

# Desnutrición como factor pronóstico en la supervivencia del paciente pediátrico con cáncer en una institución colombiana

## Malnutrition as a Prognostic Factor for Survival of Pediatric Cancer Patients at a Colombian Institution

Gloria Suárez<sup>1</sup>, Gabriel Cano<sup>1</sup>, Libia Rodríguez<sup>2,3</sup>

1. Instituto de Cancerología Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

2. Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

3. Grupo de inmunología Celular e Inmunogenética, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

### Resumen

**Objetivo:** Determinar si la desnutrición es un factor pronóstico en la supervivencia de los niños con cáncer. **Métodos:** Se evaluó retrospectivamente una cohorte de 471 pacientes pediátricos con diagnóstico nuevo de cáncer, a los cuales se les determinó mediante Kaplan-Meier la supervivencia global y libre de recaída hasta 60 meses de seguimiento, según el estado nutricional al diagnóstico medido por los puntajes Z para los índices antropométricos peso y talla para la edad. Con el fin de evaluar el efecto del estado nutricional sobre la supervivencia teniendo en cuenta variables demográficas y oncológicas, se realizó el análisis multivariado Regresión de Cox. **Resultados:** La supervivencia global a los 12 meses fue menor en los desnutridos clasificados por puntaje Z peso para la edad y talla para la edad. El puntaje Z peso para la edad influyó en la supervivencia independientemente de las otras variables,  $p=0,027$ , razón de riesgo ajustado de 3,3, intervalo de confianza 95% 1,1-9,5. **Conclusiones:** La desnutrición de acuerdo con el puntaje Z peso para la edad y talla para la edad al ingreso es un factor pronóstico adverso en la supervivencia global en los pacientes pediátricos con cáncer. El efecto de la desnutrición en la supervivencia del paciente oncológico pediátrico aún es controversial.

**Palabras clave:** Desnutrición, supervivencia, neoplasias, asistentes de pediatría.

### Abstract

**Objective:** To determine if malnutrition is a prognostic factor in the survival of children with cancer. **Methods:** A retrospective evaluation was carried out on a cohort of 471 pediatric patients recently diagnosed with cancer; patients' overall survival and relapse free rates up to 60 months follow up was determined by Kaplan-Meier in accordance with nutritional state at diagnosis, measured by anthropometric index Z- score for weight and height according to age. The multivariable Cox regression analysis was used to evaluate the effect of nutritional state on survival in relation to demographic and oncological variables. **Results:** Overall survival at 12 months was lower among the malnourished classified by weight and height Z- score according to age. The Z- weight score according to age influenced survival independent of other variables,  $p=0.027$ , adjusted risk cause at 3.3, 95% confidence interval: 1.1-9.5. **Conclusions:** Malnutrition as classified by Z-weight and height score according to age at admission is an adverse prognostic factor for the overall survival of pediatric cancer patients. The effect of malnutrition on pediatric cancer patients remains controversial.

**Key words:** Desnutrition, Survival, Neoplasms, Pediatric Assistans

Correspondencia.

Gloria Suárez-Vallejo. Instituto de Cancerología Clínica Las Américas. Diagonal 75 B No. 2 A 80/140. Medellín, Colombia.

Teléfono: (574)340 9393-340 9318.

Correo electrónico: gesuarezv@hotmail.com

Fecha de recepción: 9 de diciembre del 2010. Fecha de aprobación 22 de noviembre del 2011.

## Introducción

El cáncer es poco común en los niños y los adolescentes, con una incidencia anual de 15,4 casos por 100.000 personas menores de 20 años de edad en los Estados Unidos. La leucemia linfocítica aguda es el cáncer más común en la población menor de 15 años, pues representa el 23% de los cánceres diagnosticados en este grupo de edad (1,2). En Colombia está en desarrollo el registro nacional de cáncer pediátrico; sin embargo, según la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica (ACHOP), se presentan aproximadamente 2.500 casos nuevos al año.

Durante los últimos 40 años se ha logrado una mejoría dramática en la supervivencia del niño con cáncer pediátrico (especialmente, en la leucemia linfocítica aguda en países desarrollados, con cifras hasta del 80% a 5 años), gracias a los avances de los grupos colaboradores internacionales, los cuales demostraron que el trabajo multidisciplinario es indispensable para lograr un manejo óptimo, con menos complicaciones en el tratamiento y secuelas a largo plazo (3).

Desafortunadamente, en Colombia se carece de trabajos colaboradores nacionales que muestren realmente la situación; sin embargo, las tasas de curación no superan el 60% en algunas instituciones (4,5), lo cual podría deberse a múltiples situaciones aún no estudiadas a profundidad, y que podrían ir desde posibles diferencias en las características genéticas y biológicas de las neoplasias hasta las condiciones socioeconómicas desfavorables del país, todo lo cual impide un tratamiento integral adecuado. En países con prevalencias altas de desnutrición se ha mostrado que el estado nutricional de los niños y de los adolescentes con cáncer es un factor pronóstico en la supervivencia de estos pacientes; en particular, cuando no se hace una oportuna y eficaz intervención nutricional (6,7).

La prevalencia de desnutrición en los pacientes pediátricos con diagnóstico nuevo de cáncer varía entre el 8% y el 60%, dependiendo del tipo de cáncer y del estado avanzado de la enfermedad, si bien es más común en los países en vías de desarrollo (7,8). En los países industrializados la desnutrición en los pacientes oncológicos pediátricos ha ido disminuyendo, al igual que su impacto al momento del diagnóstico y las complicaciones en el tratamiento. Ahora la preocupación en dichos países se centra en el aumento de la prevalencia de niños obesos,

con las consecuencias inherentes sobre la salud de este grupo poblacional. Específicamente, en los niños obesos con cáncer se ha observado un mayor número de complicaciones durante su tratamiento y una disminución en la supervivencia (1,8-10).

La mayoría de los estudios que han evaluado el efecto de la desnutrición en la supervivencia de los niños han sido realizados con leucemia linfocítica aguda. En un trabajo mexicano Lobato *et al.* (1989) reportaron por primera vez tal asociación (11), la cual confirmaron luego mediante un nuevo estudio (2003) (12).

En otros países con alta prevalencia de desnutrición, como la India y Pakistán, el estado nutricional en pacientes pediátricos con leucemias se ha asociado a una mayor presencia de recaídas y complicaciones durante el tratamiento oncológico (13,14). Así mismo, en reportes de pacientes con tumores sólidos, como neuroblastoma metastásico, tumor de Wilms y ciertos tumores cerebrales (meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos), se ha encontrado una disminución en la supervivencia; especialmente, cuando el peso tumoral sobrepasa el 10% del peso corporal del niño, y en enfermedad avanzada al diagnóstico (15-17).

En contraste con lo anterior, en otros estudios, como el de Weir *et al.*, donde se evaluó a pacientes con leucemia linfocítica aguda en el Reino Unido, o el de Pedrosa *et al.*, donde la prevalencia de desnutrición fue del 23,5% en pacientes que recibieron soporte nutricional continuo desde el momento del diagnóstico, no se observó una asociación entre la desnutrición y la disminución en la supervivencia (6,18).

La evaluación nutricional al momento del diagnóstico del niño con cáncer debería ser lo más completa posible, teniendo en cuenta tanto la valoración clínica como la de laboratorio, con el fin de realizar las intervenciones nutricionales pertinentes antes de iniciar el tratamiento.

El pilar de la evaluación para detectar los niños en alto riesgo de desnutrición es la determinación de las medidas antropométricas básicas de peso y talla según edad y sexo, con sus índices: índice de masa corporal para la edad, peso para la edad, talla para la edad, y peso para la talla (19,20), de acuerdo con patrones de referencia nacionales o internacionales. La Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene curvas de crecimiento actualizadas

en 2006, las cuales fueron adoptadas en Colombia como los patrones de crecimiento para los niños, las niñas y los adolescentes de 0 a 18 años de edad, en la Resolución 2121 de 2010 (21).

El objetivo del presente estudio fue determinar si la desnutrición es un factor pronóstico en la supervivencia en los niños con cáncer del Instituto de Cancerología de la Clínica Las Américas, de Medellín (Antioquia).

## Métodos

Se evaluó retrospectivamente una cohorte de 471 pacientes atendidos en el servicio de Oncología Pediátrica del Instituto de Cancerología, de la Clínica Las Américas, de Medellín, entre el 1° de enero de 1998 y el 31 de diciembre de 2008. Se realizó el seguimiento de los pacientes hasta el 30 de abril de 2010 (fecha en que terminó el estudio).

Los criterios de inclusión fueron: pacientes menores de 18 años con diagnóstico nuevo de cáncer que no hubieran recibido tratamiento previo con quimioterapia o radioterapia, y que tuvieran por lo menos el dato del peso al ingreso a la institución. Los criterios de exclusión fueron: comorbilidades asociadas que afectaran el estado nutricional (por ejemplo: diabetes, cardiopatía congénita con compromiso hemodinámico, síndrome de Down, entre otros).

Las medidas antropométricas pretratamiento, peso y talla fueron tomadas personalmente por los dos médicos oncólogos pediatras en sus consultorios, dotados con báscula y tallímetro, en la primera consulta en la institución, y los datos fueron registrados en la historia clínica.

Para cumplir el objetivo propuesto se llevó a cabo el siguiente plan de análisis: después de haber recogido toda la información de las historias clínicas en una base de datos en el programa informático Excel, se tomó el peso y la talla de los niños de la primera consulta, y se ingresó la información en los paquetes informáticos de la OMS ANTHRO (2007) (22) para niños menores de 5 años y ANTHRO PLUS (2007) (23) para pacientes entre 5 y 18 años), con el fin de obtener los puntajes Z (indicador de la dirección y grado en que un valor individual de peso o talla se aleja de la media hacia arriba o hacia abajo, en una escala de unidades de desviación estándar) para los índices: peso para la edad, talla para la edad, peso para la talla e índice de masa corporal para la edad.

Por recomendación de la OMS, el puntaje Z peso para la talla solo se utilizó en niños menores de 5 años, y el puntaje Z peso para la edad, únicamente para menores de 10 años. Los demás índices se usaron para todos los pacientes, y posteriormente se procedió a clasificar a los pacientes según el estado nutricional de acuerdo con los índices antropométricos, en 2 grupos, según el puntaje Z: <-2 (desnutridos) y  $\geq$ -2 (nutridos).

Dado que el programa ANTHRO PLUS (para niños mayores de 60 meses) no calcula el puntaje Z peso para la edad para mayores de 10 años, el estado nutricional de los pacientes que solo tenían el peso en este grupo de edad se definió empleando la clasificación propuesta por la OMS según el percentil de peso para la edad (24). Los grupos quedaron definidos de la siguiente manera: *Desnutrido* < percentil 10 y *Nutrido*  $\geq$  percentil 10.

Según la OMS, se define desnutrición aguda como peso para la edad inferior a -2 desviaciones estándar (*puntaje Z* <-2) del peso promedio de la población estándar de referencia; y desnutrición crónica, a su vez, se define como talla para la edad inferior a -2 desviaciones estándar (*puntaje Z* <-2) (25).

Ningún paciente del presente estudio recibió una intervención nutricional por nutricionista desde el diagnóstico del cáncer, ni posteriormente de forma continua, durante el tratamiento antineoplásico. Solo algunos pacientes recibieron intervención nutricional durante las hospitalizaciones, para aplicación de quimioterapia o por alguna complicación; por lo tanto, se tuvo en cuenta esta variable en el análisis, con el fin de determinar si dicha intervención pudo afectar el estado nutricional de los pacientes evaluados, aunque ninguno de los pacientes recibió manejo nutricional en forma oportuna y eficaz.

Para describir las diferentes variables demográficas, nutricionales y oncológicas en la población de estudio se usaron frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, y media  $\pm$  desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) para las variables cuantitativas, según la distribución de los datos.

Se estimó la función de supervivencia global a los 12, a los 36 y a los 60 meses de seguimiento por medio del método Kaplan-Meier, y se utilizó la prueba de Log Rank para comparar las curvas

de supervivencia. Las tasas de supervivencia se presentan como  $\% \pm$  error estándar.

Para la supervivencia global se definió el tiempo de supervivencia (calculada esta última en meses) como el tiempo transcurrido desde la fecha del ingreso al estudio hasta la fecha de la muerte por la neoplasia. Se consideraron como datos censurados: si el paciente estaba vivo a la fecha de la última consulta; si había fallecido por otra causa; o si se había perdido su rastro en el seguimiento.

Para la supervivencia libre de recaída se definió el tiempo de supervivencia (calculada en meses) como el tiempo transcurrido desde la fecha del ingreso al estudio hasta la fecha de la recaída de la enfermedad oncológica. Se consideraron como datos censurados: si el paciente estaba vivo a la fecha de la última consulta; si había fallecido por otra causa; o si se había perdido su rastro en el seguimiento.

Se calcularon las curvas de supervivencia global y libre de recaída de acuerdo con el estado nutricional, según los índices antropométricos pretratamiento. Se realizó un análisis multivariado con el método de regresión de Cox para calcular la razón de riesgo ajustada (HR) de muerte o recaída de los pacientes desnutridos con respecto a los nutridos, teniendo en cuenta las variables demográficas y oncológicas que mostraron influir de alguna forma en la supervivencia en el análisis univariado, así como las que tuvieran relevancia clínica.

Las variables demográficas y oncológicas incluidas tanto en el análisis univariado como en el multivariado, al igual que su respectiva categorización, fueron: género, edad (la cual se agrupó en quinquenios), residencia habitual del paciente (el *departamento de residencia habitual* fue agrupado en Antioquia y otros; *el área de residencia*, en rural y urbano), el régimen de Seguridad Social (afiliación en salud que tiene el paciente de acuerdo con el sistema vigente de Seguridad Social en Salud: contributivo y subsidiado, o vinculado), el tipo de cáncer (leucemias agudas y tumores sólidos), el estado de la enfermedad (se agruparon para *tumores sólidos en enfermedad no avanzada* los estados I, II, y riesgos bajos e intermedios de las diferentes entidades oncológicas; y en *enfermedad avanzada*, los estados III, IV y riesgos altos (7,8,26). Por otra parte, las leucemias fueron agrupadas en riesgo (*bajo y alto*); y según la modalidad de tratamiento recibido (quimioterapia sola, quimioterapia combinada con otra modalidad y otros), la intensidad del protocolo

de quimioterapia recibido (dependiendo del tipo de medicamentos suministrados, la dosis, el número de ciclos, la severidad de la mielosupresión, la mucositis, y la fiebre e infección conocidos, se clasificó en: *quimioterapia no intensiva e intensiva* (16).

Las diferentes pruebas utilizadas fueron consideradas con una significancia estadística  $\alpha=0,05$ . Todos los análisis fueron llevados a cabo en el programa STATA 9 versión 9,2.

## Resultados

### *Características demográficas y oncológicas*

Según la distribución de los grupos de edad, la mayoría de los niños tenían entre 6 y 15 años (65,2%). Predominaron los pacientes hombres (57,5%) y los procedentes del área urbana (87%). La mayoría de los pacientes residían en el departamento de Antioquia (94,5%); principalmente, en el Valle de Aburrá (66,5%), seguido de la regional de Oriente (6,8%) y de Urabá (5,9%). Provenían de otros departamentos de Colombia el 5,3% de los individuos (Chocó, Córdoba), y un paciente era natural de Panamá. Respecto al régimen de salud se encontró una mayor frecuencia de pacientes en el régimen contributivo, en el 74,9% de los casos (Tabla 1).

Los principales tipos específicos de cáncer diagnosticados fueron: leucemia linfocítica aguda, en el 21% de los casos (n=99), seguida por: 9,6%, con enfermedad de Hodgkin (n=45); osteosarcoma, en el 7,9% (n=37); tumor de Wilms, en el 7,7% (n=36); y linfoma no Hodgkin en el 7,1% (n=33).

Se observó un predominio de los pacientes con tumores sólidos (74,1%), los cuales eran más habituales con enfermedad avanzada (56,2%). La mayoría de las leucemias fueron de riesgo alto (84,4%) (Tabla 2). En el 86,2% de los pacientes (n=406) se inició tratamiento oncológico basado en quimioterapia, distribuidos así: el 27,3% de los pacientes recibieron quimioterapia sola, y el resto, quimioterapia combinada con otra modalidad terapéutica (radioterapia, cirugía). A la mayoría de los pacientes que recibieron quimioterapia (56%) se les aplicaron medicamentos en dosis altas (quimioterapia intensiva) (Tabla 2).

La mediana de seguimiento de los 471 pacientes fue de 32,8 meses, con un rango intercuartil entre 11,5 y 68,6 meses. Durante el tiempo de seguimiento el 27% de los pacientes fallecieron, y el 25,7% presentaron recaída de la enfermedad

(Tabla 2). Se presentó un 14,6% de pérdidas durante el seguimiento, así como un 2,6% de abandonos. De los pacientes objeto de estudio, 238 (50,5%) recibieron intervención nutricional por nutricionista en forma ocasional, por alguna hospitalización.

**Tabla 1.** Características demográficas de los pacientes oncológicos pediátricos al ingreso

Característica	Total n=471	
	No. pacientes	%
<b>Grupos de edad</b>		
<1 año	23	4,9
1-5 años	129	27,4
6 -10 años	154	32,7
11-15 años	153	32,5
>15 años	12	2,5
<b>Género</b>		
Masculino	271	57,5
Femenino	200	42,5
<b>Área de residencia habitual</b>		
Urbana	410	87,0
Rural	61	13,0
<b>Residencia habitual: Antioquia</b>		
Valle de Aburrá	313	66,5
Oriente	32	6,8
Urabá	28	5,9
Suroeste	21	4,5
Occidente	12	2,5
Norte	13	2,8
Nordeste	10	2,1
Magdalena Medio	8	1,7
Bajo Cauca	8	1,7
Otros departamentos	25	5,3
Otro país	1	0,2
<b>Régimen de Seguridad Social</b>		
Contributivo	353	74,9
Subsidiado	71	15,1
Vinculado	46	9,8
Otros	1	0,2

Entre los 127 pacientes fallecidos la causa principal de muerte fue la enfermedad neoplásica, con el 70,9% de los casos (n=90), seguida por un 23,3% de complicaciones infecciosas. Entre las otras causas de muerte estaban las complicaciones quirúrgicas y hemorrágicas.

#### Características nutricionales

Todos los pacientes tenían la medida del peso al momento de la primera consulta, pero la talla solo se obtuvo en 388 de los pacientes de la población

(82,6%), debido a dificultades técnicas por las deterioradas condiciones generales de algunos de ellos al momento de realizar esta medición. En el 96,4% de los casos se utilizaron los índices derivados del peso y talla para definir los puntajes Z. Se empleó el percentil peso para la edad en 17 pacientes mayores de 10 años (3,6%) que solo tenían el peso.

**Tabla 2.** Características oncológicas de los pacientes pediátricos al ingreso

Característica	Total n=471	
	No. pacientes	%
<b>Tipo de cáncer por grupos</b>		
Leucemias	122	25,9
Tumores sólidos	349	74,1
<b>Clasificación por estado del cáncer</b>		
<b>Leucemias</b>		
Riesgo bajo	19	15,6
Riesgo alto	103	84,4
<b>Tumor sólido</b>		
Enfermedad no avanzada	153	43,8
Enfermedad avanzada	196	56,2
<b>Modalidad de tratamiento recibido</b>		
Radioterapia sola	13	2,8
Radioterapia+cirugía	5	1,0
Cirugía sola	47	10,0
Manejo basado en quimioterapia	406	86,2
-Quimioterapia sola	111	27,3
-Quimioterapia+radioterapia	218	53,7
-Quimioterapia+cirugía	48	11,8
-Quimioterapia+radioterapia+cirugía	29	7,2
<b>Grupos por intensidad del protocolo de quimioterapia recibido</b>		
Dosis baja	123	30,3
Dosis intermedia	56	13,7
Quimioterapia intensiva	227	56,0
<b>Recaidas</b>		
Sí	121	25,7
No	350	74,3
<b>Muertes</b>		
Sí	127	27,0
No	344	73,0
	Rango intercuartil	Mediana
<b>Tiempo de seguimiento (meses)</b>	11,5-68,6	32,8

Tomando en cuenta la clasificación del estado nutricional según cada puntaje Z de los índices antro-

antropométricos analizados, se observó un 13,6% de pacientes con desnutrición aguda por puntaje Z peso para la edad <-2; también, un 12,9% de pacientes

con desnutrición crónica por puntaje Z talla para la edad <-2 (Tabla 3).

**Tabla 3.** Estado nutricional con respecto a los índices antropométricos de los pacientes oncológicos pediátricos al ingreso

Índice antropométrico	Puntaje Z<-2 (desnutrido)		Puntaje Z ≥ -2		Total pacientes
	No. pacientes	%	No. pacientes	%	
Peso para la edad <sup>1</sup>	42	13,6	267	86,4	309
Talla para la edad	50	12,9	338	87,1	388
Índice de masa corporal para la edad	38	9,8	350	90,2	388
Peso para la talla <sup>2</sup>	11	10,4	95	89,6	106
	Percentil <10		Percentil ≥10		
	No. pacientes	%	No. pacientes	%	
Percentil peso para la edad <sup>3</sup>	6	23,5	11	76,5	17

<sup>1</sup> Para menores de 10 años.

<sup>2</sup> Para menores de 5 años.

<sup>3</sup> Para mayores de 10 años de quienes no se tuvo disponibilidad de la talla al ingreso.

#### *Efecto del estado nutricional en la supervivencia*

La supervivencia global de la población en estudio a 60 meses fue de 76,8±2,3%. Cuando se evaluó la supervivencia global según el puntaje Z peso para la edad al ingreso, se observaron tasas similares en los pacientes desnutridos (Z<-2), comparados con el grupo de nutridos (Z≥-2) a los 60 meses (74,4±0,1% vs. 85,1±0,1%; p=0,134) y a los 36 meses de seguimiento (74,7%±0,1% vs. 86,1±0,1%; p=0,060). Pese a lo anterior, a los 12 meses se observó una disminución en la tasa de supervivencia en el grupo Z<-2 (desnutridos), comparada con la que se observó en los pacientes Z≥-2 (nutridos) (85,4±6,1% vs. 94,5±1,5%; p=0,046) (Figura 1A).

La tasa de supervivencia global según el puntaje Z talla para la edad al ingreso en los pacientes desnutridos (Z<-2) fue similar comparada con el grupo de nutridos (Z≥-2) a los 60 meses (74,2±0,1% vs. 78,4±0,0%; p=0,261) y a los 36 meses de seguimiento (74,2±0,1% vs. 82,8±0,0%; p=0,125). A los 12 meses se observó una disminución en la tasa de supervivencia en el grupo Z<-2 (desnutridos), comparada con la que se observó en los pacientes Z≥-2 (nutridos) (88,6±4,8% vs. 95,6±1,2%; p=0,037) (Figura 1B).

Las tasas de supervivencia global a los 12, a los 36 y a los 60 meses, según los índices antropométricos puntaje Z para índice de masa corporal para

la edad y peso para la talla al ingreso para los dos grupos desnutrido y nutrido, fueron similares (Log rank p>0,05) (Figura 1C y 1D).

La supervivencia libre de recaída de la población en estudio a los 60 meses fue de 68,9±2,5%. Las tasas de supervivencia libre de recaída a los 12, a los 36 y a los 60 meses fueron similares en pacientes desnutridos y nutridos (Log rank p>0,05), según los índices antropométricos puntajes Z para peso para la edad, talla para la edad, índice de masa corporal para la edad y peso para la talla al ingreso (Figura 2).

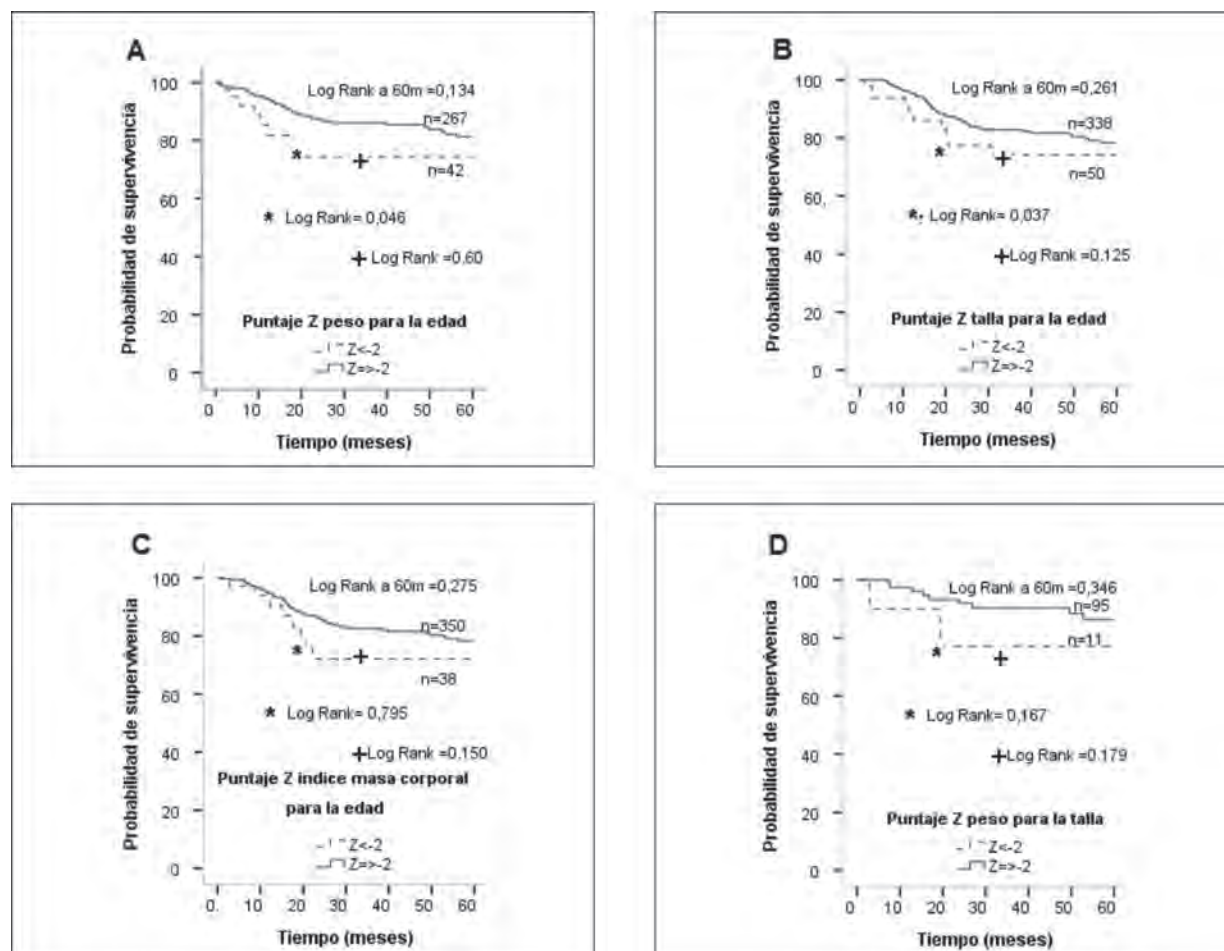
No se realizaron análisis de supervivencia, ni global ni libre de recaídas comparativo entre nutridos y desnutridos dentro del grupo de pacientes evaluados según el estado nutricional por el percentil peso para la edad por el número reducido de esta población (n=17).

#### *Efecto de las características demográficas y oncológicas en la supervivencia*

Al evaluar las tasas de supervivencia global a 60 meses, de acuerdo con las características sociodemográficas y oncológicas del estudio, se observaron diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia según la clasificación por estados de los tumores sólidos (tumor no avanzado 91,5±2,6% vs. tumor avanzado 66,9±3,9%; p<0,0001); también, en la modalidad de trata-

miento recibido (quimioterapia sola  $81,1\pm 4,4\%$ , quimioterapia combinada  $72,4\pm 3\%$ , sin quimioterapia  $94,5\pm 3,1\%$ ;  $p=0,017$ ) y en la intensidad de la

quimioterapia recibida (no intensiva  $84,1\pm 3,3\%$  vs. intensiva  $67,2\pm 3,6\%$ ;  $p=0,001$ ).



\* Log rank a los 12 meses de seguimiento.  
+ Log rank a los 36 meses de seguimiento.

**Figura 1.** Supervivencia global a los 12, a los 36 y a los 60 meses, de acuerdo con el estado nutricional según el puntaje Z de los índices antropométricos: A) peso para la edad; B) talla para la edad; C) índice de masa corporal para la edad; y D) peso para la talla

Las tasas de supervivencia según las variables: género; lugar y área de residencia; régimen de salud; grupos de edad; grupos de cáncer; las leucemias clasificadas por riesgos y la intervención nutricional fueron similares en los grupos analizados ( $p>0,05$ ).

Por otra parte, cuando se evaluó la supervivencia libre de recaída de acuerdo con las características sociodemográficas y oncológicas del estudio, no se observaron diferencias significativas en los grupos analizados, excepto en la supervivencia libre de

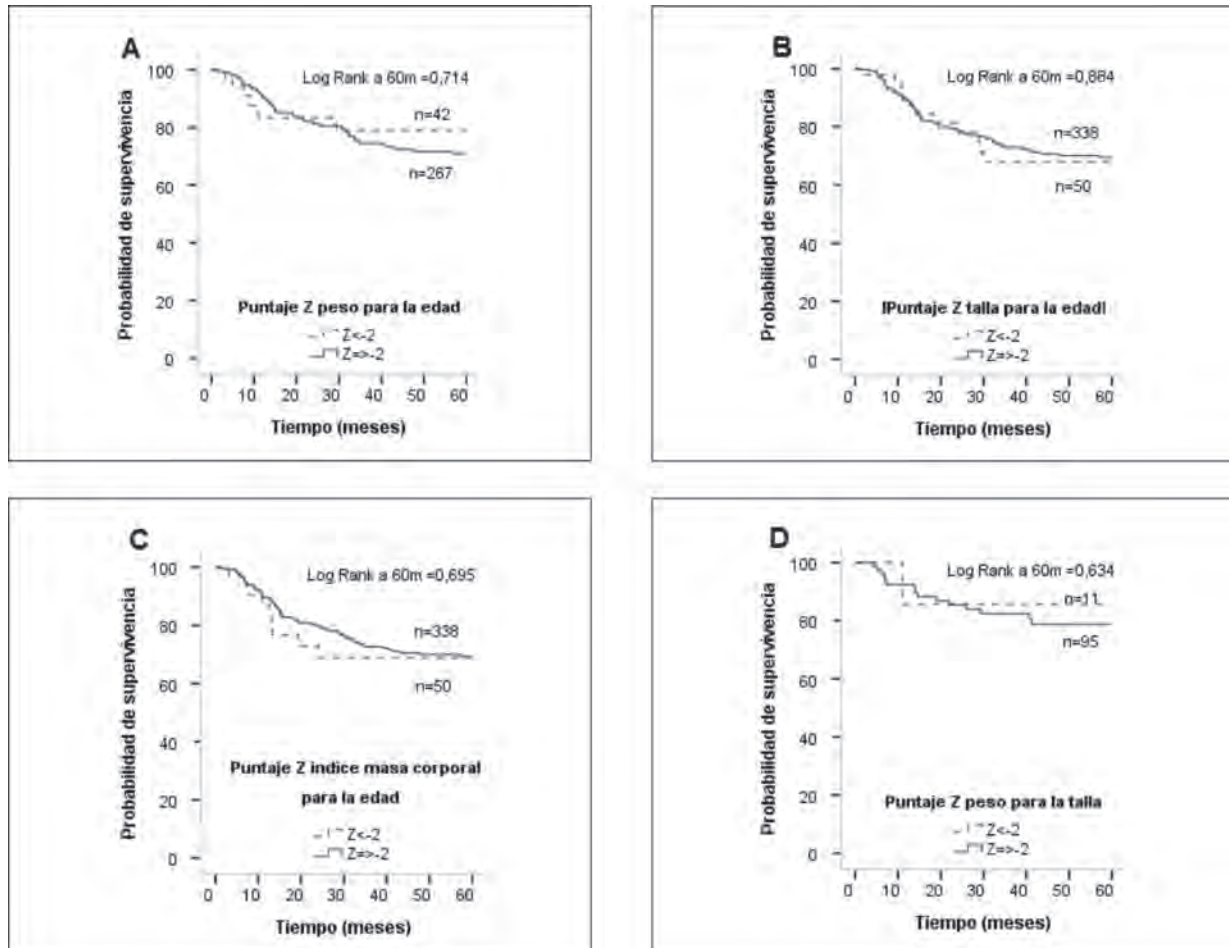
recaída a 60 meses según el tipo de tumor sólido: en tal caso se observó una disminución de la supervivencia en aquellos pacientes con tumor avanzado ( $64,9\pm 0,4\%$ ), en comparación con el grupo de pacientes con tumores no avanzados ( $79,5\pm 0,4\%$ ;  $p=0,035$ ).

#### *Análisis multivariado (regresión de Cox)*

Se observó que el índice antropométrico puntaje Z peso para la edad al ingreso tuvo influencia en la supervivencia global a 12 meses, independien-

temente de las otras variables,  $p=0,027$ , razón de riesgo (HR)=3,3, IC 95% 1,1-9,5, ajustado por las variables sociodemográficas y oncológicas significativas en el análisis univariado, y por las que tenían

relevancia clínica (lugar y área de residencia, régimen de salud, grupo de cáncer, tumores sólidos clasificado por estados, intensidad de la quimioterapia y modalidad de tratamiento recibido).



**Figura 2.** Supervivencia libre de recaída a los 60 meses, de acuerdo con el estado nutricional según el puntaje Z de los índices antropométricos: A) peso para la edad; B) talla para la edad; C) índice de masa corporal para la edad; y D) peso para la talla

No se encontró que el estado nutricional influyera en la supervivencia global, ni en la libre de recaídas, cuando se realizó el análisis multivariado (regresión de Cox) con los otros índices antropométricos analizados, ni con las variables demográficas y oncológicas que mostraron influir de alguna forma en la supervivencia en el análisis univariado y que tenían relevancia clínica (Tabla 4).

## Discusión

La prevalencia de la desnutrición de los niños al momento del diagnóstico de cáncer varía depen-

diendo del tipo de cáncer, del estado avanzado de la enfermedad y del país donde se encuentre (8,27). En el presente estudio se encontró una prevalencia de desnutrición aguda del 13,6% por el puntaje Z (<-2) de peso para la edad y de desnutrición crónica del 12,9% por el puntaje Z (<-2) de talla para la edad.

Cabe destacar la alta prevalencia de la desnutrición aguda, si se tiene en cuenta que la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia de 2005 reportó la presencia de desnutrición aguda en el 5,5% de los niños del país (28).



Aunque esta investigación halló una predominancia de los tumores sólidos con enfermedad avanzada (56,2%) en los pacientes estudiados, lo cual bien podría explicar la alta prevalencia de la desnutrición aguda, se requieren futuras investigaciones para establecer qué otros factores están in-

fluyendo. El reporte de desnutrición encontrado en la institución donde se trabajó permite establecer que se trata de un problema importante, el cual amerita una atención oportuna como parte de un tratamiento integral en los niños con cáncer desde el momento del diagnóstico.

**Tabla 4.** Razón de riesgo (HR) crudo y ajustado según el estado nutricional, de acuerdo con los índices antropométricos

Índice antropométrico	Seguimiento (meses)	HR crudo	IC 95%	HR ajustado	IC 95%
Peso para la edad	12	2,7	1-7,7	3,3	1,1 -9,5
	36	2,1	0,9-4,5	1,9	0,8-4,5
	60	1,8	0,8-3,8	1,6	0,7-3,8
Talla para la edad	12	2,8	1,0-8,0	2,5	0,1-1,4
	36	1,7	0,8-3,3	1,4	0,7-2,8
	60	1,4	0,7-2,9	1,3	0,6-2,5
Índice masa corporal para la edad	12	1,2	0,3-5,3	1,1	0,2-4,7
	36	1,7	0,8-3,6	1,4	0,7-3,1
	60	1,5	0,7-3,1	1,3	0,6-2,7
Peso para la talla	12	4,7	0,4-51,4	2,5	0,1-49,9
	36	2,8	0,6-13,5	1,7	0,3-10,7
	60	2	0,4-9,5	1,1	0,2-6,4

En la actualidad el desarrollo de terapias complejas multidisciplinarias para el tratamiento del cáncer (nuevas drogas, técnicas quirúrgicas, radioterapia de alta tasa, etc.) ha logrado cambiar el pronóstico, y ha convertido el cáncer en los niños en una enfermedad tratable y curable en los países industrializados, con tasas de curación del 80% en la leucemia linfocítica aguda (3,10).

La supervivencia global y libre de recaída a 60 meses que se halló en la población observada está por debajo del porcentaje reportado; se requiere, tanto, un análisis más detallado de cada uno de los tipos específicos de cáncer, así como de los diferentes protocolos de tratamiento utilizados (idealmente, con datos nacionales) para definir las posibles razones de dichas supervivencias, más bajas que las alcanzadas en países industrializados.

En la población estudiada se encontró una supervivencia global a los 12 meses menor en los pacientes desnutridos, comparada con los nutridos, según el puntaje Z peso para la edad y talla para la edad al ingreso; eso, probablemente, debido a que la mayoría de los tratamientos con quimioterapia duran 1 año o menos. En otros casos es en este tiempo (el primer año) cuando son más intensivos los protocolos de tratamiento, y los pacientes desnutridos

podrían tener una baja tolerancia al tratamiento y retrasos en él, con una respuesta antineoplásica desfavorable (11,12).

En varios estudios se ha analizado el efecto de la desnutrición en la supervivencia de los niños con leucemia linfocítica aguda y con algunos tumores sólidos; dichos estudios han arrojado resultados contradictorios. Mientras algunos reportes muestran un efecto negativo de la desnutrición en la supervivencia tanto global como libre de recaídas en leucemia linfocítica aguda en países en vías de desarrollo con prevalencias altas de desnutrición (29-31), otros investigadores no han observado tal relación, gracias a un soporte nutricional continuo desde el momento del diagnóstico, o en países con prevalencias bajas de desnutrición (6,18).

A raíz de un estudio con 100 niños mexicanos con leucemia linfocítica aguda, Rivera *et al.* reportaron no hallar influencia de la desnutrición en la mortalidad temprana durante la fase de inducción del tratamiento (32). Por otra parte, en una investigación latinoamericana (Brasil y El Salvador) hecha a 443 niños con leucemia aguda y tumores sólidos, evaluados mediante el puntaje Z para peso para la edad y peso para la talla, y quienes recibieron soporte nutricional continuo desde el momento del

diagnóstico, Pedrosa *et al.* no encontraron diferencias en cuanto a la supervivencia de acuerdo con el estado nutricional (6), lo cual muestra que la desnutrición es un factor pronóstico modificable con el tratamiento nutricional oportuno y continuo.

No obstante lo anterior, en el presente estudio no se halló diferencia significativa en la supervivencia global a los 36 meses, ni a los 60 meses, entre los pacientes desnutridos y los nutridos; ello contraría lo que han reportado investigadores como Lobato, y Viana *et al.* (12,33) en niños con leucemia linfóide aguda. Probablemente, los resultados de la presente investigación son atribuibles al número de pacientes, relativamente pequeño, en los grupos definidos como desnutridos según  $Z < -2$ , necesarios para el seguimiento a largo plazo. Se requiere un estudio prospectivo, con un número mayor de pacientes, para evaluar el efecto de la desnutrición en la supervivencia a los 36 y a los 60 meses.

En el presente estudio se observó que los pacientes desnutridos por puntaje Z peso para la edad al ingreso tuvieron 3,3 veces más riesgo de morir por cáncer que los pacientes nutridos a los 12 meses de seguimiento, independientemente de las otras variables, lo cual está de acuerdo con lo reportado por algunos investigadores.

Lobato *et al.* (2003) publicaron una revisión crítica de 9 artículos publicados hasta ese momento, con 500 pacientes pediátricos con leucemia linfóide aguda, y de los cuales el 24,8% se hallaban desnutridos. La supervivencia global a 5 años observada en niños bien nutridos (59%) fue mayor, en comparación con la observada en niños desnutridos (26%;  $p < 0,001$ ), lo cual reporta un riesgo relativo de muerte de 1,8 (IC95% 1,72 -1,88) durante el seguimiento a 5 años en pacientes con leucemia linfóide aguda bien nutridos, comparados con los desnutridos. Además, la misma revisión observó que la supervivencia disminuyó en los pacientes desnutridos cuando el seguimiento se evaluó a los 8-10 años (12).

Hasta el momento hay pocas investigaciones capaces de explicar la disminución en la supervivencia global y el aumento en el riesgo de morir por cáncer en los pacientes pediátricos desnutridos; por lo tanto, se hacen necesarios nuevos estudios que profundicen en esta área del conocimiento.

Las razones que se han encontrado en la literatura médica para la anterior situación se incluyen:

a) Los pacientes desnutridos requieren reducción en la dosis de los medicamentos antineoplásicos por baja tolerancia, usualmente hematológica, en comparación con las dosis indicadas en pacientes bien nutridos; por ende, en ellos se presenta un menor efecto antineoplásico (7,33); b) Retrasos en el suministro de los medicamentos por mielosupresión prolongada (7,9); c) Variación en el metabolismo de los medicamentos antineoplásicos en un paciente desnutrido (33); y d) Las otras condiciones socioeconómicas desfavorables relacionadas con la desnutrición, que dificultan el acceso a los hospitales, a los medicamentos, a los laboratorios, y traen aparejados problemas de transporte, entre otros, que no permiten un tratamiento óptimo y oportuno (12,34).

Cuando se realizó el análisis de las recaídas no se encontró influencia del estado nutricional en la supervivencia libre de recaída; tampoco se observó una mayor proporción de recaídas en los pacientes desnutridos, contrariamente a lo reportado en algunos estudios (13,33); ello, probablemente, se debe a que varios de los pacientes desnutridos no lograron la remisión completa con el tratamiento antineoplásico iniciado, y, por lo tanto, en estos niños no se puede hablar de recaída. Se requieren análisis en el futuro que permitan identificar otros factores que podrían estar influyendo en tal hallazgo.

Hay evidencia de que la quimioterapia (especialmente, la intensiva), en comparación con la radioterapia, produce una mayor pérdida de peso, por el vómito, la mucositis, la diarrea y la disminución del apetito, con la subsecuente disminución de la ingesta. Bakish *et al.* reportaron en niños con algunos tumores cerebrales, como el meduloblastoma, una mayor efectividad del soporte nutricional continuo y permanente brindado por un nutricionista a quienes reciben quimioterapia intensiva; preferiblemente, con nutrición enteral, para prevenir y manejar la desnutrición durante el tratamiento (8,15).

Pedrosa *et al.* mostraron que mediante un soporte nutricional continuo durante todo el tratamiento la desnutrición deja de ser un factor pronóstico negativo para la supervivencia (6). En el presente estudio, si bien la intervención nutricional la recibió el 50,5% de la población, ello no afectó la supervivencia de los niños examinados; probablemente, porque fue recibida en forma ocasional, sólo cuando estaban hospitalizados, sin seguimiento

ni posterior manejo ambulatorio por nutricionista, para lograr la recuperación nutricional pretendida, debido a las dificultades en el Sistema de Seguridad Social en Salud vigente en Colombia para garantizar el manejo integral multidisciplinario requerido para estos pacientes.

Teniendo en cuenta los resultados del estudio se espera realizar programas de intervención nutricional en la institución, y, ojalá, en otros centros especializados del país, orientados a los pacientes pediátricos con cáncer desde el momento del diagnóstico, y en forma continua durante todo el tratamiento, tanto ambulatorio como hospitalario, y cubriendo no solo a los niños desnutridos, sino también a quienes se hallen en riesgo de estarlo por el tipo de enfermedad neoplásica o por la modalidad de tratamiento que recibirán, con el fin de disminuir el riesgo de morir por cáncer y mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los niños con enfermedad oncológica.

Cabe concluir que en esta población pediátrica con cáncer se observó cómo la desnutrición aguda y crónica antes de iniciar el tratamiento anti-neoplásico, de acuerdo con el puntaje Z peso para la edad y talla para la edad, es un factor pronóstico adverso en la supervivencia global, con un riesgo de morir por cáncer en los pacientes desnutridos, según puntaje Z peso para la edad al ingreso, que es 3,3 veces mayor que el de los pacientes nutridos durante los primeros 12 meses. La desnutrición es un factor pronóstico adverso que puede ser modificable con un soporte nutricional oportuno y continuo a lo largo del tratamiento oncológico de los niños con cáncer.

## Referencias

- Smith MA, Seibel NL, Altekruze SF, et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol.* 2010;28:2625-34.
- Altekruze SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2009.
- Masera G, Edem T, Schrappe M, et al. Statement by members of the Ponte di Legno Group on the right of children to have full access to essential treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;43:103-4.
- Buendia MTA, Terselich G, Lozano JM, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children: nonrandomized comparison of conventional vs. intensive-chemotherapy at the National Cancer Institute of Colombia. *Med Pediatr Oncol.* 1997;28:108-16.
- Buendia MTA, Lozano JM, Suarez GE, et al. The impact of acute lymphoblastic leukemia treatment on central nervous system results in Bogota, Colombia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30:643-50.
- Pedrosa F, Bonilla M, Liu A, et al. Effect of malnutrition at the time of diagnosis on the survival of children treated for cancer in El Salvador and Northern Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000;22:502-5.
- Sala A, Pencharz P, Barr R. Children, cancer, and nutritional dynamic triangle in review. *Cancer.* 2004;100:667-87.
- Ballal S, Bechard, Jaksic T, et al. Nutritional supportive care. En: Poplack D, Pizzo P, editors. *Principles and practice of pediatric oncology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 1243-55.
- Lange B, Gerbing R, Feusner J. Mortality in overweight and underweight children with acute myeloid leukemia. *JAMA.* 2005;293:203-11.
- Butturini AM, Dorey FJ, Lange BJ, et al. Obesity and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2007;25:2063-9.
- Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ, Marín-Lopez A. Leukaemia and nutrition I: malnutrition is an adverse prognostic factor in the outcome of treatment of patients with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Res.* 1989;13:899-906.
- 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;55:31-5.
- Jain V, Gupta SK. Nutritional parameters in children with malignancy. *Indian Pediatr.* 2003;40:976-84.
- Khan AU, Sheikh MU, Intekhab K. Pre-existing malnutrition and treatment outcome in children with acute lymphoblastic leukaemia. *J Pak Med Assoc.* 2006;56:171-3.
- Bakish J, Hargrave D, Tariq N, et al. Evaluation of dietetic intervention in children with medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumors. *Cancer.* 2003;98:1014-20.
- Elhasid R, Laor A, Lischinsky S, et al. Nutritional status of children with solid tumors. *Cancer.* 1999;86:119-25.
- Eys J. Nutrition and cancer in children. *CA Cancer J Clin.* 1979;29:40-5.
- Weir J. No evidence for an effect of nutritional status at diagnosis of prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1998;20:534-8.
- Onis MD. World Health Organization child growth standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: World Health Organization Press; 2006.
- Onis MD. WHO Child Growth Standards: growth velocity based on weight, length and head circumference: methods and development. World Health Organization Press; 2009.
- República de Colombia. Ministerio de Protección Social (MPS). Resolución 00002121 de junio 9: Por la cual se adoptan los patrones de crecimiento publicados por la Organización Mundial de la Salud en el 2006 y 2007 para

- los niños, niñas y adolescentes de 0 a 18 años de edad y se dictan otras disposiciones. Bogotá: NPS; 2010.
22. World Health Organization. Anthro for personal computers. Software for assessing growth and development of the world's children [internet]. 2009 [citado: 13 de junio de 2011]. Disponible en: <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>.
  23. World Health Organization. Anthro Plus for personal computers. Software for assessing growth of the world's children and adolescents [internet]. 2009 [citado: 13 de junio de 2011]. Disponible en: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>.
  24. Yang H, de Onis M. Algorithms for converting estimates of child malnutrition based on the NCHS reference into estimates based on the WHO Child Growth Standards. *BMC Pediatrics*. 2008;8:19.
  25. Lutter CK, Chaparro CM, Muñoz S. Progress towards Millennium Development Goal 1 in Latin America and the Caribbean: the importance of the choice of indicator for undernutrition. *Bull World Health Organ*. 2011;89:22-30.
  26. Aguirre MPM, Zinser VA, Cardos RC, et al. Metabolismo y nutrición en el niño con cáncer. *Nutrición Clínica*. 2006;9:24-30.
  27. Motil K. Sensitive measures of nutritional status in children in hospital and in the field. *Int J Cancer*. 1998;(Suppl 11):S2-9.
  28. Encuesta nacional de la situación nutricional en Colombia, 2005. Primera edición. Bogotá: Instituto Colombiano de Bienestar Familiar; 2006.
  29. Jiménez M, Orellana J, Armelini P, et al. Nutricional evaluation and predicted morbidity and mortality in children with cancer. *Exp Med*. 1989;7:3-12.
  30. Garofolo A, Lopez FA, Petrilli F. High prevalence of malnutrition among patients with solid non-hematological tumors as found by using skinfold and circumference measurements. *Sao Paulo Med J*. 2005;123:277-81.
  31. Fuentes M, Sánchez C, Granados M, et al. Evaluación del estado nutricional en niños con cáncer. *Rev Venez Oncol*. 2007;19:204-9.
  32. Rivera-Luna R, Olaya-Vargas A, Velásquez-Ávila M, et al. Early death in children with acute lymphoblastic leukemia: does malnutrition play a role? *Pediatr Hematol Oncol*. 2008;25:17-26.
  33. Viana M, Murao M, Ramos G, et al. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Child*. 1994;71:304-10.
  34. Scopinaro MJ, Casak SJ. Oncología pediátrica en la Argentina: pobreza globalización e inequidad. Algunos aspectos médicos y éticos. *Lancet (Oncol)*. 2002;2:111-7.