UNIVERSIDAD PERUANA DE CIENCIAS APLICADAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

“Asociación entre la desnutrición y la sobrevida libre de evento a 5 años en niños y adolescentes entre 0 y 14 años con Leucemia Linfática Aguda, diagnosticados entre el año 2005 y 2010 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima - Perú”

Tesis

Para optar por el título profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

AUTORES:

Martínez Novack, María Claudia

Ortiz Ortiz, María Teresa Beatriz

Castañeda Carbajal, Bruno Enrique

ASESORES:

Alvarado Cutipa-Flores, German F.

García León, Juan Luis

Lima, Perú

2017

A nuestros padres y maestros, por su apoyo en este largo camino

Agradecimientos

Agradecemos a nuestros profesores del curso de Tesis de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC) y al Dr. Carlos Vigil por sus sugerencias en la primera versión del protocolo.

Tabla de Contenido

Introducción.....	7
Objetivos.....	9
Objetivo principal :.....	9
Objetivos específicos:.....	9
Metodología.....	10
Tipo de estudio	10
Lugar de estudio	10
Selección de participantes	10
Tamaño de muestra.....	12
Variables	12
Procedimiento de recolección de datos	12
Plan de análisis de datos	13
Ética.....	13
Resultados.....	14
Características de la población	14
Análisis bivariado y de múltiples variables	16
Discusión	18
Referencias bibliográficas	21
Anexos.....	25

Resumen

Objetivo: Determinar la asociación entre la supervivencia global y el estado nutricional al diagnóstico de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). **Materiales y Métodos:** Se incluyeron 722 niños entre 0 y 14 años diagnosticados de LLA en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Perú entre 2005 y 2010. El desenlace fue la supervivencia global. Las covariables medidas fueron edad, sexo, tipo de leucemia, grado de riesgo, blastos en médula ósea y sangre periférica, y estado nutricional al diagnóstico. Se realizó un análisis de regresión de Cox de donde se derivaron Hazard Ratio (HR) con IC 95% **Resultados:** El 56,7% de los pacientes fueron varones, el 7,1% presentó desnutrición. El 25,9% de la población estudiada falleció. Los pacientes desnutridos tuvieron 1,8 veces más hazard de mortalidad ($p=0,02$), en comparación con los pacientes que no se encontraban en desnutrición, ajustado con el resto de variables del modelo. **Discusión:** Se concluye que existe asociación entre el estado nutricional (desnutrición) al diagnóstico y la mortalidad en LLA. Se necesitan más estudios, especialmente en países en vías de desarrollo.

Palabras clave: Leucemia Linfoblástica Aguda, estado nutricional, niños, supervivencia, países en vías de desarrollo

“Association between malnutrition and 5-year event free survival in children and adolescents between 0 and 14 years with Acute Lymphatic Leukemia diagnosed between 2005 and 2010 at Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima, Perú”

Abstract

Objective: To determine the association between overall survival and nutritional status at diagnosis of patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). **Materials and Methods:** We included 722 children between 0 and 14 years diagnosed with ALL at Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) from Peru between 2005 and 2010. The outcome was overall survival. The covariate measured were age, sex, type of leukemia, risk stratification, blasts in bone marrow and peripheral blood, and nutritional status at diagnosis. A Cox regression analysis was performed from where the Hazard Ratio (HR) was derived with 95% CI. **Results:** 56.7% of the patients were male, 7.1% presented malnutrition and 25.9% died. Malnourished patients had a 1.8-fold higher hazard of mortality ($p = 0.02$), compared with patients who were not malnourished, adjusted with the rest of the model variables. **Discussion:** We conclude that there is an association between nutritional status (malnutrition) at diagnosis and mortality in ALL. More studies are needed especially in developing countries.

Key words: Acute Lymphoblastic Leukemia, nutritional status, children, survival, developing countries

Introducción

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en niños menores de 14 años a nivel mundial (1); sólo en Estados Unidos representa el 26% de todos los casos de cáncer pediátrico (2). En el Perú, también representa el cáncer más prevalente entre niños de la misma edad, abarcando el 42.2% de los casos notificados entre los años 2006 y 2011 (3).

En el registro de cáncer de Lima Metropolitana (2004-2005), se reporta que el cáncer pediátrico (menores de 14 años) tiene una tasa de incidencia de 153,5 casos por 1'000 000 de habitantes (4). El 36,7% corresponden a leucemias, sin discriminar entre agudas y crónicas (4). Sin embargo, sabemos que la mayor parte de las leucemias en niños son agudas (2, 5). Esto representaría una incidencia de 56,1 casos por 1'000 000 niños de 0 a 14 años en nuestro país, lo cual sería mayor en comparación a EEUU, quienes mantienen una tasa de incidencia de 41,7 casos por 1'000 000 niños (1, 4). En cuanto a la mortalidad en el Perú, aproximadamente 122 pacientes con LLA mueren por año, de los cuales un 56,1% son varones (4). El pico de incidencia de mortalidad se presenta entre los 10 y 14 años (36,9% de fallecidos) (4).

Los factores asociados a la mortalidad de estos pacientes son el grado de riesgo oncológico de la misma enfermedad, la progresión de enfermedad, los efectos adversos propios de la quimioterapia, infiltración al sistema nervioso central y el uso de corticoides. Estos últimos pueden inducir a diabetes inducida, y es conocido que la hiperglicemia genera mayor riesgo de complicaciones principalmente de tipo infeccioso durante la etapa de inducción, lo que a su vez, incrementaría el riesgo de mortalidad (6). Además, se asocian a una ganancia de peso, y muchas veces esto es considerado para medir la efectividad de esta terapia. Por otro lado, se ha observado que la pérdida de peso durante la etapa de inducción, se asocia frecuentemente a infecciones y pancreatitis, los que a su vez modifican el pronóstico de estos pacientes (6).

El estado nutricional podría afectar la tolerancia y respuesta a la quimioterapia (7, 8) o generar mayor susceptibilidad a padecer comorbilidades. Tanto la desnutrición como la obesidad son problemas crónicos de salud pública. En países en vías de desarrollo, la

desnutrición puede llegar a afectar hasta a un 50% de los niños con cáncer (9), y en países desarrollados, este problema nutricional se vería asociado principalmente a una etapa avanzada de la enfermedad (9, 10). Entre el 2012 y 2013 en el Perú, la tasa global de desnutrición en niños menores de 5 años fue de 17.5%, evidenciándose mayor tasa de prevalencia en la Sierra con 28.7% y en la Selva 24.1% (11).

En cuanto a la obesidad, es importante considerar que éste ya no es un estado nutricional exclusivo de la población de países desarrollados y altamente industrializados. Existen reportes que afirman su incremento a nivel mundial (12, 13, 14). Se relacionó que, además de un aumento de comorbilidades cardiovasculares, podría alterarse el metabolismo de los fármacos quimioterápicos. Sin embargo, Butturini *et al.* analizaron el efecto de la obesidad en la toxicidad temprana mediante las muertes registradas durante la terapia de inducción, muertes por toxicidad, tiempo hasta lograr la remisión y tiempo de hospitalización, no encontrando relación alguna.

Por todo esto, se han venido realizando estudios, principalmente en México, Estados Unidos y Europa, en los cuales se analiza el estado nutricional, principalmente la obesidad, como factor pronóstico en la supervivencia global de LLA (5, 14, 15). A nivel de Latinoamérica, se han reportado dos estudios, uno desarrollado en Brasil con 43 niños menores de 15 años en el Hospital de Base de São José do Rio Preto-SP, en donde se encontró una alta prevalencia de desnutrición al diagnóstico de LLA en niños (47,3%). Sin embargo, no hallaron una relación estadísticamente significativa entre la desnutrición y la mortalidad (16). Asimismo, se ha desarrollado un estudio en Paraguay con 472 pacientes, en el cual encontraron una mortalidad elevada (41,7%) asociado al alto riesgo oncológico de la enfermedad, desnutrición, falta escolaridad en los padres y recuento elevado de leucocitos (17).

Objetivos

Objetivo principal:

Este estudio pretende determinar la asociación entre el estado nutricional en el momento del diagnóstico de LLA y la supervivencia global.

Objetivos específicos:

1. Determinar la mortalidad en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
2. Determinar los factores asociados a mortalidad en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda
3. Determinar si existe asociación entre criterios laboratoriales y mortalidad en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda

Metodología

Tipo de estudio

El presente estudio es de tipo cohorte retrospectiva, para el cual se analizaron datos obtenidos de historias clínicas de pacientes pediátricos, entre 0 y 14 años, diagnosticados y tratados por LLA entre el año 2005 y 2010 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Lugar de estudio

Se realizó en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), el cual es centro de referencia para control y tratamiento de cáncer a nivel nacional. Los pacientes que ingresan a dicha institución, ingresan con un diagnóstico generalmente planteado en establecimientos de salud de menor complejidad distribuidos a nivel nacional. El protocolo de tratamiento utilizado es el de Berlín-Frankfurt-Munster modificado. A diferencia de otros sistemas, en el Perú los protocolos varían según el grado de riesgo, es así que en pacientes pediátricos con LLA de bajo/intermedio riesgo siguen el Protocolo 9608 y los que presentan alto riesgo siguen el Protocolo 9609.

Selección de participantes

Se incluyeron a niños y adolescentes entre 0 y 14 años de edad diagnosticados de LLA primaria en el INEN entre los años 2005 y 2010. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de LLA con presencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo (t12,21; t9,22 (cromosoma Philadelphia); t11,19; t1,19; hiperplodias: 4, 6, 10, 14, 17, 18, 21 y X) (18), pacientes con presencia de blastos en líquido cefalorraquídeo al diagnóstico;

pacientes con tratamiento previo con quimioterapia, radioterapia o trasplante de médula ósea; pacientes que no iniciaron tratamiento con quimioterapia; pacientes que hayan o estén presentando otro tipo de cáncer; pacientes con LLA congénita; pacientes con historias clínicas incompletas; y pacientes cuyas historias clínicas no se encontraron disponibles (ver Figura 1). Es importante mencionar que dentro de los factores genéticos de alto riesgo, no se considera a los pacientes con Síndrome de Down, ya que no se describe mayor riesgo en LLA por triploidias (18)

Figura 1. Flujograma de participantes

* Traslocaciones (t12,21; t9,22; t11,19; t1,19), hiperploidias (4,6,10, 14, 17, 18, 21 y X)

HC: historias clínicas

LCR: Líquido cefalorraquídeo

QT: quimioterapia

LLA: Leucemia linfoblástica aguda

Tamaño de muestra

Se calculó un tamaño de muestra utilizando el módulo de supervivencia del programa Epidat v. 4.0. Considerando un nivel de confianza de 95%, una razón de tamaños muestrales de 0,13 y una potencia de 99%. Se categorizó en dos grupos, el primero los pacientes eutróficos con LLA, los cuales presentaron una supervivencia de 59%; y el segundo a los pacientes desnutridos con LLA, quienes presentaron un 26% de supervivencia (15), obteniéndose una muestra total de 365 pacientes. Luego de corregir por un estimado de 15% de pérdidas, se obtuvo una muestra mínima de 430 pacientes.

Variables

El desenlace central del estudio es la supervivencia global, la cual se define como el tiempo transcurrido desde que se realiza el diagnóstico de la enfermedad hasta que se presenta el deceso del paciente, o hasta la fecha de última observación (5).

Entre las variables independientes se consideran características clínicas y laboratoriales de los pacientes, tales como: sexo, edad, procedencia, peso, talla, índice de masa corporal (IMC; kg/m²), tipo de leucemia (linfocitos B, linfocitos T, bifenotípica e indiferenciada), grado de riesgo (alto, intermedio/bajo) (18), uso de corticoides previo a quimioterapia, hemoglobina (g/dL), blastos (%) en médula ósea y sangre periférica al diagnóstico. Respecto al estado nutricional, para categorizar a los pacientes se utilizaron las tablas de la OMS, según el software OMS AnthroPlus v3.2.2. Se agrupó a los pacientes en desnutridos y no desnutridos, considerándose dentro del grupo de desnutridos pacientes con IMC por debajo del Z score -2.

Procedimiento de recolección de datos

La recolección de datos se realizó a partir de la información de historias clínicas de los pacientes mediante un formato diseñado para tal fin. Los registros de los pacientes fallecidos se corroboraron con el certificado de defunción incluido dentro de la historia clínica o un registro en la evolución médica de la misma. En el caso de los pacientes que

abandonaron el tratamiento o el seguimiento de la evolución de su enfermedad, se consideró que estaban vivos hasta la fecha de última observación registrada. Luego de la recolección en físico, se procedió a registrar la información de cada historia clínica en el programa Excel 2010 para su posterior análisis estadístico en el programa STATA 12.0.

Plan de análisis de datos

Para el análisis descriptivo, se reportaron las proporciones de cada variable categórica, y las medidas de tendencia central y dispersión de las variables cuantitativas. Para realizar el análisis bivariado, utilizando el log Rank test, se pudo comparar las curvas de supervivencia ($H_0: S_1(t)=S_2(t)$). Las variables que presentaron diferencias significativas fueron seleccionadas para el análisis de múltiples variables, donde se utilizó la Regresión de Cox calculándose HR (*hazard ratio*) crudos y ajustados e Intervalo de Confianza (IC) al 95%. Asimismo, se realizó la verificación del supuesto.

Ética

El presente estudio analizó datos procedentes de historias clínicas previa autorización del Comité de Ética de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC) (código PI227-15), así como del INEN (Carta N° 095-2015-CRP-DI-DICON/INEN). Para el análisis de datos se codificaron los números de historia clínica de cada paciente. La base de datos se guardó en un archivo independiente dentro de la computadora de uno de los autores. El acceso sólo lo obtuvieron los investigadores y asesores. La información obtenida de la base de datos procede de muestras rutinarias en la práctica clínica de leucemia y los análisis de laboratorio fueron realizados por el laboratorio interno de dicha institución.

Resultados

Características de la población

La mediana de edad fue de 5,5 años, con un rango intercuartílico de 3 a 9 años (ver Tabla 1), la mayoría fue de sexo masculino (56,7%). La mayor parte de la población procede de provincias (61,5%). El principal tipo de LLA que afectó a esta población fue de linfocitos B (83,9%). El 51,4% se vio afectado por LLA de bajo/intermedio y el 48,6% como alto riesgo. Respecto al estado nutricional, el 7,1% de la población se encontró en desnutrición. La mediana de observación fue de 63 meses con un rango intercuartílico de 16 a 90 meses. Un 24,2% de los pacientes abandonaron el tratamiento. Finalmente, el 25,9% falleció. La distribución de las variables hemoglobina, blastos en sangre periférica y médula ósea, tratamiento con corticoides, y recaídas se detalla en la tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes

CARACTERÍSTICAS				N	PORCENTAJE (N=744)
Edad (años) (mediana ± IQR)				5,5 (3,0 a 9,0)	
Sexo	Hombre			409	56,7
	Mujer			313	43,3
Procedencia	Lima			278	38,5
	Provincia			444	61,5
Tipo de Leucemia	Linfocitos T			72	10,0
	Linfocitos B			606	83,9
	Bifenotípica			24	3,3
	Indiferenciada			20	2,8
Grado de riesgo	Bajo/Intermedio			371	51,4
	Alto			351	48,6
Hemoglobina (g/dL)*				7,5 (±3,1)	
Blastos (%)*	Médula ósea			81,9 (±17,2)	
	Sangre periférica			60,0 (21,0 a 83,0)	
Tratamiento corticoides	previo	con	Sí	45	6,2
			No	677	93,8
Estado nutricional*	No desnutrido			671	92,9
	Desnutrido			51	7,1
Abandono tratamiento	Sí			175	24,2
	No			547	75,8
Fallecimiento	Sí			187	25,9
	No			535	74,1
Tiempo hasta el fallecimiento (meses)				14,0 (4,0 a 30,0)	
Tiempo de observación (meses)				63,0 (16,0 a 90,0)	

IMC: ÍNDICE DE MASA CORPORAL

* AL DIAGNÓSTICO

Análisis bivariado y de múltiples variables

Se decidió recategorizar a los pacientes en desnutridos/no desnutridos debido a que no se encontró exceso de riesgo en el grupo obesidad y para que se cumpla el supuesto de Cox. En el análisis bivariado, las variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas fueron edad (HR=1,07; $p<0,001$), grado de riesgo alto (HR=2,63; $p<0,001$), blastos en sangre periférica (HR=1,01; $p<0,001$) y desnutrición (HR=1,93; $p=0,005$). No se encontró diferencia estadísticamente significativa con procedencia, ni tipo de leucemia ($p>0,05$) (Tabla 2.)

En el análisis de múltiples variables, no se consideró la edad, ya que al estar incluida como parámetro para clasificar los grados de riesgo se quiso evitar colinealidad. Los factores que presentaron diferencias estadísticamente significativas fueron grado de riesgo y diagnóstico nutricional al diagnóstico (Tabla 2).

Así, se encontró que LLA de alto riesgo tuvo 2,3 veces más hazard de mortalidad que LLA de bajo riesgo ($p<0,001$), ajustado por el resto de variables en el modelo. Los pacientes con desnutrición al momento del diagnóstico de LLA tuvieron 1,8 veces más hazard de mortalidad que los pacientes no desnutridos ($p=0,02$). Los blastos en sangre periférica también presentaron relación estadísticamente significativa con la mortalidad ($p=0,048$) aunque con un HR débil (HR=1,004).

Tabla 2. Análisis bivariado y de múltiples variables de supervivencia global en pacientes pediátricos con LLA

Variable	Bivariado			De múltiples variables		
	Hazard Ratio	IC 95%	<i>p</i>	Hazard Ratio	IC 95%	<i>p</i>
Edad (años)*	1,07	1,03 - 1,11	<0,001			
Sexo						
Masculino	Ref					
Femenino	1,15	0,87 - 1,53	0,328			
Procedencia						
Lima	Ref					
Provincias	1,04	0,78 - 1,39	0,775			
Tipo de leucemia						
Linfocitos T	Ref					
Linfocitos B	1,02	0,61 - 1,70	0,947			
Bifenotípica	1,34	0,57 - 3,13	0,500			
Indiferenciada	2,20	0,97 - 4,99	0,058			
Grado de riesgo						
Bajo/Intermedio	Ref					
Alto	2,63	1,95 - 3,55	<0,001	2,29	1,65 - 3,15	<0,001
Hemoglobina (g/dL)	0,97	0,92 - 1,03	0,313			
Blastos en médula ósea (%)	1,00	0,99 - 1,01	0,867			
Blastos en sangre periférica (%)	1,01	1,00 - 1,01	<0,001	1,004	1,000 - 1,01	0,048
Diagnóstico nutricional						
No desnutridos	Ref					
Desnutridos	1,93	1,23 - 3,04	0,005	1,75	1,11 - 2,77	0,017
Uso de corticoides pre QT	0,92	0,50 - 1,70	0,794			

* No se consideró edad en el análisis de múltiples variables por ser parte de la estratificación de riesgo

Discusión

El presente estudio encontró que el 25,9% de la población falleció durante su observación. El hallazgo principal se centra en la población de desnutridos quienes tuvieron 1,8 veces más hazard de mortalidad que los no desnutridos. Asimismo, se encontró que LLA de alto riesgo tiene 2,3 veces más hazard de mortalidad que LLA de riesgo bajo/intermedio.

Si bien, en nuestro estudio se muestra un porcentaje considerable de mortalidad en los pacientes, esta prevalencia varía ampliamente. Es así que comparándolo con países similares al nuestro como Brasil, en un estudio realizado entre 1990 y 2010 por Gelelete et al. (21), se encontró una mortalidad de 20,4% en la población pediátrica con LLA. En contraste, en países desarrollados, la prevalencia de mortalidad varía desde un 2,1% (22) a un 9,6% (23) entre el 2000 y 2005. Cabe mencionar también un estudio realizado entre el año 2000 y 2012 en Paraguay, quienes encontraron una prevalencia de mortalidad de 41,7% (17).

De acuerdo a nuestros resultados, coincidimos en lo hallado en la literatura, donde se describe una mortalidad mayor en el grupo de LLA de alto riesgo (19). Como se conoce en la actualidad, tras diversos estudios, este elevado riesgo de mortalidad en pacientes con LLA de alto riesgo es indiscutible, ya que necesitan tratamientos más agresivos, y en muchos casos éstos no son bien tolerados, presentando complicaciones graves desde el diagnóstico como síndrome de lisis tumoral e insuficiencia renal aguda (6).

Respecto a la relación entre la supervivencia y el estado nutricional de los pacientes, se encontró una menor tasa de supervivencia en el grupo con desnutrición frente al grupo de no desnutridos. Esto contradice lo encontrado por Borim et al (16), donde se concluye que en países en vías de desarrollo, la desnutrición es un factor pronóstico clave para la respuesta al tratamiento, mas no se halló influencia de la desnutrición sobre la mortalidad.

Por otro lado, en nuestro estudio no se encuentra asociación entre el sobrepeso y la mortalidad, lo cual contradice lo hallado en estudios como el de Butturini et al (7), donde se asocia la obesidad a mayor riesgo de mortalidad así como también a recaídas,

sugiriendo que la obesidad parece ser uno de los factores determinantes del pronóstico en estos pacientes.

Dentro de nuestras limitaciones, consideramos que al ser un estudio de revisión en base a información obtenida de historias clínicas, se depende mucho de los datos encontrados en éstas. Consideramos que hubiese sido importante conocer el tiempo de enfermedad de cada paciente, al momento del diagnóstico, ya que periodos largos de enfermedad podrían alterar el estado nutricional del paciente al diagnóstico y a su vez afectar la progresión de la enfermedad. Por otro lado, conocer la dosis y el tiempo de corticoterapia pre quimioterapia utilizada en los pacientes que la recibieron, ya que el diagnóstico nutricional podría haberse sido afectado en pacientes que hayan recibido altas dosis o por largos periodos. Asimismo, hubiera sido ideal tener datos del estado socioeconómico al ser conocido el impacto que tiene éste con la adherencia entre otros factores dentro del tratamiento de una enfermedad crónica.

Un porcentaje significativo de pacientes abandonaron el tratamiento, limitando el seguimiento de los mismos. Dentro de este mismo grupo, también cabe mencionar que algunos de estos pacientes proceden del interior del país y podrían haber abandonado el tratamiento para regresar a su lugar de origen. Algunos de estos casos podrían haber fallecido en el curso de la enfermedad, pero no se pudo confirmar dicha condición, ya que no contamos con acceso al Registro Nacional de Identidad y Registro Civil (RENIEC), lo que podría generar una subestimación de la proporción de fallecidos y sesgo de mala clasificación del desenlace. Otro punto importante es la ausencia de información con respecto a la causa de muerte, si bien es cierto se registra en el certificado de defunción, una importante parte de la población no presenta registro del mismo, lo cual nos limita a ampliar el estudio de las causas de mortalidad.

Finalmente, del número total de pacientes para el censo (944 historias), un 15,2% no fueron halladas. Para considerar una historia clínica como no hallada, se aseguró una búsqueda de al menos tres intentos dentro del departamento de archivo del instituto.

A pesar de esto, la principal fortaleza del presente artículo es que en Latinoamérica, sólo se ha desarrollado un estudio en Brasil y otro en Paraguay en el cual utilizan el estado nutricional del paciente como factor de exposición para la mortalidad (16, 17). El estado nutricional y sus efectos en la mortalidad y pronóstico del paciente con leucemia

linfoblástica aguda es un campo que se está comenzando a estudiar, debido a las altas tasas tanto de obesidad como desnutrición en el mundo y el incremento de la incidencia de leucemia.

Junto con revisiones contemporáneas, nuestro estudio busca brindar sustento para que se considere el estado nutricional de los pacientes dentro de las principales pautas de evaluación y manejo. En base a lo obtenido en el presente estudio y de confirmarse estos resultados, se plantea que para disminuir el riesgo de mortalidad en el tratamiento de LLA en pacientes pediátricos, sería recomendable mantener una adecuada nutrición tanto al inicio como durante el tratamiento, pues esto podría relacionarse con una mayor supervivencia. Sin embargo, como se ha señalado, se necesitan más estudios para seguir explorando dicha asociación, sobre todo en países en vía de desarrollo.

Consideramos que es necesario continuar realizando investigaciones que amplíen el conocimiento obtenido hasta el momento de la asociación del estado nutricional con la mortalidad, así como de la relación con la enfermedad mínima residual, recaídas y principales complicaciones. Asimismo, como se ha mencionado en algunos estudios, sería importante estudiar los factores socioeconómicos de la familia y su acceso a los servicios de salud, ya que, como se mencionó anteriormente, periodos largos de enfermedad condicionan su progresión y muchas veces su pronóstico.

Referencias bibliográficas

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012: Global Cancer Statistics, 2012. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2015 Mar;65(2):87–108.
2. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2014;64(2):83-103.
3. Ramos Muñoz, Willy; Venegas Ojeda, Diego. Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú, 2013. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Epidemiología. Noviembre, 2013
4. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana: Volumen IV, Estudio de Incidencia y Mortalidad 2004-2005. Febrero 2014.
5. Tavitian S, Denis A, Vergez F, Berard E, Sarry A, Huynh A, et al. Impact of obesity in favorable-risk AML patients receiving intensive chemotherapy. Am J Hematol 2015.
6. Weiser MA, Cabanillas ME, Konopleva M, et al. Relation between the duration of remission and hyperglycemia during induction chemotherapy for acute lymphocytic leukemia with a hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone/methotrexate-cytarabine regimen. Cancer 2003;100:1179 – 1185.

7. Butturini AM, Dorey FJ, Lange BJ, Henry DW, Gaynon PS, Fu C, et al. Obesity and Outcome in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Apr 9;25(15):2063–9.
8. Crysandt M, Kramer M, Ehninger G, Bornhäuser M, Berdel WE, Serve H, et al. A high BMI is a risk factor in younger patients with de novo acute myelogenous leukemia. *European Journal of Haematology*. 2016 Jul;97(1):17–24.
9. Sala A, Pencharz P, Barr RD. Children, cancer, and nutrition - A dynamic triangle in review. *Cancer*. 2004 Feb 15; 100(4):677–87.
10. Barr RD, Ribeiro RC, Agarwal BR, Masera G, Hesselning PB, Magrath IT. Pediatric oncology in countries with limited resources. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2002:1541–1552.
11. Instituto Nacional de Estadística e Informática del Perú (INEI). Programa de Encuestas de Demografía y Salud (DHS) 1992/1996/2000. Macro International Inc. Calverton MD EEUU. Encuesta de Demografía y de Salud Familiar (ENDES). Lima: INEI; 2001.
12. Low S, Chew Chin M, Deurenberg-Yap M. Review on Epidemic of Obesity. *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38:57-65

13. Tarqui-Mamani C, Sánchez J. Situación Nutricional del Perú, 2010. Informe preliminar. Lima: Instituto Nacional de Salud; 2010.
14. Jaime-Perez JC, Garcia-Hernandez PA, Ancer-Rodriguez P, Cardenas JM, Gomez-Almaguer D. Nutritional status of Mexican children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) [abstract]. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41:55a
15. Lobato-Mendizábal E, López-Martínez B, Ruiz-Argüelles GJ. A critical review of the prognostic value of the nutritional status at diagnosis in the outcome of therapy of children with acute lymphoblastic leukemia. *Rev Invest Clin*. 2003 Jan-Feb;55(1):31-5
16. Borim, Leila N. B; Ruiz, Milton A; Conte, Agnes C. F; Camargo, Beatriz. Estado nutricional como fator prognóstico em crianças portadoras de Leucemia Linfocítica Aguda. *Rev. bras. hematol. hemoter*;22(1):47-53, Jan-Abr 2000
17. Jiménez de Samudio A, Samudio M, Caniza MA. Risk Factors associated to survival in children and adolescent with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatría (Asunción)*. 2016 May 5;43(1):18–26.
18. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 2007; 109:926.

19. Weir J, Reilly JJ, McColl JH, Gibson BE. No evidence for an effect of nutritional status at diagnosis on prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998 Dec; 20(6):534-8.
20. Viana M.B., Fernandes R.A.F., De Carvalho R.I. et al. Low socioeconomic status is a strong independent predictor of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int. J. Cancer* 1998; Supl 11: 56-61.
21. Gelelete CB, Pereira SH, Azevedo AMB, Thiago LS, Mundim M, Land MGP, et al. Overweight as a Prognostic Factor in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Obesity*. 2011 Sep;19(9):1908–11.
22. Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gardner H, Stanulla M, Dordelmann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood*. 2008 May 1;111(9):4477–89.
23. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved Survival for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia Between 1990 and 2005: A Report From the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 May 10;30(14):1663–9.

Anexos

Acta de sustentación

ACTA DE SUSTENTACIÓN

En el día de hoy se reúne el jurado integrado por:

Presidente	Pascual Chiarella Ortigosa
Jurado	Antonio Wachtel Aptowitzer
Jurado	Percy Mayta Tristán

para evaluar la sustentación de: ☒ Tesis ☐ Proyecto Profesional ☐ Expedientes

titulado: **ASOCIACIÓN ENTRE LA DESNUTRICIÓN Y LA SOBREVIVENCIA LIBRE DE EVENTO A 5 AÑOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES ENTRE 0 Y 14 AÑOS CON LEUCEMIA LINFÁTICA AGUDA, DIAGNOSTICADOS ENTRE EL AÑO 2005 Y 2010 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS (INEN), LIMA - PERÚ**

desarrollado por: **María Claudia Martínez Novack
María Teresa Ortiz Ortiz
Bruno Castañeda Carbajal**

asesorado por: **German Alvarado Cutipa Flores
Juan García León**

para optar por el título **Médico Cirujano**

profesional de:

Después de haber escuchado la exposición, así como las respuestas a las preguntas formuladas en la defensa, el jurado concluye que el/los graduado(s) ha(n) demostrado estar preparado(s) para iniciar el ejercicio profesional. Por lo tanto, teniendo en cuenta los rangos de calificación siguiente:

/ Aprobado / Notable / Sobresaliente / Summa Cum Laude / Desaprobado /

el jurado otorga el siguiente resultado a:

Estudiante	Calificación
María Claudia Martínez Novack	Sobresaliente
María Teresa Ortiz Ortiz	Sobresaliente
Bruno Castañeda Carbajal	Sobresaliente

Dado en la ciudad de Lima a los 04 días del mes de febrero de 2017.

Presidente
Pascual Chiarella Ortigosa

Jurado
Antonio Wachtel Aptowitzer

Jurado
Percy Mayta Tristán

Aprobación de Comité de Ética

CEI/654-09-15

UPC

Universidad Peruana de
Ciencias Aplicadas

Avenida Alameda
San Marcos cuadra 2
Chorrillos
Lima 9 - Perú
7 511 313 3333
www.upc.edu.pe

exigete, innova

Chorrillos, 22 de setiembre de 2015

Señores alumnos
María Teresa Ortiz
María Claudia Martínez Novack
Bruno Castañeda Carbajal
Alumnos de la Carrera de Medicina
Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas
Presente.-

Ref. PI227-15: Asociación entre la desnutrición y la sobrevivencia libre de evento a 5 años en niños y adolescentes entre 0 y 14 años con leucemia linfática aguda, diagnosticados entre el año 2005 y 2010 en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas (inen), lima - Perú

Estimados alumnos:

En atención a la remisión de las observaciones del Protocolo indicado, tengo a bien hacer de su conocimiento que el Comité de Ética e Investigación (CEI) en su reunión del 21 de setiembre ha determinado aprobar el estudio tal como ha sido replanteado.

Se les recuerda que el plazo de aprobación tiene una duración de 18 meses contados a partir de la fecha de esta carta, la que puede ser renovada luego de la presentación del informe anual de avances

Sin otro particular, quedo de ustedes.

Atentamente,

Dr. Aldo Vivar Mendoza
Presidente del Comité de Ética
Facultad de Ciencias de la Salud

Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS – INEN 2015/2016

Historia Clínica:

Procedencia:

Edad al diagnóstico:

Sexo: Masculino () Femenino ()

Fecha de diagnóstico:

Tipo de leucemia: Linfocitos B () Linfocitos T () Bifenotípica ()
Indeterminada ()

Clínica Inicial:

- Síntomas Generales ()
- Adenopatías ()
- Hepatomegalia ()
- Esplenomegalia ()
- Dolor SOMA ()
- Alteración Coagulación ()

Tratamiento previo con corticoides: SI () NO ()

Grado de Riesgo: Alto () Intermedio () Bajo ()

% inicial de Blastos: MO _____% SP _____%

Hb inicial: _____ g/dL

Conteo inicial de leucocitos: _____ x 10⁹

Talla al inicio QT: _____ ms Peso al inicio QT: _____ kg

IMC: _____ ms/kg² Percentil IMC/Edad: _____

Fecha inicio QT: _____

Peso a los 7 días de QT: _____ kg

Fase actual de tratamiento: Inducción () Consolidación ()
Intensificación () Mantenimiento () Controles () Alta ()

Fecha de remisión: _____

Fecha de término de tratamiento: _____

Recaídas: SI () NO () #Recaídas: _____

Fechas de Recaídas:

1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____

Peso y Talla de 1ra recaída: _____ m _____ kg

Complicaciones: SI () NO ()

- Infecciones () _____
- Hemorragias () _____
- Intoxicación por medicamentos () _____
- Sx de lisis tumoral () _____
- Alteraciones metabólicas () _____
- Pancreatitis aguda () _____
- Enfermedad renal () _____

Abandono de tratamiento: SI () NO ()

Cuidados Paliativos SI () NO ()

Fallecimiento SI () NO () Fecha: _____

Fecha de última observación: _____

Otros

Gráfica 1. Curva Kaplan Meier: Supervivencia Global