

Trabajos clásicos de la hematología mexicana

Leukaemia and nutrition I: malnutrition is an adverse prognostic factor in the outcome of treatment of patients with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia

E Lobato-Mendizábal, Guillermo J Ruiz-Argüelles, A Marín-López

En esta ocasión presentamos un estudio reportado por Lobato-Mendizábal, Ruiz-Argüelles y Marín-López, acerca de la relación entre la desnutrición en niños con leucemia y el tratamiento con quimioterapia. La revisión del artículo la realizó Juan Manuel Mejía Aranguré, investigador titular en la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. El Dr. Mejía Aranguré es miembro del Sistema Nacional de Investigadores, de la Academia Nacional de Pediatría y de la Sociedad Americana de Hematología.

TRABAJO CLÁSICO

Lobato-Mendizabal E, Ruiz-Argüelles GJ, Marín-López A. Leukaemia and nutrition I: malnutrition is an adverse prognostic factor in the outcome of treatment of patients with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia Research* 1989;13:899-906.

RESUMEN DEL TRABAJO

El objetivo del estudio fue evaluar la respuesta al tratamiento de un grupo de pacientes con leucemia aguda linfoblástica de riesgo habitual. Se evaluaron ocho variables dependientes de la enfermedad: edad, sexo, cuenta leucocitaria en sangre periférica, morfología FAB, fenotipo inmunológico de los blastos, ganglios linfáticos, hepatomegalia y esplenomegalia. Además de dos variables independientes de la biología de la enfermedad: sitio de tratamiento: (Hospital Civil de Puebla *versus* práctica privada) y la desnutrición (que fue medida con el índice

peso/talla). Se incluyeron todos los pacientes pediátricos menores de 15 años con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica que fueron estudiados y tratados en el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla (práctica privada) o en el Hospital Universitario de Puebla (Hospital Civil), entre marzo de 1983 y abril de 1988. Del Hospital Civil fueron 23 pacientes y 27 pacientes, del total, estaban desnutridos al diagnóstico (63%).

Ninguna de las variables biológicas influyó en el pronóstico de la leucemia aguda linfoblástica. Si bien la remisión completa fue similar en el grupo de bien nutridos y el grupo con desnutrición (98 vs 94%; $p>0.05$), la supervivencia a cinco años fue de 83% para los bien nutridos y de 26% para los desnutridos ($p<0.001$). La desnutrición influyó, también, en las recaídas porque 75% de los pacientes desnutridos recayeron mientras que sólo 18% de los bien nutridos ($p<0.0005$). Las recaídas aisladas en médula ósea ocurrieron en 25% de los desnutridos y en 7% de los bien nutridos. La dosis de quimioterapia tuvo que ser reducida en 68% de los pacientes desnutridos y en los bien nutridos en 10% ($p<0.005$). Las conclusiones de este estudio fueron que la desnutrición es una variable independiente en el pronóstico de pacientes con leucemia aguda linfoblástica de riesgo habitual. La desnutrición se asoció con una supervivencia corta en los pacientes debido a recaídas en la médula ósea. La desnutrición fue la razón para administrar dosis subóptimas de quimioterapia durante la fase de mantenimiento.

La recomendación es que la desnutrición debe incluirse como un factor pronóstico adverso en la respuesta terapéutica de niños con leucemia aguda linfoblástica de riesgo habitual. En los países donde la desnutrición es un problema de salud, estas observaciones son más sobresalientes. Quizá sea útil administrar la quimioterapia

antileucémica simultáneamente con un esquema nutricional para mejorar la tolerancia al tratamiento.¹

Comentario del revisor

En uno de los libros más importantes en oncología pediátrica² se señala que el estado nutricional es un factor pronóstico significativo en las leucemias agudas linfoblásticas.² No obstante, en el decenio de 1980 la desnutrición estaba lejos de ser considerada un factor pronóstico en niños con leucemia aguda linfoblástica. Las revisiones más importantes de aquel entonces señalaban que la leucemia aguda linfoblástica era un enfermedad con pocas alteraciones nutricionales^{3,4,5} y, por consiguiente, era difícil creer que en este tipo de padecimientos la desnutrición pudiera influir en la respuesta de los niños al tratamiento.^{3,4} Lobato-Mendizábal, Ruiz-Argüelles y Marín-López muestran, a través de este artículo, su compromiso con la salud de sus pacientes, ya que al ver que la evolución de los niños latinoamericanos no era la misma que la de los niños de países desarrollados, a pesar de llevar rigurosos esquemas de tratamiento, se dedicaron a buscar una respuesta para ello. Su interacción con otros colegas del Continente los llevó a plantearse una de las preguntas más sobresalientes que ha aportado el mundo hispano al pronóstico de los niños con leucemia aguda linfoblástica.

Es verdad que al principio se pensó que la desnutrición podría afectar, fundamentalmente, a niños de Latinoamérica o África; no obstante, pronto la desnutrición en niños con leucemia aguda linfoblástica acapararía la atención de varios investigadores en diferentes partes del mundo. Un estudio del *Royal Hospital for Sick Children* de Glasgow⁶ confirmó más tarde el hallazgo reportado por Lobato-Mendizábal y su grupo. Los ejemplos en países latinoamericanos no se hicieron esperar.^{7,8,9} Todo esto abrió una nueva línea de investigación en el mundo a la que muchos nos fuimos integrando: reuniones internacionales para evaluar el efecto de la desnutrición en el pronóstico de los niños con leucemia¹⁰ y revisiones en las revistas sobre cáncer más importantes del mundo¹¹ fueron la señal de la importancia que acaparó esta línea de investigación. Se desprendieron, además, nuevas rutas de estudio, como evaluar el efecto de la disminución de la quimioterapia que sufren estos pacientes,¹² porque la desnutrición está fuertemente relacionada con el nivel educativo de los padres y su nivel socioeconómico. Estas situaciones se han evaluado, y se ha encontrado la importancia de los

mismos en la evolución de la leucemia.^{7,9,13,14} No obstante, ahí no se detuvo todo, se realizaron estudios para evaluar si la desnutrición influía en la mortalidad temprana de los niños con leucemia aguda linfoblástica,¹⁵ que en algunos centros de nuestro Continente llega a ser muy alta, hasta de 15%.^{16,17} Se estudiaron los efectos del tratamiento en el estado nutricional de estos niños¹⁸ así como los cambios en el estado nutricional que pudieran repercutir en su respuesta al tratamiento.¹⁹ Estos son algunos de los ejemplos donde el artículo de Lobato-Mendizábal y colaboradores ha repercutido. Prácticamente en todos esos estudios se hace referencia a su trabajo como la justificación de los mismos.

La investigación sigue en esta área. El problema de la desnutrición está muy extendido en todo el mundo^{20,21,22} y aún la leucemia aguda linfoblástica no puede prevenirse.²³ Estos eventos seguirán interactuando y afectando la mortalidad de los niños en el mundo.^{24,25} Debemos seguir estudiando en este campo y debemos seguir el ejemplo de los doctores Lobato-Mendizábal, Ruiz-Argüelles y Marín-López que, como ha sido reportado como una de las claves para hacer medicina traslacional, debe tenerse firmemente el objetivo de producir un beneficio a los pacientes cuando se planea hacer investigación.^{26,27} Nuestra población infantil que padece leucemia aguda linfoblástica es distinta a la de otros países, sobre todo de los caucásicos. La experiencia de este artículo enriquece enormemente a una generación de nuevos investigadores, de no vivir esperando de otras partes del mundo lo que debemos estudiar en México. Ejemplos como este seguirán enriqueciendo la hematología y, en general, la ciencia de México.

REFERENCIAS

1. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ, Marín-López. 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.
2. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. 4ta edición. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. 2006:538-90.
3. Van Eys J. Effect of nutritional status on response to therapy. *Cancer Res* 1982; 42(Supl.):747-53.
4. Rickard KA, Grosfeld JL, Coates TD, Weetman R, Baehner RL. Advances in nutrition care of children with neoplastic diseases: a review of treatment, research, and application. *J Am Diet Assoc* 1986; 86:1666-76.

5. Van Eys J. The pathophysiology of undernutrition in the child with cancer. *Cancer* 1986; 58:1874-80.
6. Reilly JJ, Odame I, McColl JH, McAllister PJ, Gibson BES, Wharton BA. Does weight for height have prognostic significance in children with acute lymphoblastic leukemia? *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 225-30.
7. Viana MB, Murao M, Ramos G, Oliveira HM, de Carvalho RI, de Bastos M, et al. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Child* 1994; 71:304-10.
8. Nonato MB, de Souza MH, de Lucena SGB, Diamond HR. Análise imunofenotípica e avaliação nutricional na leucemia linfoblástica aguda da criança. *Rev Brás Hematol Hemoter* 2008; 30: 417-22.
9. Viana MB, Fernandes RAF, de Oliveira BM, Murao M, de Andrade Paes C, Duarte AA. Nutritional and socio-economic status in the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2001; 86:113-20.
10. Barr RD, Ruiz-Argüelles G. Nutritional and cancer in children. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41:54-7.
11. Sala A, Pencharz P, Barr RD. Children, cancer, and nutrition – A dynamic triangle in review. *Cancer* 2004; 100:677-87.
12. Lobato-Mendizal E, Ruiz-Argüelles G. Leucemia y desnutrición. II. La magnitud de la quimioterapia de mantenimiento como factor pronóstico de la supervivencia de pacientes con leucemia aguda linfoblástica de riesgo habitual. *Rev Invest Clin* 1990; 42:81-7.
13. Coebergh JWW, der Does-van den Berg A, Hop WCJ, Weerden FV, Rammelo JA, van Steensel HA, et al. Small influence of parental educational level on the survival of children with leukaemia in The Netherlands between 1973 and 1979. *Eur J Cancer* 1996; 32A:286-9.
14. Schillinger JA, Grosclaude PC, Honjo S, Quinn MJ, Sloggett A, Coleman MP. Survival after acute lymphoblastic leukaemia: effects of socioeconomic status and geographic region. *Arch Dis Child* 1999; 80:311-7.
15. Mejía-Arangur JM, Fajardo-Gutiérrez A, Reyes-Ruiz NI, Bernáldez-Ríos R, Mejía-Domínguez AM, Navarrete-Navarro S, et al. Malnutrition in childhood lymphoblastic leukemia: a predictor of early mortality during the induction-to-remission phase of the treatment. *Arch Med Res* 1999; 30:150-3.
16. Bonilla M, Moreno N, Marina N, deReyes G, Shurtleff SA, Downing JR, et al. Acute lymphoblastic leukemia in a developing country: preliminary results of a nonrandomized clinical trial in El Salvador. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 495-501.
17. Rivera-Luna R, Olaya-Vargas A, Velásquez-Aviña M, Frenk S, Cárdenas-Cardós R, Leal-Leal C, et al. Early death in children with acute lymphoblastic leukemia: does malnutrition play a role? *Pediatr Hematol Oncol* 2008; 25:17-25.
18. Mejía-Arangur JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Rodríguez-Zepeda MC, Espinosa-Hernández L, Martínez-García MC. Nutritional state alterations in children with acute lymphoblastic leukemia during induction and consolidation of chemotherapy. *Arch Med Res* 1997; 28:273-9.
19. Sala A, Rossi E, Antillon F. Nutritional status at diagnosis in children and adolescents with cancer in the Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centro America (AHOPCA) countries: Preliminary results from Guatemala. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50:499-501.
20. Krosnar K. One in three children malnourished in parts of Europe. *BMJ* 2001; 323:1326.
21. Bryce J, Coitinho D, Darnton-Hill I, Pelletier D, Pinstrup-Andersen P, for the Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and child undernutrition: effective action at national level. *Lancet* 2008; 371:510-26.
22. Morris S, Cogill B, Uauy R, for the Maternal and Child Undernutrition Study Group. Effective international action against undernutrition: why has it proven so difficult and what can be done to accelerate progress? *Lancet* 2008; 371:510-26.
23. Mejía-Arangur JM, Ortega-Alvarez MC, Fajardo-Gutiérrez A. Epidemiología de las leucemias agudas en niños. Parte 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005; 43:401-9.
24. Usmani GN. Pediatric oncology in the third world. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13:1-9.
25. Lobato-Mendizabal 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.
26. Hesselbart-Márquez C. Futuro de la medicina traslacional en cáncer. *Cancerología* 2009; 4:7-8.
27. Cressey D. Talking up translation. *Nature* 2010; 463:422-3.