

TESIS DE GRADO

**ESTADO NUTRICIONAL EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE BOGOTÁ – COLOMBIA- 2007-
2011**

AUTORES

Dra. DIANA CRISTINA ANZOLA
RESIDENTE PEDIATRIA III AÑO, UNIVERSIDAD DE LA SABANA

TUTORES

Dr. AMARANTO SUAREZ
PEDIATRA – ONCÓLOGO PEDIATRA INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
BOGOTÁ COLOMBIA

DR. JOHN FELICIANO
MÉDICO EPIDEMIÓLOGO

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
UNIVERSIDAD DE LA SABANA
FACULTAD DE MEDICINA
PEDIATRIA
BOGOTÁ
2011

CONTENIDO

RESUMEN	7
PROBLEMA Y JUSTIFICACION	9
1. MARCO TEORICO	12
1.1 CRITERIOS PARA LA ASIGNACION DEL RIESGO.....	13
1.2 TRATAMIENTO	14
1.2.1 PROTOCOLÓ ACHOP – 2006 – BASADO EN BFM INTERCONTINENTAL 2002.....	14
1.2.2 RELACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL CON LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA)	17
1.2.3 FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA Y MORTALIDAD EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA	23
2. OBJETIVO GENERAL	26
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
3. METODOLOGÍA.....	27
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	27
3.1.1 Materiales	27
3.1.2 Población.....	27
3.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN	27
3.2.1 Criterios de Inclusión	27

3.2.2 Criterios de Exclusión	28
3.3 VARIABLES.....	28
3.4 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	34
3.4.1 Captura Electrónica de Datos.....	35
3.4.2 Procedimientos.....	35
3.4.3 Plan de Análisis	36
4. CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO	36
4.1 SITIO DE INVESTIGACIÓN	36
4.2 ARCHIVOS DE DATOS Y SISTEMATIZACIÓN.....	36
4.3 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	37
4.4 CONSIDERACIONES AMBIENTALES.....	37
4.5 CONFIDENCIALIDAD	38
4.5.1 Aseguramiento y control de la calidad	39
4.6 CRONOGRAMA GENERAL DE ACTIVIDADES	39
4.7 PRESUPUESTO	40
5. ANÁLISIS DE LOS DATOS	¡Error! Marcador no definido.
6. DISCUSIÓN.....	51
7. CONCLUSIONES.....	54
ANEXO No. 1	61

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Proporción del género de la población estudiada

Gráfico 2. Proporción de los rangos de edad en la población estudiada

Gráfico 3. Proporción de las características demográficas de la población en estudio

Gráfico 4. Proporción de recuento de leucocitos del primer cuadro hemático de los pacientes con LLA

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Factores clínicos y Biológicos que predicen la enfermedad

Tabla 2. Proporción del inmunofenotipo de los niños con LLA

Tabla 3. Proporción de las características de la citogenética de los niños con LLA

Tabla 4. Proporción del nivel de compromiso del SNC en presencia de células tumorales de los niños con LLA

Tabla 5. Proporción entre el lugar de residencia y el estado nutricional

Tabla 6. Proporción de la clasificación del riesgo en la población estudiada y el estado nutricional

Tabla 7. Proporción entre Desnutrición Aguda Vs Desnutrición Crónica

Tabla 8. Proporción de la presentación del evento al inicio del tratamiento y causa de muerte al final del tratamiento

Tabla 9. Proporción del estado nutricional de la población del estudio y el Evento que presentaron los niños con LLA

Tabla 10. Proporción del tipo de recaídas presentadas

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Instrumento de recolección de datos

RESUMEN

Introducción: Las leucemias linfoides son el cáncer más común en niños entre los 12 meses de edad y los 15 años; para Colombia según el DANE en el 2005 en un 4,5% de las defunciones en menores de 15 años fueron causadas por cáncer y en un 45% se debieron a Leucemias. Se ha demostrado por varios autores que la desnutrición puede ser un factor relevante en el tratamiento y evolución de la enfermedad, siendo un factor pronóstico en los resultados de la enfermedad; de ahí la importancia de continuar realizando seguimientos y estudios en la población con LLA en Colombia.

Métodos: Es un estudio descriptivo y retrospectivo de niños entre los 12 meses y 15 años de edad del Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá entre el 1 de Enero de 2007 el 31 de Enero de 2011, con el objetivo de evaluar el estado nutricional al momento del diagnóstico de la LLA.

Resultados: Luego de una revisión de historias clínicas de los pacientes se encontraron 77 niños que cumplían los criterios de inclusión en el estudio, ninguno de los incluidos en la base de datos cumplía criterios de exclusión, clasificados con un riesgo estándar de respuesta al tratamiento en la mayoría de los pacientes de un 62%, una tasa de mortalidad moderada de 221 por cada 1000 niños de la población estudiada y con un estado nutricional eutrófico en el 83%. De los que se encontraron eutróficos el 21% (17) presentaron recaída, 5% (4) fallecieron y el 57% (43) no presentaron evento. Por otro lado, de los que presentaron desnutrición (7), el 6% (5) no tuvieron evento y el 3% (2) fallecieron.

Conclusiones: En este estudio se vio un porcentaje bajo de desnutrición y no se puede concluir que el estado nutricional se relacione con el pronóstico y curso de la enfermedad.

Palabras Claves:

Leucemias Linfoides Agudas (LLA), Niños, Estado Nutricional y/o Malnutrición

PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Las leucemias son el cáncer más común en niños entre los 12 meses de edad y los 15 años, llegando a representar hasta el 30% de todas las enfermedades malignas de la infancia. Las Leucemias linfoblásticas representan el 75% de todas las leucemias agudas; con una incidencia anual aproximada de entre tres a cuatro casos por 100.000 habitantes menores de 15 años a nivel mundial (1). Para Colombia según el DANE para 2005, un 4.5% de las defunciones en menores de 15 años fueron causadas por cáncer y en un 45% se debieron a Leucemias, por otro lado, el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá Colombia estima que aproximadamente se atienden 30 casos de LLA en niños al año (2).

La prevalencia a nivel mundial se estima entre un 8% a un 60%, dependiendo si se está observando un país desarrollado o en vía de desarrollo (40%), debido a que en estos países la población se encuentra expuesta a condiciones precarias de vida y disparidad en el acceso a los servicios de salud especializados (3).

Es de conocimiento que una adecuada nutrición en los niños y adolescentes es esencial para el crecimiento y desarrollo normal. Una ingesta inadecuada de macro y micronutrientes, desarrolla desnutrición u obesidad. Según datos dados en la encuesta Nacional de la situación Nutricional – ENSIN 2010 en Colombia encontramos una desnutrición crónica en un 13.2%, siendo Colombia uno de los países con menores tasas de desnutrición global comparado con otros países de Latinoamérica. Sin embargo, en los niños oncológicos la prevalencia de malnutrición es elevada como lo indicó un estudio realizado en Francia 2002, ya que si se estima la prevalencia con base en la pérdida de peso se encontró que: más de un 5% en un primer mes está con

malnutrición, en tres meses un 7.5% y un 10% a los seis meses, también se observó que en un 23% se encontraban con malnutrición al momento de ingreso a la terapia y que en el transcurso de la quimioterapia la malnutrición se incrementaba en un 41% (3). Por lo anterior se puede decir que las exigencias en el aporte proteico-calórico se incrementan en los pacientes con LLA, debido a que estos son sometidos a tratamientos agresivos contra las células cancerosas.

El déficit nutricional podría estar directa o indirectamente relacionado con la enfermedad, los efectos de los medicamentos antineoplásicos utilizados o las complicaciones secundarias, las cuales se han relacionado con resultados desfavorables en el curso de la enfermedad y en el pronóstico.

El impacto de la desnutrición en los pacientes pediátricos con LLA ha sido analizado por varios autores, quienes han descrito que la desnutrición puede ser un factor relevante para el diagnóstico de la enfermedad; además puede influir en la tolerancia a los medicamentos y en la evolución o desencadenamiento de la enfermedad. Estudios realizados en Latinoamérica reportan que tanto la quimioterapia como la misma LLA comprometen el estado nutricional de estos pacientes. Si la desnutrición se presenta al momento de hacerse el diagnóstico de la enfermedad, o el estado nutricional adecuado no se puede mantener durante la quimioterapia, la tasa de supervivencia puede disminuir.

Actualmente en Colombia no se conocen estudios que asocien si el estado nutricional puede influir tanto en las recaídas y/o mortalidad de los niños con LLA y tampoco se conocen cifras exactas sobre el estado nutricional en los niños con cáncer y en particular con LLA.

Por lo anterior, evaluar el estado nutricional al diagnóstico de LLA, podría influir en la evolución y pronóstico de los niños con LLA de la población Colombiana, por lo que se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo en el Instituto Nacional de Cancerología, para más más adelante implementar protocolos que identifiquen los pacientes que están en alto riesgo de malnutrición al inicio y durante el curso de la enfermedad, con el fin de evitar que se presenten complicaciones y mejorar la tolerancia al tratamiento de los niños que ingresan al Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico de novo de LLA.

PREGUNTA

¿Cómo es el estado nutricional al momento del diagnóstico en los pacientes menores de 16 años tratados con el protocolo ACHOP (Asociación Colombiana de Hematooncología Pediátrica) 2006 para LLA, en el Instituto Nacional de Cancerología?

1. MARCO TEÓRICO

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la principal causa de cáncer en menores de 15 años, y representa el 75% de todas las leucemias en la población pediátrica (2), siendo su incidencia de 3 a 4 /100.000 entre los 0 y 14 años de edad y de 1 /100.000 en mayores de 15 años, con un pico de incidencia entre los 2 a 5 años (1). Su tasa de supervivencia es del 80% a los 5 años gracias a las nuevas terapias utilizadas para su manejo (4).

La mayoría de las veces se presenta como una enfermedad de *novo*, aunque se conocen varios factores que influyen en el desarrollo de la enfermedad como: factores genéticos, exposición a radiación ionizante in útero y pesticidas, los cuales aumentan el riesgo para el desarrollo de la LLA (1).

El inicio de síntomas en algunos pacientes puede ser insidioso durante varios meses. La presentación de síntomas y signos se correlaciona con el número de células leucémicas y el grado infiltración a nivel de la médula ósea, lo cual conduce a citopenias. Encontrándose en las muestras de laboratorio: anemia, trombocitopenia, neutropenia y leucopenia o leucocitosis, con conteos de leucocitos mayores de 100.000 en aproximadamente el 15% de los pacientes (1).

La edad es un factor predictor independiente en los resultados de la enfermedad. Los niños que se encuentran entre el año y los 9 años de vida tienen mejores resultados que los adolescentes. Los niños mayores de 10 años tienen resultados desfavorables ya que tienen mayor incidencia de leucemias de precursores T y anomalías genéticas como hiperdiploidias, las cuales se relacionan con mayor resistencia a los medicamentos utilizados para quimioterapia. Por otro lado, los pacientes menores del

año de vida tienen pobres resultados en la supervivencia ya que se asocian con fenotipos inmaduros y alteraciones genéticas como la presencia del gen MLL (5) (Tabla 1).

Tabla 1. Factores Clínicos y Biológicos que Predicen los Resultados

FACTOR	FAVORABLE	DESFAVORABLE
Edad al diagnóstico	1 año a 9 años	< 1 año y > 9 años
Sexo	Femenino	Masculino
Conteo de leucocitos	< 25.000 ó < 50.000	>25.000 ó > 50.000
Genotipo	Hiperdiploidia (>50 cromosomas) t(12;21)	Hipodiploidia (< 45 cromosomas) t(9;22), t(4;11)
Inmunofenotipo	Pre B, Común	Células T

1.1 CRITERIOS PARA LA ASIGNACIÓN DEL RIESGO

Algunas características clínicas y biológicas son importantes en el pronóstico de los niños con LLA, los cuales clasifican su riesgo teniendo en cuenta: la edad, el conteo de leucocitos al inicio de la enfermedad, el inmunofenotipo, anormalidades cromosómicas y la respuesta inicial al tratamiento (6) (7).

Riesgo Estándar:

- Buena respuesta al tratamiento con prednisolona al día 8 (menos de 1000 blastos absolutos en sangre periférica)
- Edad mayor a un año y menor de 16 años
- Cualquier recuento leucocitario
- Médula ósea al día 15: M1 (menos del 5% blastos)
M2 (5 – 25% blastos)
- Médula ósea al día 33: M1
- Inmunofenotipo pre B o T
- Citogenética todas las alteraciones excepto traslocación 9;22 ó 4;11

Riesgo Alto:

- Pobre respuesta a prednisolona día 8 (más de 1000 blastos absolutos en sangre periférica)
- Médula ósea al día 15: M3 (mayor al 25% de blastos)
- Médula ósea al día 33: M3
- Traslocación 9;22 ó 4;11

1.2 TRATAMIENTO

1.2.1 PROTOCOLÓ ACHOP – 2006 – BASADO EN BFM INTERCONTINENTAL 2002

El tratamiento de los niños con LLA se basa en el Protocolo ACHOP – 2006 validado por la Asociación Colombiana de Hematología Pediátrica, el cual depende del riesgo de clasificación de la LLA, y se divide en varias fases donde el objetivo es la remisión completa y la curación de la enfermedad, el cual incluye (2):

1.2.1.1 RIESGO ESTÁNDAR

Inducción: Inducción a la remisión clínica y hematológica

- Prednisolona días 1 a 7, 8 a 28 días y descenso en 9 días
- Vincristina: días 8,15, 22 y 29
- Daunorubicina: días 8 y 15
- L – asparaginasa: días 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 y 33
- Quimioterapia intratecal: prevención o profilaxis del sistema nervioso central

Intensificación: Se recomienda iniciarla 7 días después de haber finalizado la fase I

- 6 mercaptopurina: días 36 y 64
- Ciclofosfamida + Mesna: días 36 y 60
- Citarabina: días 38–41, 45–48, 52-55, 59-62
- Quimioterapia intratecal: días 45 y 59

Protocolo Mm (4 ciclos):

- Mercaptopurina: días 1 a 56
- Metotrexate: días 8, 22, 36, 50.
- Quimioterapia intratecal: días 8, 22, 36, 50.

Protocolo III: (Se realizarán 2 ciclos separados por el mantenimiento intermedio)

Mantenimiento Intermedio

- 10 semanas de 6 mercaptopurina y metotrexate

Mantenimiento Largo: hasta completar 104 semanas

- Mercaptopurina
- Metotrexate
- Quimioterapia intratecal cada 4 semanas por 4 ciclos

1.2.1.2 RIESGO ALTO

Inducción:

- Prednisona: día 1 a 28
- Vincristina: días 8-15-22-29
- Daunorubicina: días 15-22-29
- L-asparaginasa: días 12-16-18-21-24-27-30-33
- Quimioterapia intratecal

Intensificación:

- 6 mercaptopurina: días 36 y 64
- Ciclofosfamida + Mesna: días 36 y 60
- Citarabina: días 38-41, 45-48, 52-55, 59-62
- Quimioterapia intratecal: días 45 y 59

Protocolo Mm

- Mercaptopurina: días 1 a 56
- Metotrexate: días 8, 22, 36, 50.
- Quimioterapia intratecal: días 8, 22, 36, 50.

Protocolo III:

Mantenimiento Intermedio:

- 4 semanas de 6 mercaptopurina y metotrexate

1.2.1.3 Radioterapia Intracraneal

Mantenimiento Largo: Inicia dos semanas después del último ciclo de quimioterapia intensiva, hasta completar 104 semanas, sin importar los retrasos que se hayan tenido en las primeras fases.

La duración del tratamiento dura alrededor de 104 semanas que conllevan un riesgo de rechazo, incumplimiento y abandono lo cual podría afectar la supervivencia de los pacientes (2).

1.2.2 RELACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL CON LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA)

Una adecuada nutrición es esencial para el crecimiento y desarrollo normal de cualquier niño o adolescente; frecuentes alteraciones en la ingesta de nutrientes puede resultar

en malnutrición, definida como una dieta inadecuada o insuficiente que lleva a la desnutrición u obesidad (8).

La población infantil que habita en países en vía de desarrollo y que cursa con LLA representa un grupo de alto riesgo para presentar desnutrición proteico-energética, comparado con países industrializados en los cuales este problema no es frecuente (9) (10). El aumento del aporte proteico y calórico que los niños requieren para su crecimiento, asociado a los efectos de los agentes quimioterapéuticos utilizados en el tratamiento de la LLA, expone a los niños con cáncer a mayor riesgo de desnutrición (11).

La prevalencia de desnutrición en niños con cáncer es variable, y se estima que para los casos de LLA podría ser menos del 10% (12). Información preliminar sugiere que la mitad de los niños con diagnóstico de novo con LLA tenían algún grado de desnutrición (13). Existen varios mecanismos que pueden llevar al paciente pediátrico con cáncer a la desnutrición (12):

- Alteración en el metabolismo basal
- Aumento en la renovación de las proteínas
- Movilización de los lípidos y la lipólisis de las reservas de grasas del organismo
- Alteración del metabolismo de los hidratos de carbono que lleva a pérdidas energéticas

Es tema de controversia cómo las deficiencias nutricionales que se presentan en los niños con LLA afectan el curso de la enfermedad (10). Los niños con LLA que tienen una depleción nutricional subclínica al diagnóstico, tienen un alto riesgo de desarrollar malnutrición durante el curso del tratamiento (14).

Una inadecuada ingesta de cualquiera de los tres macronutrientes (proteínas, lípidos y carbohidratos) durante la enfermedad, asociado al uso de medicamentos para su tratamiento y a la misma enfermedad, hace que haya pérdidas graves y anormales de albúmina y de transferrina. Además, hay un aumento del gasto energético que lleva al paciente a un estado de desnutrición, asociado a la elevación de marcadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral (FNT), IL-1, IL-6, interferón γ o por las infecciones que pueden presentar (12) (15).

Por otro lado, el desequilibrio que se presenta entre la ingesta de energía y el gasto energético ya sea por: disminución en la ingesta (no comen adecuadamente, para lograr satisfacer los requerimientos de energía y nutrientes que necesitan) o aumento de las pérdidas gastrointestinales (efectos secundarios de los citotóxicos), ambos asociados al aumento en la demanda metabólica, llevan al niño con LLA a una depleción nutricional (9). Los medicamentos citotóxicos influyen negativamente en la síntesis de proteínas séricas, además del uso de corticoides los cuales conducen a un aumento en el catabolismo (16).

Independiente de las causas que llevan a los niños con LLA a un inadecuada nutrición, los niños que al inicio del tratamiento están malnutridos tienen peor pronóstico comparado a los que están bien nutridos, ya sea por factores inherentes de la enfermedad o como resultado del tratamiento utilizado (17).

La razón por la cual la desnutrición es un factor pronóstico adverso en los resultados en el tratamiento de los pacientes con LLA, comparados con los que tienen un adecuado estado nutricional, es que la desnutrición conduce a una disminución en las reservas de médula ósea; y por lo tanto, las dosis de quimioterapia que reciben son

aproximadamente el 50% de la dosis optima en la fase de mantenimiento, teniendo mayores tasas de recaídas y disminución en el tiempo libre de enfermedad (12).

Es tema de controversia como las deficiencias nutricionales que se presentan en los niños con LLA afectan el curso de la enfermedad. Se ha visto cómo en estudios realizados en países en vía de desarrollo la malnutrición influye negativamente en la tolerancia al tratamiento y en la supervivencia en los niños con LLA. En países como México, Guatemala y Brasil del 20 al 50% de los niños que tienen LLA se encuentran desnutridos al momento del diagnóstico (18) (19).

Uderzo y cols (Italia) en un estudio realizado con 173 niños con diagnóstico de LLA de novo, describe que la desnutrición no es un problema al momento del diagnóstico de la enfermedad, y que el estado nutricional al momento del diagnóstico de la LLA puede ser similar al de un niño sin una enfermedad maligna, sugiriendo que la causa de desnutrición pudiera ser iatrogénica durante el curso de la enfermedad, ya sea por disminución en la ingesta de alimentos o por trastornos malabsortivos; por lo tanto, los niños con LLA que se encuentran desnutridos al diagnóstico de la enfermedad, tienen un alto riesgo de desarrollar malnutrición durante el tratamiento (16).

Se estima que los niños con LLA que están desnutridos tienen 20 veces más el riesgo de presentar complicaciones, y que las recaídas se presentan en el periodo inicial libre de enfermedad; además de aumentar la mortalidad (14).

Viana y colaboradores documentaron que en niños con LLA que llevaban un periodo de 5 años libre de enfermedad, el 83% tenían un adecuado estado nutricional, mientras que el 26% se encontraban desnutridos (20). Iguales resultados se confirmaron en estudios realizados por Lobato - Mendizábal y colaboradores en México, los cuales demostraron menor tasa de sobrevida a cinco años en niños y adolescentes desnutridos (21).

Aunque se cree que al diagnóstico de la LLA, la desnutrición es un factor desfavorable en los resultados del tratamiento de los pacientes con LLA; algunos estudios han mostrado que la obesidad juega un papel negativo importante en estos niños. La obesidad puede complicar la determinación en la dosis de quimioterapia, y se ha asociado con disminución en la supervivencia libre de evento (22).

The Childrens Cáncer Group en un estudio retrospectivo con 4356 niños con LLA, encontró mayor frecuencia de sobrepeso en niños con LLA de 10 años de edad o más, teniendo significativamente mayor riesgo de recaída o menos probabilidad de supervivencia, comparado con una menor frecuencia en niños menores de 10 años. Por lo tanto, la obesidad podría complicar la determinación de la dosis y la farmacocinética de la quimioterapia a nivel renal y hepático y asociarse con disminución en el tiempo libre de enfermedad (23).

La desnutrición en el momento del diagnóstico de la LLA influye negativamente en los resultados del tratamiento de los niños con esta enfermedad (14).

Dado los pocos estudios que se tienen sobre el papel que juega el estado nutricional en el desarrollo y curso de la leucemia linfoblástica aguda en la población infantil colombiana, es importante valorar el estado nutricional, para asegurar una intervención temprana, y evitar posibles complicaciones como recaídas y mortalidad.

Una adecuada valoración nutricional puede identificar aquellos pacientes pediátricos que se encuentran en riesgo de presentar alguna complicación durante el curso de la enfermedad (18). Por medio de parámetros antropométricos teniendo en cuenta la edad, peso y estatura se puede hacer una aproximación del estado nutricional en que se encuentran los niños con LLA. Actualmente en Colombia se están utilizando los nuevos parámetros de crecimientos de la OMS 2006, los cuales son una herramienta para la vigilancia y seguimiento nutricional de un niño, una niña o una población, además de ser indicadores de salud y nutrición (24) (25). Para ello se adoptaron algunas de las siguientes definiciones:

- Estado nutricional: Resultado de la relación entre la ingesta de energía y nutrientes y el gasto dado por los requerimientos nutricionales para la edad, sexo, estado fisiológico y actividad física.
- Desnutrición: Por debajo de las puntuaciones de Z score – 2 ó – 3 desviaciones estándar de acuerdo al peso para la edad, peso para la talla o edad para la talla.
- Talla para la edad: Indicador de crecimiento que relaciona la longitud/talla para la edad y se relaciona con desnutrición crónica.
- Peso bajo para la talla: Denominado desnutrición aguda.

- Obesidad: Peso para la longitud/talla o índice de masa corporal para la edad por encima de la línea de puntuación Z score +3 desviaciones estándar.

1.2.3 FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA Y MORTALIDAD EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

El pronóstico de los niños con LLA ha mejorado en las últimas décadas como resultado de las nuevas terapias adoptadas de acuerdo al riesgo o estratificación de la enfermedad y de los nuevos agentes quimioterapéuticos que existen (1).

Los pobres resultados vistos en países en desarrollo se deben a varios factores como la heterogeneidad biológica de la enfermedad, la variabilidad en el metabolismo de los medicamentos citotóxicos, enfermedades infecciosas concomitantes y la progresión de la enfermedad al diagnóstico (26).

La supervivencia de los niños con LLA es menor en países en vía de desarrollo con respecto a los países industrializados ya que en niveles socio económicos bajos, existen mayores tasas de recaídas, abandono al tratamiento y altas tasas de mortalidad (26).

Resultados dados por Viana y cols concluyen que la malnutrición asociada a déficits de macro y micronutrientes son factores de riesgo para recaída en pacientes con LLA que habitan en países en vía de desarrollo, independiente de otros factores como los biológicos (20).

En un estudio realizado por Viana y cols donde investigaron el impacto relativo entre la malnutrición y el estado socioeconómico con respecto a los resultados de la enfermedad, conociendo la influencia de los factores biológicos, estimaron que la probabilidad de supervivencia a los 12 años en continua remisión fue del 59% en el grupo de niños con LLA que tenían un adecuado estado nutricional con buen estado socioeconómico, comparado con el 27% del grupo de niños que tenían un buen estado nutricional con bajo nivel socioeconómico ($p < 0.0002$). La hipótesis a la cual llegaron en este estudio fue que el incumplimiento del tratamiento podía explicar la marcada influencia entre los factores nutricionales y socioeconómicos sobre el pronóstico de los niños con LLA (26).

Por otro lado, un estudio mexicano demostró que la desnutrición puede causar muertes tempranas en niños con LLA. Los niños que tenían una pérdida de peso menor del 80% con respecto al peso esperado para la talla al diagnóstico de la LLA, tuvieron 2.5 mayor riesgo de morir durante la fase de inducción del tratamiento que los pacientes que tenían un buen estado nutricional (27).

La mortalidad temprana a causa de la LLA en niños menores de 15 años en países desarrollados es del 1 al 3% (27), y estarían relacionadas con factores relacionados con el tratamiento como las infecciones, los sangrados, la falla orgánica y las alteraciones metabólicas; y a factores no relacionadas con el tratamiento como la progresión de la enfermedad (21).

Dado los pocos estudios que se tienen sobre el papel que juega el estado nutricional en el desarrollo y curso de la leucemia linfoblástica aguda en la población infantil colombiana, es importante valorar el estado nutricional al diagnóstico de la LLA, para

asegurar una intervención temprana, y evitar la probabilidad de recaídas y muertes en esta población de niños. Más aun conociendo que la desnutrición al momento del diagnóstico de la LLA influye negativamente en los resultados del tratamiento de los niños con esta enfermedad (14).

2. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el estado nutricional al momento del diagnóstico de la LLA de los niños oncopediátricos mediante indicadores antropométricos en los pacientes con LLA tratados con el protocolo ACHOP 2006 en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá 2007 - 2011.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar las características socio-demográficas de los niños con LLA tratados con el protocolo ACHOP 2006, en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá.
2. Determinar el porcentaje de recaída a nivel medular y extramedular en pacientes con LLA tratados con el protocolo ACHOP 2006 en el Instituto Nacional de Cancerología.
3. Determinar el porcentaje de mortalidad en pacientes con LLA tratados con el protocolo ACHOP 2006 en el Instituto Nacional de Cancerología.

3. METODOLOGÍA

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

- Estudio observacional descriptivo y retrospectivo

3.1.1 Materiales

- Revisión de historias clínicas de enero 01 de 2007 a 1 de Enero 2011 del Instituto Nacional de Cancerología

3.1.2 Población

La población del estudio es a conveniencia, de todos los pacientes mayores de 12 meses y menores de 16 años de edad con diagnóstico de LLA que ingresaron a la Clínica de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia entre el 1 de enero de 2007 y el 1 de Enero de 2011, con seguimiento hasta de un año después de finalizar el tratamiento, que cumplieran los criterios de inclusión.

3.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

3.2.1 Criterios de Inclusión

1. Pacientes entre los 12 meses de edad y los 16 años de edad, de ambos sexos, con diagnóstico de LLA confirmado por mielograma o citometría de flujo en aspirado de médula ósea, atendidos en la clínica de oncología pediátrica del Instituto Nacional de Cancerología.
2. Haber recibido tratamiento con protocolo ACHOP 2006.

3.2.2 Criterios de Exclusión

1. Pacientes a los cuales no fuera posible clasificar su estado nutricional por medio de las medidas antropométricas.
2. Pacientes con diagnóstico de LLA como segunda neoplasia.
3. Pacientes que no tengan todos los datos dispuestos en el instrumento de recolección de la información.

3.3 VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO	MEDIDA	CODIGO
Edad	Se refiere a la edad en el momento de la primera consulta en el instituto	Independiente Cuantitativa	Años cumplidos al momento diagnostico	Años
Sexo	Se refiere a genero	Dependiente Cualitativa	Femenino Masculino	1 2
Zona de Residencia	Ubicación geográfica del sitio de residencia.	Independiente Cualitativa	Urbana Rural	1 2

Peso	Medida antropométrica indicador de la masa y volumen corporal de una persona	Dependiente Cuantitativa	En Kg al momento del diagnóstico	No aplica
Talla	Mide el crecimiento lineal en niños	Dependiente Cuantitativa	En cm al momento del diagnóstico	No aplica
Índice de masa corporal para la edad	Es un número que describe el peso de una persona en relación a su longitud/talla calculada como Kg/m ²	Independiente Cuantitativa	>+2 DE: Obesidad > 1 y ≤ 2 DE: Sobrepeso +1 DE y -1 DE: Eutrófico <-2 DE: Desnutrición	1 2 3 4
Leucocitos al diagnóstico	Cifra de leucocitos en el primer cuadro hemático registrado	Independiente Cuantitativa	>50.000 <50.000 - >20.000 <20.000	1 2 3

Inmunofenotipo	Expresión de grupos de diferenciación de la célula tumoral por citometria de flujo	Independiente Cualitativa	Pre B (+)	1
			Pre B (-)	2
			Células T	3
			Células B	4
			maduras	5
			No clasificada	6
			No tomado	
Citogenética	Alteración del cariotipo en la célula tumoral en muestra de mielograma	Independiente Cualitativa	Normal	1
			Hiperdiploidia	2
			Hipodiploidia	3
			t(4,11)	4
			t(9,22)	5
			Trisomía 21	6
			Otras	7
			No crecimiento	8
			No se realizó	99
Compromiso de SNC al diagnóstico	Presencia de células tumorales o no en LCR al diagnostico	Independiente Cualitativa	SNC 1	1
			SNC 2	2
			SNC 3	3
			No se realizó	99

Respuesta a prednisona al día 8	Valoración del número de blastos en sangre periférica el día 8 de tratamiento con prednisona.	Independiente Cualitativa	Buen respondedor: menos de 1000 blastos Mal respondedor: más de 1000 blastos No se realizo	1 2 99
Medula ósea al día 15	Número de blastos en mielograma al día 15 de tratamiento de inducción	Independiente Cuantitativa	M1: menos del 5% M2: 5-25% M3: mayor al 25% No se realizó	1 2 3 99
Medula ósea al fin de inducción	Número de blastos en mielograma al final de tratamiento de inducción.	Independiente Cuantitativa	M1: menos del 5% M2: 5-25% M3: mayor al 25% No se realizó	1 2 3 99

Clasificación de riesgo	Es el riesgo de falla al tratamiento al final de la inducción.	Independiente	Estándar	1
		Cualitativa	Alto	2
			No Clasificada	3
Muerte en inducción	Muerte durante la fase de inducción a la remisión	Dependiente	Si	1
		Cualitativa	No	2
Evento	Presencia de recaída , muerte o segunda neoplasia (lo primero que ocurra) en cualquier momento después de la remisión completa:	Dependiente	No evento	0
		Cualitativa	Recaída	1
			Muerte	2
			Segunda neoplasia	3

Recaída	Reaparición de células leucémicas en cualquier compartimiento anatómico después de haber logrado la remisión completa.	Dependiente	Si	1
		Cualitativa	No	2
			No dato	99
Tipo de recaída	Sitio comprometido a la recaída	Dependiente	MO	1
		Cualitativa	SNC	2
			Testículo	3
			MO+SNC	4
			MO+Testiculo	5
			Otra	6
			combinación	9
			Sin dato	
Muerte	Muerte	Dependiente	Si	1
		Cualitativa	No	2

Causa de muerte	Causa básica que determina la muerte	Dependiente Cualitativa	Progresión enfermedad	
			Lisis Tumoral	2
			Hemorragia cerebral	3
			Hemorragia	4
			Trombosis	5
			Cor Anémico	6
			Sepsis + NF	7
			Sepsis sin NF	8
			Otra	99
			Desconocida	

3.4 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La recolección de datos se realizó por medio del instrumento, donde se registraron los datos de todos los pacientes nuevos menores de 18 años que ingresaron al servicio de consulta de la Clínica Oncológica Pediátrica y hospitalización del Instituto Nacional de Cancerología desde el 01 de enero de 2007 ; los cuales se encuentra en el programa Microsoft Office Access 2003® (Anexo No.1).

3.4.1 Captura Electrónica de Datos

Se tomó como fuente de información los datos de los pacientes registrados desde el 1 de enero de 2007 hasta 31 de enero de 2011.

3.4.2 Procedimientos

Se tomó como fuente de información los datos de los pacientes registrados desde el 1 de enero de 2007 hasta 1 de enero de 2011.

De igual forma desde el 01 de enero de 2007 para los pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda tratados con el protocolo ACHOP 2006 se diseñó una base de datos construida en el programa Microsoft Office Access 2003® donde se registra en forma prospectiva los datos demográficos, la información sobre el diagnóstico y los resultados de tratamiento de todos los pacientes.

Para identificar el estado nutricional al inicio del tratamiento de los niños menores de 16 años, se tomaron en cuenta las medidas antropométricas registradas en la base de datos o historia clínica, se calculó el IMC, talla para la edad y peso para la talla, por medio del software Anthro Plus 1.0.4. ®. y se clasificó el estado nutricional (desnutrición crónica, aguda, sobrepeso u obesidad) según las curvas de crecimiento y desarrollo de la OMS (2006).

Se complementaron los datos por medio de revisión de historias clínicas y se ingresaron a la base de datos ya creada de en el programa Access®; para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS17®.

Para garantizar la calidad de la información todas las historias clínicas fueron revisadas por el investigador principal y uno de los co-investigadores; durante la revisión de la historia se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión e ingresaron a la cohorte solo los pacientes que cumplían con ellos.

3.4.3 Plan de Análisis

Todos los parámetros fueron descritos mediante medidas de resumen ya sea medias o porcentajes, de acuerdo a su carácter cuantitativo o cualitativo.

4. CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO

4.1 SITIO DE INVESTIGACIÓN

- El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Cancerología.

4.2 ARCHIVOS DE DATOS Y SISTEMATIZACIÓN

Los instrumentos de recolección de datos, descritos en la tabla de variables, fueron diligenciados por los investigadores y manejados en un archivo electrónico que se conserva en la Oficina de la coordinación de la Clínica de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Cancerología. Cada uno de los formularios electrónicos fue diligenciado, actualizado y verificado por el investigador principal y por un coinvestigador.

La información estará consignada en una base de datos construida en el programa Microsoft Office Access 2003®.

Las copias de la bases de datos estarán en dos computadores independientes en la oficina de la coordinación de la clínica de oncología pediátrica.

4.3 CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo al artículo 11 de la resolución 8430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia (actualmente Ministerio de la Protección Social) por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, son considerados estudios de investigación sin riesgo, los estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

De acuerdo con el enunciado anterior y por tratarse de un estudio observacional este trabajo es considerado como una investigación sin riesgo.

4.4 CONSIDERACIONES AMBIENTALES

- El estudio no tiene ningún riesgo ecológico o ambiental.

4.5 CONFIDENCIALIDAD

Con el propósito de respetar los principios éticos para la investigación médica que involucra sujetos humanos, incluyendo la investigación respecto a material y datos humanos identificable enunciados en la Declaración de Helsinki de La Asociación Médica Mundial, actualizada en la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008; se tomarán las siguientes acciones.

1. La responsabilidad del estudio es del investigador principal
2. Todos los procedimientos de la investigación fueron realizados por profesionales calificados, idóneos y competentes desde el punto de vista clínico.
3. Los investigadores involucrados en el estudio no tienen conflictos de intereses.
4. Se garantizó la confidencialidad de los datos obtenidos utilizando como identificación de los pacientes el número de la historia clínica y en ningún caso se revelará la identidad de los sujetos involucrados.
5. Los resultados serán publicados en revistas de carácter científico y académico, haciendo referencia a datos generales y no a pacientes en particular.
6. Tendrán acceso a los instrumentos de la investigación únicamente los investigadores involucrados en el estudio y los monitores del mismo.
7. El proyecto de investigación se presentó al comité de ética e investigación del Instituto Nacional de Cancerología y de la Universidad de La Sabana.

4.5.1 Aseguramiento y control de la calidad

El proceso estuvo monitorizado por el grupo de monitoria del Instituto Nacional de Cancerología para garantía de la calidad de la información y el cumplimiento de las normas de buenas prácticas clínicas.

4.6 CRONOGRAMA GENERAL DE ACTIVIDADES

Año	2010			2011										
	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov
Revisión de la literatura	X													
Concepción de la idea preliminar	X													
Planteamiento del problema	X													
Construcción del marco teórico		X												
Definición de la Hipótesis y las variables			X											
Selección del diseño				X	X	X	X	X						
Selección de la muestra					X	X	X							
Definición de las intervenciones y la medición								X	X					
Recolección de datos									X	X				
Análisis de datos										X	X			
Interpretación de resultados											X	X		
Redacción del documento y presentación												X	X	X

4.7 PRESUPUESTO

INVESTIGADOR / EXPERTO/ AUXILIAR	FORMACIÓN ACADÉMICA	FUNCIÓN DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACIÓN	TOTAL	Honorarios Colciencias	Total Honorarios
			Horas/semana			
Dra. Diana Cristina Anzola	Residente de Pediatria	Investigador	200	200	\$ 4.100.000,00	\$ 4.270.833,33
Dr. Amaranto Suárez	Hemato- oncólogo Pediatra	Investigador	72	72	\$ 6.000.000,00	\$ 2.250.000,00
Asesor metodológico			72	72	\$ 4.100.000,00	\$ 1.500.576,00
Estadístico			8	8		
TOTAL				352		\$ 8.021.409,33

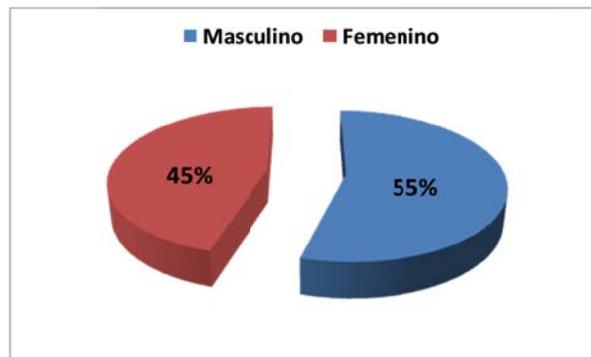
	FUENTES		TOTAL
	UNIVERSIDAD DE LA SABANA	INSTITUO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	
PERSONAL	\$ 5.771.409,33	\$ 2.250.000,00	\$ 9.183.168,00
EQUIPOS	-	-	-
SOFTWARE	-	-	-
MATERIALES	\$ 200.000,00	\$ 500.000,00	\$ 700.000,00
SALIDAS DE CAMPO	-	-	-
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	-	-	-
PUBLICACIONES Y PATENTES	-	-	-
SERVICIOS TÉCNICOS	-	-	-
VIAJES	\$ 500.000,00	-	\$ 500.000,00
CONSTRUCCIONES	-	-	-
MANTENIMIENTO	-	-	-
ADMINISTRACION	-	-	-
TOTAL	\$ 6.471.409,33	\$ 2.750.000,00	\$ 9.221.409,33

5. RESULTADOS

La información recolectada fue de buen calidad, dentro del estudio no se excluyeron historias clínicas por falta de datos. En total se revisaron 77 historias clínicas los cuales cumplían criterios de inclusión y no se excluyó ninguna..

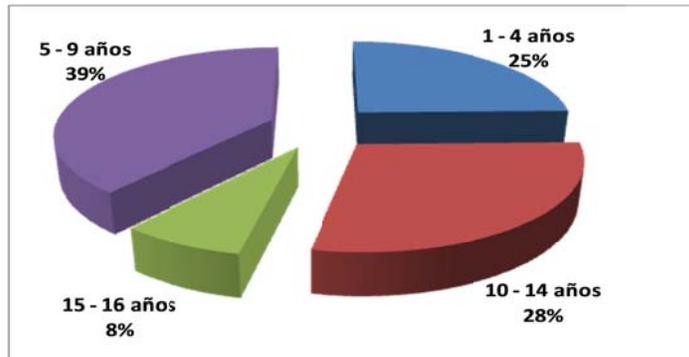
La población en total fue de 77 niños de los cuales un 45% (35) eran del género femenino y un 55% (42) eran del género masculino (Gráfico 1).

Gráfico 1. Proporción del género de la población estudiada



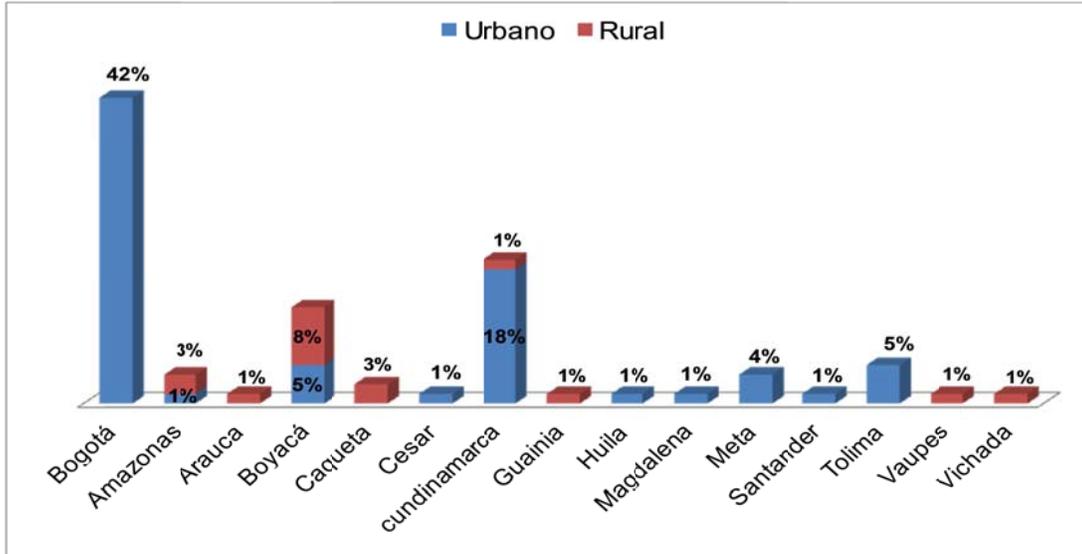
La mayoría de los participantes se encontraban entre el rango de edad de los 5 a los 9 años en un 39% (30), seguido por los niños en el rango de edad entre los 10 a 14 con un 28% (22), los niños entre el rango de edad de 1 a 4 años con un 25% (19) y por último los niños entre el rango de edad de los 15 a 16 años con un 8% (6), con un promedio de edad en la cohorte de 8 años (Gráfico 2).

Gráfico 2. Proporción de los rangos de edad en la población estudiada



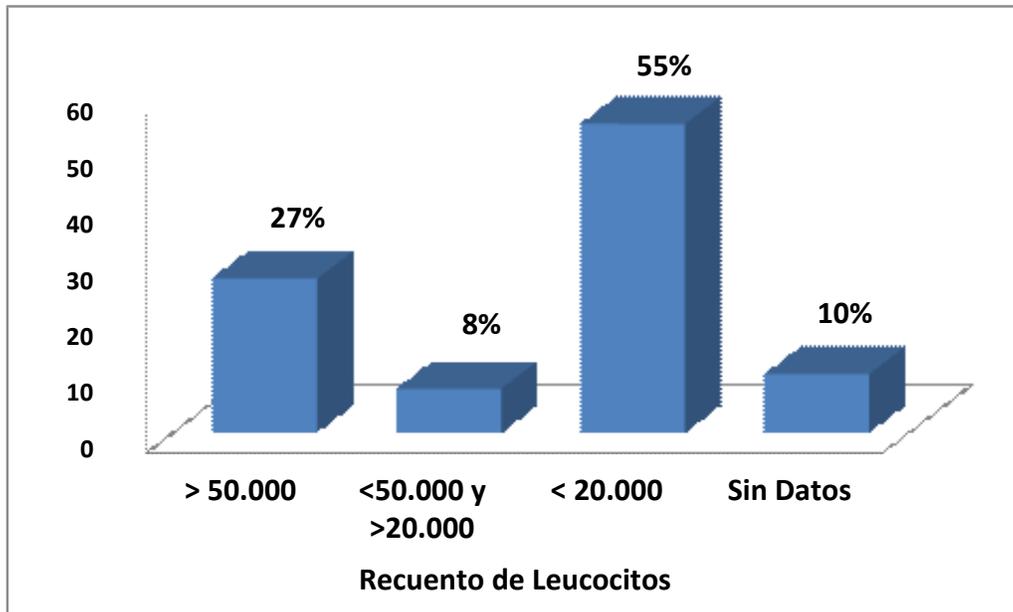
Las características demográficas de la población de niños con LLA del estudio tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, en su mayoría fueron de Bogotá de la zona urbana en un 42% (32), le siguen los niños procedentes de Cundinamarca en un 19% (14) y el 1% (1) eran de la zona rural, los niños procedentes de Boyacá eran en un 13% (10) y de los cuales un 8% (6) vivían en zona rural, en un 5% (4) procedían de Tolima de la zona urbana, en un 4% (3) provenían del Amazonas, en un 4% (3) procedían del Meta, en un 2% (2) eran del Caquetá, la población de los departamentos de Arauca, Cesar, Guainía, Huila, Magdalena, Santander, Vaupés y Vichada fue cada uno en un 1% (Gráfico 3).

Gráfico 3. Proporción de las características demográficas de la población en estudio



La cifra de leucocitos en el primer cuadro hemático registrado de los pacientes con LLA, se encontraba en su mayoría en un 55% (42 niños) con leucocitos menor de 20.000, le siguen los pacientes con leucocitos mayor de 50.000 en un 27% (21 niños) y en un 8% (6 niños) presentaban leucocitos entre 20.000 a 50.000; un 10% (8 niños) no se les registro la cifra de leucocitos del cuadro hemático, (Gráfico 4).

Gráfico 4. Proporción de recuento de leucocitos del primer cuadro hemático de los pacientes con LLA



Se observó que el inmunofenotipo es decir la expresión de los grupos de diferenciación de las células tumorales por citometria de flujo la de la población estudiada en su mayoría fue de Pre B+ en un 73% (56), le siguen las células Pre B – y Células T cada una con un 10% (8), no se tomó en un 4% (3) y en un 3% (2) no se Clasificaron (Tabla 2).

Tabla 2. Proporción del Inmunofenotipo de los Niños con LLA

Inmunofenotipo	Frecuencia	Porcentaje
Pre B+	56	73%
PreB -	8	10%
Células T	8	10%
No Tomado	3	4%
No Clasificado	2	3%
Total	77	100%

En la citogenética de los pacientes del estudio se observó que la alteración del cariotipo en la célula tumoral en la muestra de mielograma, la mayoría era normal en un 34% (26 niños), en un 9% (7 niños) presentaban Hiperdiploidia, en un 8% (6 niños) presentaron otra alteración, en un 6% (5 niños) tenían Trisomia 21, en un 4% (3 niños) no presentaron crecimiento y en un 3% (2 niños) tenían Hipodiploidia; en la corte a un 36% (28 niños) no se les realizó citogenética (Tabla 3).

Tabla 3. Proporción de las características de la citogenética de los niños con LLA

Citogenetica	Total	%
Hipodiploidia	2	3%
No crecimiento	3	4%
Trisomía 21	5	6%
Otras	6	8%
Hiperdiploidia	7	9%
Normal	26	34%
No se realizó	28	36%
Total General	77	100%

Dentro de la corte de niños con LLA se observó que al diagnóstico de LLA en los niños tenían presencia de células tumorales en el Sistema Nervioso Central (SNC) o en Líquido Céfalo Raquídeo (LCR) de la siguiente forma: en un 93% (72 pacientes) eran SNC 1, en un 3% (2 pacientes) presentaron SNC 2, en un 3% (2 pacientes) presentaron SNC 3 y a un 1% de los paciente no se le realizó el diagnóstico de células tumorales (Tabla 4).

Tabla 4. Proporción del nivel de compromiso del SNC en presencia de células tumorales de los niños con LLA

SNC al Diagnostico	Total	Porcentaje
SNC 1	72	93%
SNC 2	2	3%
SNC 3	2	3%
No se Realizó	1	1%

De acuerdo a la proporción entre el estado nutricional y el lugar de residencia se encontró que los pacientes que se encontraban eutróficos (50 pacientes) vivían en área urbana y (14 pacientes) en área rural; de los que estaban desnutridos (7 pacientes) y obesos (5 pacientes) vivían en zona urbana respectivamente, mientras que dentro de los obesos (1 paciente) habita en área rural (Tabla 5).

Tabla 5. Proporción entre el lugar de residencia Vs el Estado Nutricional

Estado Nutricional	Lugar de Residencia		TOTAL
	Urbano	Rural	
Obesidad	5	1	6
Eutrófico	50	14	64
Desnutrición	7	0	7
TOTAL	62	15	77

Al evaluar la proporción de la clasificación del riesgo se encontró que el 62% (48 pacientes) se clasificó como un riesgo estándar, encontrando que 4 de los pacientes eran obesos, 39 de los niños tenían un peso eutrófico y 5 niños presentaban desnutrición; un 23% (18 pacientes) no se clasificaron, de los cuales 1 era obeso, 15 tenían un peso normal y 2 niños eran desnutridos y por último, un 14% (11 pacientes) se clasificaron como riesgo alto, de los cuales 1 era obeso y 10 eran eutróficos (Tabla 6).

Tabla 6. Proporción de la clasificación del riesgo en la población estudiada Vs Estado nutricional

Riesgo	Estado Nutricional			Total
	Obesidad	Eutrófico	Desnutrición	
Estandar	4	39	5	62%
Alto	1	10	0	14%
No Clasificado	1	15	2	23%

De los 7 pacientes que se encontraban en desnutrición se evidencio que un (1) paciente se encontraba con desnutrición aguda, uno (1) con desnutrición crónica y los cinco (5) restante con riesgo de desnutrición (riesgo de talla baja) según los nuevos parámetros de crecimiento de la OMS (Tabla 7).

Tabla 7. Proporción de Desnutrición aguda Vs Desnutrición crónica

ESTADO NUTRICIONAL	NUMERO DE PACIENTES
Desnutrición Aguda	1
Desnutrición Crónica	1
Riesgo de Desnutrición	5
TOTAL	7

La sobrevida de los niños que no presentaron evento al final del tratamiento fue del 70% (54) y en un 8% (6) tuvieron recaída, dentro de las cuales al inicio de tratamiento el 13% (10) falleció por progresión de la enfermedad y en 1% (1) por Sepsis con NF. En un 8% (6) murieron al final del tratamiento, donde el 5% (4) fallecieron a causa de Sepsis con NF, en 1% por Hemorragia Cerebral y en 1% por causa desconocida (Tabla 8).

Tabla 8. Proporción de la presentación del evento y causa de muerte al final del tratamiento

EVENTO	CAUSA DE MUERTE AL FINAL DEL TRATAMIENTO				
	Progresión de la enfermedad	Hemorragía cerebral	Sepsis + NF	Desconocida	No fallecieron
No evento	0	0	0	0	54
Recaída	10	0	1	0	6
Muerte	0	1	4	1	0
Segunda neoplasia	0	0	0	0	0
Falla a la inducción	0	0	0	0	0

El estado nutricional de los niños con diagnóstico de LLA con mayor proporción fueron eutróficos en un 83% (64 pacientes), de los cuales un 21% (17) presentaron recaída, un 5% (4) fallecieron y en un 57% (43) no presentaron evento; le siguen los niños con desnutrición en un 9% (7), en un 6% (5) no presentaron ningún evento adverso y en un 3% (2) fallecieron; y por último en un 8% (6) de los niños presentaban obesidad, de los cuales en un 6,5% (5) no desarrollaron ningún evento y en un 1,3% presentaron recaída al inicio del tratamiento, (Tabla 9).

Tabla 9. Proporción del estado nutricional de la población del estudio Vs El Evento que presentaron los Niños con LLA

ESTADO NUTRICIONAL AL INICIO DEL TRATAMIENTO	EVENTO AL FINAL DEL TRATAMIENTO			TOTAL
	NO EVENTO	RECAÍDA	MUERTE	
Obesidad	5	1	0	6
Desnutrición	5	0	2	7
Eutrófico	43	17	4	64
TOTAL	53	18	6	77

La mayoría de las recaídas desarrolladas en los pacientes de LLA del estudio fueron en la Medula Ósea en un 13% (10 pacientes), seguida por las del SNC en un 4% (3) pacientes), en la Medula Ósea más los Testículo en un 3% (2 pacientes), y la recaída en la Medula Ósea más SNC en un 1%; en un 79% (61) de los pacientes no presentaron recaídas (Tabla 10).

Tabla 10. Proporción del tipo de recaídas presentadas

Tipo de Recaidas	Frecuencia	Porcentaje
Sin Recaida	61	79%
Medula Osea	10	13%
SNC	3	4%
MO+SNC	1	1%
MO+Testículo	2	3%
Total	77	100%

6. DISCUSIÓN

Un óptimo estado nutricional en un paciente con cáncer, es esencial para disminuir el desarrollo de complicaciones asociadas tanto como con el tratamiento que reciben como para el pronóstico de la enfermedad (12).

La población pediátrica al encontrarse en continuo crecimiento, son más propensos a que cualquier alteración proteico energética, ya sea por excesos (obesidad) o por déficit (desnutrición), lo lleve a un estado de malnutrición (8,9).

Siendo la LLA la principal causa de cáncer en menores de 15 años representando el 75% de todas las leucemias en la población pediátrica (1), con una tasa de supervivencia a nivel mundial del 80% a los 5 años, es importante continuar realizando seguimiento y estudios en la población con LLA en Colombia con el fin de aumentar las tasas de sobrevida y libre de enfermedad en esta población pediátrica.

En este estudio se encontró que la población de niños es mayor que la de niñas, clasificado el género masculino dentro de los factores desfavorables que predicen los resultados de la enfermedad ⁽⁵⁾. Aunque la edad es un factor predictor independiente en los resultados de la enfermedad (5), un 39% de la población estudiada se encontraba dentro del rango de edad entre los 5 a 9 años de vida, los cuales tienen mejores resultados de la enfermedad con respecto a los menores de 12 meses y adolescentes (5).

También se observó que la mayoría de la población proviene del área de Bogotá, lo cual es de esperarse ya que el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, es un

hospital de referencia nacional para el manejo del Cáncer en niños en Colombia. Adicionalmente, la mayoría de la población viven en zona urbana, la cual tiene mayor acceso a un servicio de salud, facilitando el oportuno y adecuado tratamiento; mientras que un porcentaje bajo se encuentra en área rural. El impacto que tiene un nivel socioeconómico bajo con la malnutrición, podría explicar la marcada influencia entre los factores nutricionales y socioeconómicos sobre el pronóstico de los niños con LLA (26).

De acuerdo a la citogenética el estudio mostro que en un 34% los pacientes tenían un mielograma normal, en un 9% presentaron hiperdiploidia, y en un 4% no presentaron crecimiento celular; los cuales son factores biológicos favorables para el pronóstico a la respuesta al tratamiento. Solo un 3% presentaron hipodiploidia la cual es un factor desfavorable para la respuesta al tratamiento y el cual no influye en el tratamiento que reciben según el protocolo ACHOP 2006 (6,7). Por otro lado en un 8% presentaron otra alteración no clasificada, y en un 6% tenían Trisomia 21 la cual se ha visto esta última, relacionada con LLA por traslocación entre los cromosoma s 12 y 21 (5).

Dentro de los objetivos propuestos en el estudio fue determinar el porcentaje de las recaídas a nivel medular y extramedular en los pacientes con LLA tratados con el protocolo ACHOP 2006 en el Instituto Nacional de Cancerología, dado que de estos resultados se puede evaluar el pronóstico, al saber que las recaídas medulares tiene una evolución peor que las recaídas extramedulares aisladas ⁽²⁸⁾, y la mejor opción de tratamiento a seguir se debe ajustar las necesidades del paciente. Se encontró que la mayoría de las recaídas fueron de la Medula Ósea en un 13%, un solo paciente presento recaída en los dos niveles, y las recaídas extramedulares fueron en un 7%.

Se evidencio que en los niños con LLA del Instituto Nacional de Cancerología entre el periodo de 2007 a 2011, presentaron con una tasa de mortalidad moderada de 221 es decir, de cada 1000 niños con diagnóstico de LLA y en tratamiento con el protocolo ACHOP fallecen 221.

Al clasificar el estado de desnutrición de acuerdo a las medidas antropométricas se encontró que en un 9% presentaban desnutrición; basadas estas medidas en el peso/talla (desnutrición aguda) y talla para la edad (desnutrición crónica), la proporción fue similar y probablemente el estado nutricional al diagnóstico de la enfermedad no se ve comprometido, lo que sustenta la teoría que los niños con LLA no tienen una depleción nutricional significativa al diagnóstico y que su estado nutricional podría llegar a hacer similar al de otro niño que no tuviera una enfermedad maligna (16).

Lo anteriormente dicho, nos recuerda que a la hora de manejar un paciente con LLA hay que evaluar varios factores que influyen directamente en el pronóstico y la evolución de los niños con esta patología. En este estudio, solamente nos enfocamos en describir el estado nutricional de los pacientes al ingreso del tratamiento y el desarrollo de recaídas o la muerte del paciente.

7. CONCLUSIONES

Al determinar el pronóstico de la LLA en niños pediátricos se deben tener principalmente en cuenta, los factores biológicos y genéticos que predicen el curso de la enfermedad.

El porcentaje de desnutrición visto en este estudio fue del 9%.

Por lo anteriormente descrito se puede concluir que en este estudio el estado nutricional del niño con LLA, no afectó el desarrollo de recaídas y/o la mortalidad en los pacientes con LLA que se encuentran en tratamiento con el protocolo ACHOP 2006 en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá 2007 – 2011.

Se identificó que la mayoría de las recaídas de los pacientes con LLA en tratamiento con el protocolo ACHOP 2006 en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá 2007 – 2010 fueron las presentadas en la Medula Ósea, seguidas por las del Sistema Nervioso Central (SNC) y le siguen las recaídas en dos órganos diferentes MO y SNC, y MO y Testículo.

Es importante adoptar medidas para diagnosticar a tiempo y mejorar el estado nutricional de los niños en Colombia que sean diagnosticados con LLA, antes de iniciar el tratamiento y durante este, con el fin de mejorar el pronóstico de la enfermedad en

esta población, ya que este pudiera afectarse en el transcurso de la enfermedad, por la progresión de la enfermedad o los medicamentos citotóxicos utilizados.

BIBLIOGRAFIA

1. Onciu M. Acute Lymphoblastic Leukemia. Hematology Oncology Clinics of North America. 2009 ; 655 – 674.
2. Piñeros M, Pardo C, Otero J, Suarez A, Vizcaíno M, et al. Protocolo de vigilancia en salud pública de las leucemias agudas pediátricas. Revista Colombiana de Cancerología 2007; 11(4):219-227
3. Jimenez R, Valdez J, Rosell E, Pedrayes JL, Peón L González MC, et al. Complejidades de la Nutrición Oncológica Pediátrica. Revista Gastrohnutp 2010; 12: 15-23.
4. Bathia S. Influence of race and socioeconomic status on outcome of children treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. Current opinion in pediatrics 2004; 16: 9 – 14.
5. Pieters R, Carroll WL. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. Pediatric Clinics of North America 2008; 55: 1 – 20.
6. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica – ACHOP. Protocolo para el tratamiento de leucemia linfocítica aguda en niños LLA – ACHOP 2006. Basado en BFM intercontinental 2002. Bogotá (Colombia).
7. Vrooman L, Silverman LB. Childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors. Current opinion of pediatrics 2009; 21: 1 – 8.
8. Barr R. Assessing the impact of nutritional status on clinical outcomes in children and adolescents with cancer: A focus on the contributions from Mexico. Hematología 2010; 11 (1): 25 – 29.

9. Sala A, Pencharz P, Barr R. Children, Cancer, and Nutrition. A dynamic triangle in review. *Cancer* 2004; 4: 677 – 87.
10. Reilly J, Weir J, McColl J, Gibson B. Prevalence of protein-energy malnutrition at diagnosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 1999; 29: 194 – 197.
11. González A, Cortina L, González P, González C, García T, Svarch EG. Longitudinal assessment of nutritional status in Children treated for acute lymphoblastic leukemia in Cuba. *European Journal of cancer* 2004; 40: 1031 – 1034.
12. Papadopoulou A. Aspectos nutricionales de los cánceres infantiles. *Anales Nestlé* 2005; 63: 143-154.
13. Antillón F, Maselli T, Garcia T, Rossi E, Sala A. Nutritional status of children during treatment for acute lymphoblastic leukemia in the central American pediatric hematology oncology association (AHOPCA): Preliminary data from Guatemala. *Pediatric Blood Cancer* 2008; 50: 502 – 505.
14. Khan AR, Sheikh MH, Intekhab K. Preexisting malnutrition and treatment outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pak Med Assoc* 2006; 56: 171- 173.
15. Delbecquec L, Gottrand F, Ategbo S, Nelken B. Nutritional status of children with acute lymphoblastic leukemia: a longitudinal study. *Am J Clin nutr* 1997; 65: 95 – 100.

16. Uderzo C, Rovelli A, Bonomi M, Barzaghi A, Strada S, Balduzzi A, et al. Nutritional status in untreated Children with acute leukemia as compared with Children without malignancy. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 1996; 23 (1): 34 – 37.
17. Rivera R, Frenk S, Cardenas R, Perez O, Martinez A. Early death in Children with acute lymphoblastic leukemia: Does malnutrition play a role? *Pediatric hematology and oncology* 2008; 25: 17 – 26.
18. Dávila M, Novelo H, Marquez R, Cortes E, Pérez P, Cerda R. Indicadores nutricionales en niños con leucemia linfoblástica aguda. *Revista Médica Instituto Mexicano del Seguro Social* 2010. 48; 639 – 644.
19. Sala A, Rossi E, Antillón F. Nutritional status at diagnosis in Children and adolescents with cancer in the Asociación de Hematooncología Pediátrica de Centro America (AHOPCA) countries: preliminary results from Guatemala. *Pediatric blood cancer* 2008; 50: 499-501.
20. Viana MB, Murao M, Ramos G, Oliveira HM, Carvalho RI, Bastos M, et al. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukemia: a multivariate analysis. *Archives of disease in childhood* 1994; 71: 304 – 310.
21. Lobato E, Lopez E, Ruiz GJ. A critical review of the prognostic value of the nutritional status at diagnosis in the outcome of therapy of children with acute lymphoblastic leukemia. *Rev invest clin.* 2003; 55: 31 – 35.

22. Baillargeon J, Langevin AM, Lewis M, Estrada J, Mullins J, Pitney A, et al. Obesity and survival in a cohort of predominantly hispanic Children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric hematology oncology* 2006; 28; 575 – 578.
23. Hijiya N, Panetta J, Zhou Y, Kyzer E, Howard S, Jeha S, Bassem I, et al. Body mass index does not influence pharmacokinetics or outcome of treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 108: 3977 – 4002.
24. Ministerio de la Protección Social. *Resolución número 00002121. 9 de Junio* . Bogotá : Ministerio de la Protección Social, 2010.
25. Gupta S, Bonilla M, Fuentes SL, Caniza M, Howards SC, Barr R, et al. Incidence and predictors of treatment related mortality paediatric acute leukemia in El Salvador. *British journal of cancer* 2009. 100, 1026 – 1031.
26. Viana M, Ferreira R, De Oliveria B, Murao M, Andrade C, Duarte A. Nutritional and socio – economic status in the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematologica* 2001; 86: 113 – 120.
27. Mejia JM, Fajardo A, Reyes NI, Bernaldez R, Mejia AM, Navarrete S, et al. Malnutrition in childhood lymphoblastic leukemia: A predictor of early mortality during the induction to remission phase of the treatment. *Archives of medical research* 1999; 30: 150-153.
28. National Cancer Institute. Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos de la Salud de EE.UU. *Leucemia linfoblástica aguda infantil: Tratamiento (PDQ)*. [Citado el: 11 de 01 de 2012.]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/LLAinfantil/HealthProfessional/page7>.

29. Carroll WL, Bhojwani D, Min DJ, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2003; 102-31

30. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Mechanisms of disease: Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine* 2004; 350:1535-48.

31. Documento del alcance y objetivos. Guía Número 10. Guía de detección temprana, diagnóstico, atención integral y seguimiento de leucemias y linfomas. [Citada Marzo 2011.]

Disponible

desde:<http://www.minproteccionsocial.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/>

ANEXO No. 1

INSTRUMENTO RECOLECCION DE DATOS

Nombre:

Apellidos:

Documento de identidad: _____

Residencia: Urbana Rural

Departamento:

Seguridad social: Contributivo Subsidiado Vinculado Particular
 Otro

Edad: _____

Sexo: Femenino Masculino

Peso: _____ Kg

Talla: _____ cm

IMC: _____

Obesidad Sí No
Sobrepeso Sí No

Peso/Talla: _____

DNT aguda Sí No

Talla/Edad: _____

DNT crónica Sí No

Fecha de ingreso: _____

Fecha de diagnóstico: _____

Conteo de leucocitos al Dx: > 50.000 < 50.000 - >20.000 < 20.000

Inmunofenotipo: _____

Citogenética: _____

Compromiso SNC al Dx : Si No

Respuesta a prednisolona:

Médula ósea al día 15:

Médula ósea al fin de inducción:

Clasificación del riesgo: Estándar Alto

Fecha fin de inducción: _____

Muerte en inducción: Si No

Evento: Si No

Fecha del evento: _____

Etapas del evento:

Inducción Consolidación Reintensificación Mantenimiento I

No dato

Recaída: Si No

Fecha de recaída: _____

Tipo de recaída: _____

Etapas de recaída:

Inducción Consolidación Reintensificación Mantenimiento I

No dato

Muerte: Si No

Fecha de muerte: _____

Causa de la muerte:

- | | | |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> Progresión enfermedad | <input type="checkbox"/> Lisis Tumoral | <input type="checkbox"/> Hemorragia cerebral |
| <input type="checkbox"/> Hemorragia Trombosis | <input type="checkbox"/> Cor Anémico | <input type="checkbox"/> Sepsis + NF |
| <input type="checkbox"/> Sepsis sin NF | <input type="checkbox"/> Otra | <input type="checkbox"/> Desconocida |

Etapas de la muerte:

- Inducción Consolidación Reintensificación Mantenimiento I
 No dato

Fecha último control: _____

Abandono: Si No Causa: _____

Etapas de abandono:

- Inducción Consolidación Reintensificación Mantenimiento I
 No dato

Causa de abandono:
