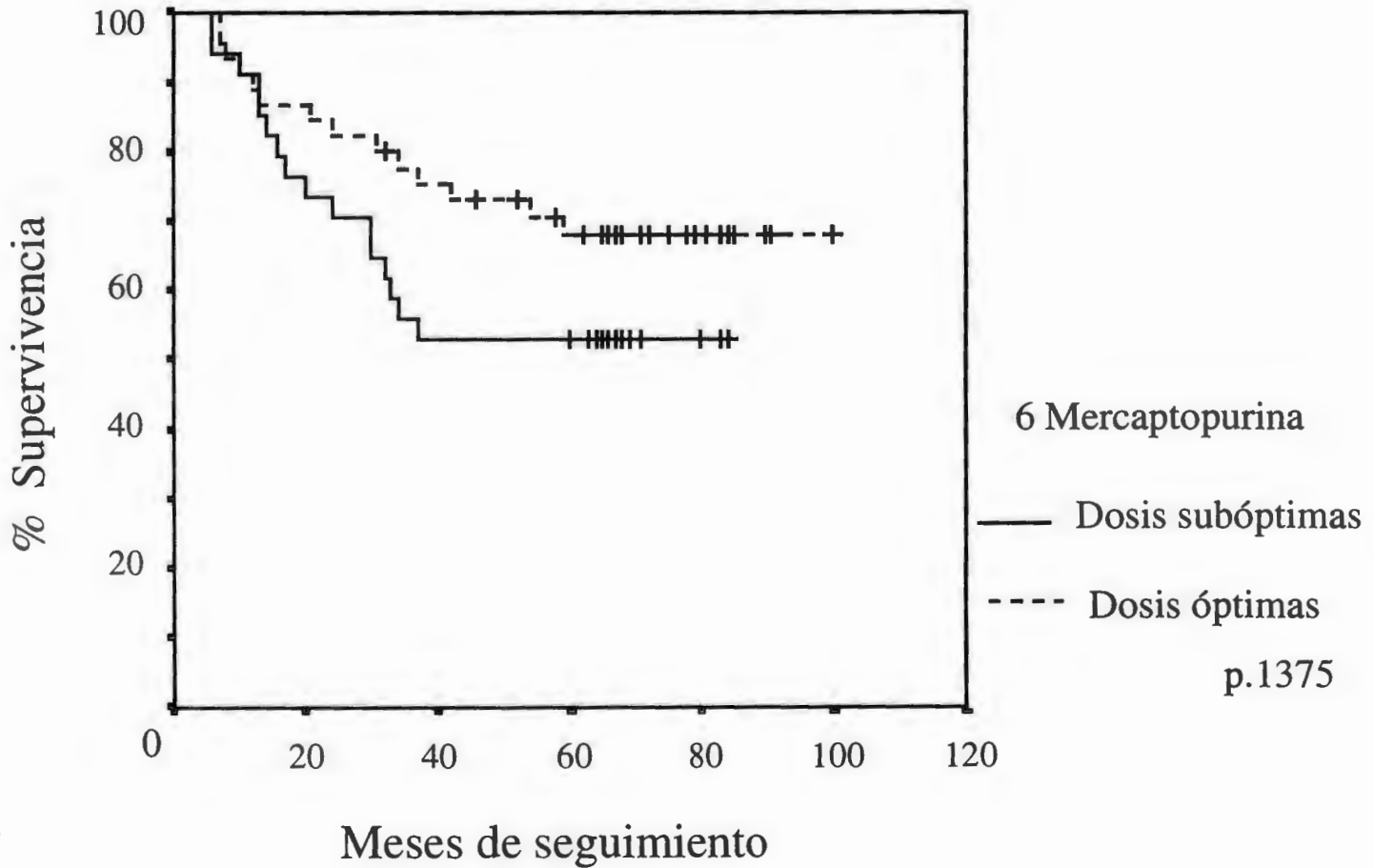
Gráfica 18 Supervivencia libre de enfermedad



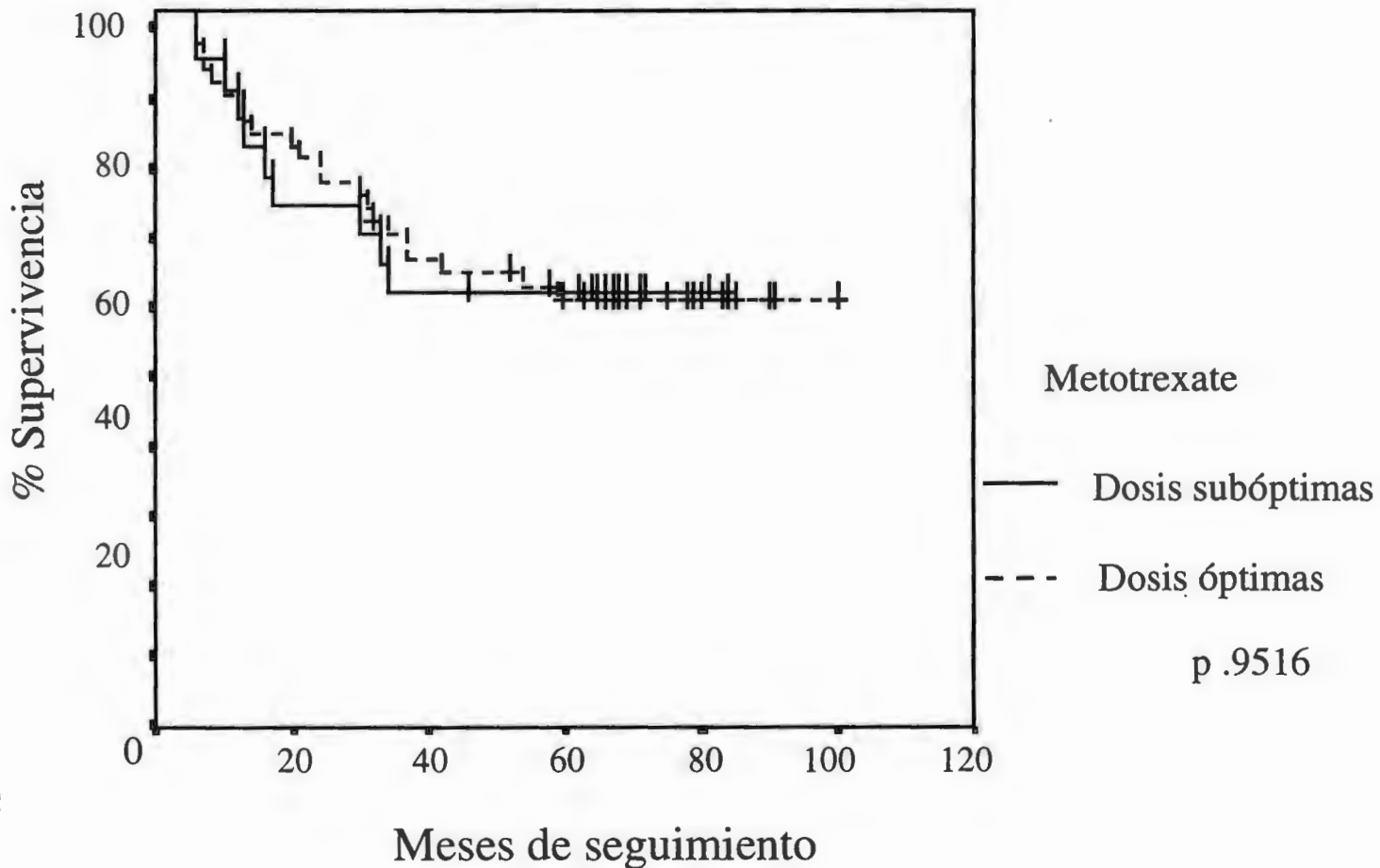
Gráfica 19 Supervivencia libre de enfermedad



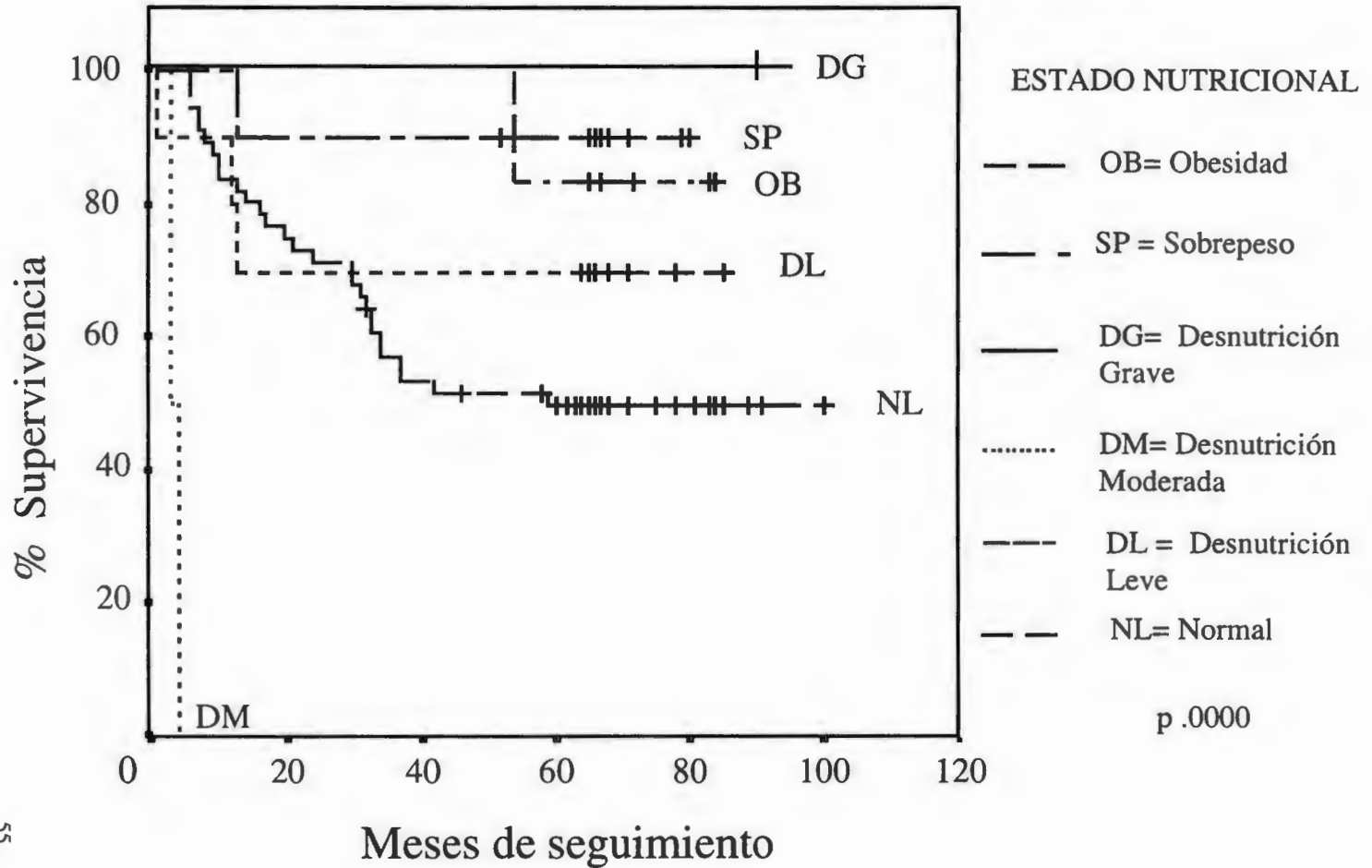
Gráfica 20 Supervivencia libre enfermedad



Gráfica 21 Supervivencia libre de enfermedad



Gráfica 22 Supervivencia libre enfermedad



DISCUSION

En estudios previos realizados en países en vías de desarrollo se ha establecido a la desnutrición como un factor de mal pronóstico en niños con LAL, lo que se ha atribuido a alteraciones en la función inmune, hematopoyética, menor tolerancia a citotóxicos por supresión medular, y alteración en la farmacocinética de los medicamentos. (1, 9, 10, 11, 46).

De los índices antropométricos se ha considerado el p/t como el indicador más confiable de desnutrición clínica (20), y cuando se utiliza en asociación con la t/e, nos permite diferenciar los estados agudos de los crónicos (detención en el crecimiento) (41, 43), además de que es fácil de realizar. Por estos motivos utilizamos dicho indicador para la evaluación del estado nutricional, sin embargo debido a que en estudios realizados por otros autores se utilizó el peso para la edad, decidimos evaluar también dicho índice para poder establecer comparaciones.

En un estudio realizado por la OMS, para conocer la magnitud de la desnutrición en el ámbito mundial en niños menores de 5 años en países en vías de desarrollo, se registraron las tasas mas bajas de desnutrición aguda y crónica en Latinoamérica y los países de Asia fueron los más afectados ya que tienen una prevalencia alta/muy alta de ambas condiciones. En México se observó desnutrición aguda (p/t) en el 5.5%, desnutrición crónica (t/e) en el 27% y peso bajo (p/e) en el 16.3%. (41) Estos resultados son comparables a los encontrados en los pacientes del presente estudio con desnutrición p/t 3.88%, t/e 20% y p/e 14.65%, y si incluimos sólo a los menores de 5 años los resultados son similares a los arriba mencionados con desnutrición p/t 5.76%, t/e de 19.23% y p/e 15%. Cuando comparamos la tasa de desnutrición en nuestros pacientes con leucemia aguda con la tasa de desnutrición en la población sana observamos que son similares, lo cual es congruente con publicaciones previas en el sentido de que la LAL es un factor de bajo riesgo en cuanto al desarrollo de desnutrición (3, 17). En otros estudios como el realizado por Uderzo y colaboradores (26) tampoco se encontró diferencia en la frecuencia de desnutrición entre pacientes con leucemia aguda y niños sin enfermedad maligna, y también predominó la desnutrición leve, esta similitud con la población normal se ha atribuido a la rapidez con que se desarrolla la leucemia. En nuestro estudio de los 16 pacientes desnutridos para p/t, la desnutrición se presentó como un fenómeno agudo en 13 pacientes, y sólo en 3 como crónico agudizada.

De acuerdo a la NOM presentaron desnutrición p/t 16 pacientes (15%) predominando la desnutrición leve en el 75% de los casos, Se observó desnutrición moderada y grave en el 12.5% cada una.

En México Lobato Mendizábal y colaboradores (9,11) reportaron una incidencia de desnutrición de acuerdo a p/e en el 37% de sus pacientes (52% en el hospital Civil y 20% en la práctica privada), esto es comparable con el 42% encontrado por nosotros que atendemos a una población similar a la del Hospital Civil, sin embargo los resultados son muy diferentes cuando analizamos por gravedad, ya que ellos encontraron desnutrición grave en el 50% de los desnutridos, y leve en el 31% y en nuestro estudio predominó la desnutrición leve en el 65% de los casos y fue grave solo en 4% de los desnutridos. En el estudio de Lobato aunque

el 62% de los pacientes desnutridos mejoró su estado nutricional ninguno recuperó un peso normal, el 31% permaneció con el mismo grado de desnutrición y en el 6% aumentó el grado de desnutrición. En nuestro estudio para p/e el 53% de los pacientes permanecieron con el mismo grado de desnutrición, el 8% aumentaron el grado de desnutrición, el 10% mejoró su estado nutricional y el 29% se recuperó a un peso normal. Esta pobre recuperación la podemos explicar porque el índice antropométrico p/e evalúa tanto la desnutrición aguda como la crónica, y probablemente muchos de estos pacientes tenían desnutrición crónica que condicionó una talla baja con detención en el crecimiento, y aunque al final del estudio su peso era armónico para su talla no lo era para su edad, e incluso dos de estos pacientes cursaron con sobrepeso de acuerdo al p/t.

El 81% de los desnutridos de acuerdo al p/t se recuperaron a un peso normal, el 19% restante corresponde a 3 pacientes que no fueron evaluables ya que fallecieron en forma temprana, dos durante el tratamiento de inducción a la remisión y uno a los 21 días de la remisión.

De los pacientes sin desnutrición al diagnóstico de acuerdo al índice p/e desarrollaron desnutrición el 6% en el estudio de Lobato Mendizábal y colaboradores y en el nuestro el 9% para p/e y el 4.5% para p/t. La desnutrición que se desarrolló de acuerdo a p/t fue leve en todos los casos, con excepción de uno en el que fue moderada.

No se observó que el tratamiento por 30 meses con citotóxicos haya condicionado alteraciones en el crecimiento o en el estado nutricional, ya que la puntuación Z promedio de t/e fue similar al inicio y final del tratamiento y el porcentaje de pacientes con talla baja no se modificó durante la evolución (20%). En cuanto al peso observamos un incremento constante de la puntuación Z, y de hecho, al final del tratamiento solo un paciente presentó desnutrición leve (2%), mientras que el porcentaje de sobrepeso y obesidad incrementó del 18% al momento del diagnóstico al 47% al CEQT (p.0000001)

En el caso de la albúmina, el valor promedio y la frecuencia de hipoalbuminemia entre desnutridos y bien nutridos fue similar. La frecuencia de hipoalbuminemia fue elevada presentándose en el 56% de los pacientes, no importando el estado nutricional de acuerdo a los índices antropométricos. Diversos autores (20, 36) han considerado a la albúmina, prealbúmina, transferrina y proteína fijadora del retinol como indicadores de mayor sensibilidad para identificación de desnutrición, que se encuentran alterados incluso cuando los índices antropométricos son normales; por tratarse de un estudio retrospectivo, solo se contó con la medición de albúmina y no de las otras proteínas que se refiere son más sensibles, tampoco fue posible contar con una segunda medición de la albúmina para determinar si se presentaba normalización de ésta y en cuánto tiempo ocurría.

Los resultados del presente estudio no apoyan a la desnutrición p/t para la OMS y NOM, como un factor condicionante de un mal pronóstico en ninguna de las variables analizadas: muerte en inducción, falla terapéutica, posibilidad de alcanzar remisión completa, recaída, y muerte en remisión. Tampoco se observó diferencia entre desnutridos y bien nutridos para p/t ni para p/e (OMS y NOM) en las siguientes variables: dosis subóptimas de MTX o 6MP, prolongación del intervalo libre de quimioterapia entre los diferentes ciclos de

quimioterapia, SLEv y SLEnf. Esto contrasta con estudios previos que mostraron diferencias con respecto a supervivencia a 5 años, recaídas y dosis de quimioterapia tolerada. (1, 8, 9, 10, 11, 13)

La SLEv a un seguimiento a 5 años fue de 43.75% para desnutridos y de 48.31% para los bien nutridos, (p .7364), y ésta disminuye a 25% cuando se utiliza la clasificación de la OMS para desnutrición, sin embargo la diferencia no es significativa (p .6194)

En la distribución de los desnutridos por grupos de riesgo no hubo diferencia cuando se utilizó la clasificación de la NOM, pero si para la de la OMS, ya que todos los pacientes con desnutrición eran de RA, con una p de .0258,

No se observó diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de pacientes desnutridos y bien nutridos que recibieron dosis subóptimas de quimioterapia, ni en los intervalos libre de quimioterapia hasta la recuperación hematológica. El 33% de los desnutridos recibieron dosis subóptimas de 6 MP contra el 37.87% de los bien nutridos (p 1.000) de acuerdo a la clasificación de la NOM y para la clasificación de la OMS el único paciente que recibió tratamiento de mantenimiento toleró dosis óptimas de quimioterapia durante la etapa de mantenimiento las cuales fueron de 74 mgm2sc para 6MP y de 24 mgm2sc para MTX. Estos resultados contrastan con los reportados por Lobato Mendizábal y colaboradores quienes encontraron que el 68% de los desnutridos recibieron dosis subóptimas y sólo el 11% de los bien nutridos (p < .005).

Debido a que el número de desnutridos que recibieron tratamiento de mantenimiento es pequeño (un paciente para la clasificación de la OMS y nueve para la de la NOM) decidimos estudiar a los 80 pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento, independientemente de su estado nutricional, para evaluar el efecto de las dosis subóptimas de MTX y 6MP y la prolongación de los intervalos libres de quimioterapia en la tasa de recaídas, muerte en remisión y SLEnf, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en las variables analizadas. En un estudio realizado por Lobato Mendizábal y colaboradores en un grupo de pacientes con LAL de RH se informó una supervivencia a 5 años de seguimiento de 7% para los pacientes que recibieron dosis subóptimas y de 65% para los que recibieron dosis óptimas (p.001), en nuestro estudio, que incluye en el análisis pacientes de RH y RA la SLEnf fue de 53% para los que recibieron dosis subóptimas y de 67% para los que recibieron dosis óptimas (p .189)

Cuando se compararon las curvas de Kaplan Meier para SLEv y SLEnf para desnutridos y bien nutridos de acuerdo a la clasificación p/t de la OMS se observó una supervivencia menor para el grupo de los desnutridos, (25% versus 49% para SLEv y 33% versus 60% para SLEnf), esta diferencia no fue estadísticamente significativa, pero si con tendencia a la significancia estadística, (p .0915 y de .0621 respectivamente), la cual se pierde cuando la comparación se realiza en los pacientes desnutridos para la clasificación de la NOM, esto puede ser debido a que en la clasificación de la OMS sólo se incluyen a los pacientes con mayor grado de desnutrición y una desnutrición moderada-grave sí podría influir en la evolución, pero pudo no haber tenido significancia estadística debido a que la muestra es pequeña, por lo que se requieren estudios multicéntricos que incluyan mayor

número de pacientes para poder determinar si la desnutrición moderada-grave desempeña un papel importante como indicador de valor pronóstico en niños con LAL, o si estos resultados pueden estar influenciados por otros factores pronósticos ya que los 4 pacientes estaban clasificados como de RA, por lo que la recidiva temprana se puede explicar fundamentalmente por la presencia de los otros factores de riesgo de primera magnitud registrados en la valoración inicial, en favor de esta aseveración se encuentra el hecho de que un paciente que presentó recidiva temprana a SNC recibió tratamiento específico y pudo continuar con tratamiento de mantenimiento a largo plazo encontrándose actualmente en CEQT de 38 meses.

La SLEv fue de 57 % para los pacientes de RH y de 32% para los de RA, global 45.7% lo cual es menor al 75% reportado en países desarrollados. Se ha referido que la desnutrición, un soporte médico inadecuado por falta de recursos, factores socioculturales, y falta de apego a las indicaciones médicas pueden contribuir a esta diferencia. En nuestro estudio no encontramos que el estado nutricional sea un factor determinante en la supervivencia. Viana y colaboradores (1) reportaron que en países en vías de desarrollo existe mayor incidencia de otros factores que pueden influir en el pronóstico, tal como podemos observar en lo siguiente: El 24.48% de los pacientes diagnosticados abandonaron tratamiento, lo que es mayor que el 1-2% reportado en países desarrollados, y el 5.7% reportado por Viana, estos pacientes fueron excluidos en nuestro estudio, y si bien no afectan los resultados finales, nos dan una idea de las condiciones socioculturales y económicas en nuestro país. La muerte en remisión ocurrió en el 6% de los pacientes que es similar al 5.8% reportado por Viana, y mayor al 2% que se observa en países desarrollados, se clasificaron como de RA el 45.7% de los pacientes, lo que es mayor que el 30-40% reportado en países desarrollados (47). Estos hallazgos nos sugieren una influencia de factores económicos y culturales en el pronóstico de estos pacientes.

Debido a que no existen estudios sobre la desnutrición como indicador de factor pronóstico en países desarrollados, Reilly y colaboradores (13) realizaron un estudio en el Reino Unido para determinar en forma retrospectiva si la desnutrición p/t (que definió como una $Z < -1.5$), se relacionaba con el pronóstico (presencia de recaídas), la probabilidad de no presentar recaída a 5 años fue de 80% para los que tenían puntuación $Z > -1.5$ y de 50% para los que tenían puntuación $Z < -1.5$ ($p.012$). Debido a que el estudio se realizó en un solo centro y el número de pacientes era pequeño, ($N=70$), realizaron un estudio con mayor número de pacientes para confirmar o rechazar esta hipótesis (46). Se estudiaron en forma retrospectiva 1,025 niños diagnosticados con LAL entre 1985-1991 en el Reino Unido, y analizaron de acuerdo al índice de masa corporal (Kg/m^2) y sus desviaciones estándar, la presencia o ausencia de recaídas. En este estudio no encontraron ninguna influencia significativa del índice de masa corporal para la evolución, y no apoyaron los hallazgos del estudio inicial, sin embargo no descartan que una desnutrición de mayor gravedad como la que se observa en países en vías de desarrollo pueda tener implicaciones adversas. Dentro de las desventajas de este estudio es que el punto de corte de una puntuación $Z < -1.5$ no es un valor universalmente aceptado e incluye pacientes sin desnutrición.

Aunque el objetivo principal de este estudio no fue examinar la significancia que tienen como indicador pronóstico otros factores ya conocidos, fue necesario estudiar éstos porque cualquier relación aparente entre el estado nutricional y el pronóstico puede ser debida a una asociación con uno o más de los otros indicadores pronósticos ya establecidos. Fueron significativos para SLEv en el análisis univariado la edad <1 año o >10 años, la presencia de infiltración extramedular, el inmunofenotipo B o T y una clasificación como de RA, ésta última perdió su significancia en el análisis multivariado. Para SLEnf en el análisis univariado sólo fue significativa la edad, y en el multivariado la infiltración extramedular.

CONCLUSIONES

1. La frecuencia de desnutrición en niños con LAL es similar a la reportada en población sana.
2. La desnutrición leve es el grado mas frecuentemente observado.
3. No se observó que el tratamiento citotóxico haya condicionado alteraciones en el crecimiento o el estado nutricional, por el contrario, los pacientes se recuperaron a un peso normal e incluso desarrollaron obesidad y sobrepeso.
4. En el presente estudio no se demostró que la desnutrición ejerza ningún efecto adverso en la evolución de niños con LAL.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Viana Borato, Mitiko Murao, Gilberto Ramos, et al. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Child* 1994; 71:304-310.
2. Advani S.H., Iyer R.S., Gopal R., et al. Four -Agent Induction/consolidation therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: An Indian experience. *Am J Hematol* 1992; 39:242-248
3. Rickard K.A., Grosfeld J.L., Coates T.D., et al. Advances in nutrition care of children with neoplastic diseases: A review of treatment, research, and application. *J Am Diet Assoc* 1986;86:1666-1676
4. Donaldson, S.S., Wesley M.N., DeWys W.D., et al. A study of the nutritional status of pediatric cancer patients *Am J Dis Child* 1981; 135:1107-12
5. Rickard K.A., Detamore, C.M., Coates, T.D., et al. Effect of nutrition staging on treatment delays and outcome in stage IV neuroblastoma. *Cancer* 1983; 52:587
6. Balducci L., Hardy C. Cancer and malnutrition - a critical interaction. *Am J hematology* 1985; 18:91-103
7. Van Eys J. The pathophysiology of undernutrition in the child with cancer. *Cancer* 1986; 58:1874-80
8. DeWys, W.D., Begg, C., Lavin, P.T., et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980; 60: 491-497
9. Marin L. A., Lobato-Mendizábal E., Ruiz Argüelles G.J., La desnutrición es un factor pronóstico adverso en la respuesta al tratamiento y supervivencia de pacientes con leucemia aguda linfoblástica . *Gaceta médica de México* 1991; 127:125-31
10. Lobato-Mendizábal E., Ruiz Argüelles G.J., leucemia y desnutrición II. La magnitud de la quimioterapia de mantenimiento como factor pronóstico de la supervivencia de pacientes con leucemia aguda linfoblástica de riesgo habitual. *Rev Invest Clin (Mex)* 1990; 42:81-87
11. Lobato-Mendizábal E., Ruiz Argüelles G.J., III Efecto del tratamiento citotóxico sobre el estado nutricional y su repercusión en la respuesta terapéutica de pacientes con leucemia aguda linfoblástica de riesgo estándar. *Sangre*. 1990; 35:189-195
12. Choundhry V. P., Desai N., Supportive therapy in management of leukemia. *Indian J Pediatr* 1993; 60:211-225

13. Reilly J.J., Odame I., McColl J.H., et al. Does Weight for height has prognostic significance in children with acute lymphoblastic leukemia? *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 16:225-30
14. Chandra RK Interaction of nutrition, infection and immune response: Immunocompetence in nutritional deficiency, methodological considerations and intervention strategies. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68:137
15. Chen L.C., Chowdhury A., Huffman D.L., Anthropometrics assessment of energy protein malnutrition and subsequent risk or mortality among preschool aged children. *Am J Clin Nutr.* 1980; 33: 1836
16. Viteri F.D., Scheneider R.R. Gastrointestinal alterations in protein calorie malnutrition. *Med Clin North Am* 1974; 58: 1487
17. Rickard K.A., Grosfeld J.L., Kirksey A., et al. Reversal of protein-energy malnutrition in children with advanced neoplastic disease. *Ann Surg* 1979; 190:771
18. Donaldson S..S., Lenon R.A. Alterations of nutritional status. Impact of chemotherapy and radiation therapy. *Cancer* 1979; 43:2036-2052
19. Van Eys J. Malnutrition in children with cancer, incidence and consequence, *Cancer*, 1979; 42: 2030-2035
20. Corera S.M., Ariceta I. G., Navajas G.A., et al. Estudio nutricional en niños oncológicos. *Ann Esp, Pediatr.*, 1992; 36: 277-280
21. Koskelo ED, Saarinen UM, Siimes M.A. Low levels of serum transport proteins indicate catabolic protein status during induction therapy for acute lymphoblastic leukemia, *Pediatr Hematol Oncol*, 1991;8:53-9
22. Fletcher JP., Little JM. Guest PK. A comparison of serum transferrin and serum prealbumin as nutritional parameters *JPEN H Parenter Enteral Nutr* 1987;11:144-7
23. Kibirige, MS., Morris PH., Stevens RF., Indicators of malnutrition in leukemic children. *Arch dis Child* 1987;62: 845-846
24. Donaldson S.S., Effects of therapy on nutritional status of the pediatric cancer. *Cancer Res*, 1982; (suppl) 42:729-736
25. Mejia-Arangure JM, Fajardo G. A., Bernaldez R. R et al. Nutritional state alterations in children with acute lymphoblastic leukemia during induction and consolidation of chemoterapy. *Archives of medical reserch* 1997;28:273-279

26. Uderzo C., Rovelli A., Bonomi M., et al. Nutritional status in untreated children with acute leukemia as compared with Children without malignancy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and nutrition* 1996;23:34-37
27. McChirter D.R., Smith H., Mc Whirter K.M. Social class as a prognostic variable in acute lymphoblastic leukaemia. *Med J aust* 1983, ii:319-321
28. Oakhill A. Mann Jr. Poor prognosis of acute lymphoblastic leukemia in Asian children living in the United Kingdom. *BMJ* 1983; 286:839-41
29. Szklo M, Gordis L, Tonascia J, Kaplan E. The changing survivorship of white and black children with leukemia. *Cancer* 1978; 42: 59-66
30. Pendergrass TW, Hoover R, Godwin JD. Prognosis of black children with acute lymphocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1975; 1:143-148
31. Reilly JJ, Workman P. Is body composition an important variable in the pharmacokinetics of anticancer drugs? *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 34: 3-13
32. Snodgrass W, Smith S, Truewortly R, Vats T. Klupovich P, Kisker S. Pediatric Clinical pharmacology of 6 mercaptopurine lack of compliance as a factor in leukemia relapse (abstract) proceedings of the American society of Clinical Oncology 1984; 3: 204
33. Waterlow J.C., Classification and definition of protein calorie Malnutrition. *BMJ* 1972; 2: 566-569
34. Carter P., Carr D., Van Eys J., Coody D., Nutritional parameters in children with cancer. *J Amd Diet Assoc*, 1983; 82: 616-21
35. Dixon, JK: Validity and utility of anthropometrics measurements: a survey of cancer outpatients. *J IS Diet Assoc*, 1985; 85: 439-444
36. Yu L.C., Kuvibidila S., Ducos R., Warriar R.P., Nutritional status of children with leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1994; 22:73-77
37. Pinto J., Raiczuk G.G., Ping Huang Y., Rivlin, R.S. New approaches to the possible prevention of side effects of chemotherapy by nutrition, *Cancer*. 1986; 58:1911-1914
38. Rickard K.A., Grosfeld J.L., Coates T.D., et al. The value of nutrition support in children with cancer. *Cancer* 1986; 58: 1904-1910
39. Bennett, Catovsky D., Daniel M.T., et al Proposals for the classification of the acute leukemia. *FAB Cooperative group. British Journal of hematology* 1976; 33:451-458

40. Bennett, Cato sky D., Daniel M.T., et al. The morphological classification of acute lymphoblastic leukemia: Concordance among observers and clinical correlations British Journal of hematology 1981; 47:553-561
41. M.de Onis, C. Monteiro, J. Akre, G Clugston. The worldwide magnitude of protein-energy malnutrition: an overview from the WHO Global Database on Child Growth. Bulletin of the World Health Organization 1993; 71(6): 703-712
42. V. V. Hamill MD., T. A. Drizd MSPH, C. L. Johnson MSPH, et al. Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. The American Journal of Clinical Nutrition 1979; 32: 607-629
43. Keller, W. and fillmore, C.M. Prevalence of protein-energy malnutrition. World Health Statistic Quarterly, 1983; 36: 129-167
44. Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana para el control de la Nutrición, Crecimiento y Desarrollo del Niño y del adolescente; 1994
45. Romero F., Paredes A.R., Definición de riesgos en leucemia aguda, de acuerdo a la clasificación. capítulo 4 Actualización en leucemias G.J. Ruiz -Argüelles la edición 1996. Editorial panamericana. pags 41-49.
46. J Weir, M.S.C, J Reilly Ph D. J.H. Mc Cull MS and BES Gibson F.R.C.P. No evidence for an effect of nutritional status at diagnosis on prognosis in children with acute Lymphoblastic Leukemia. J Pediatric Hematol Oncol 1998; 20 (6): 534-538.
47. Ching-Hon Pui. Acute Lymphoblastic Leukemia, Pediatric Clinics of North America. 1997; 44 (4): 831-845


 CENTRO DE INFORMACIÓN
 Y DOCUMENTACIÓN