

La desnutrición es un factor pronóstico adverso en la respuesta al tratamiento y supervivencia de pacientes con leucemia aguda linfoblástica de riesgo habitual

ANTONIO MARIN-LOPEZ*
EDUARDO LOBATO-MENDIZABAL
GUILLERMO J. RUIZ-ARGÜELLES*

Estudio prospectivo de 43 pacientes pediátricos (menores de 15 años de edad) con leucemia aguda linfoblástica (LAL) de riesgo habitual, tratados con un mismo esquema de quimioterapia. Se logró remisión completa (RC) en el 95.3 por ciento del grupo; la supervivencia a 3 años fue de 67 por ciento. Se analizaron diez variables pronósticas. Sólo la desnutrición tuvo impacto significativo sobre la supervivencia. Los niños desnutridos (DN), n=16, tuvieron una respuesta peor al tratamiento que los niños bien nutridos (BN), n=27. La RC se logró en el 98 por ciento de los BN y en el 94 por ciento de los DN (p.N.S.). La supervivencia a cinco años fue de 83 por ciento para BN y de 26 por ciento para DN (p<.001); las recaídas en médula ósea fueron más frecuentes en DN que en BN (56 % versus 7%, p<.0001). Las dosis de quimioterapia de mantenimiento se disminuyó en el 68 % de DN y en el 10 % de BN (p<.005). La mala respuesta al tratamiento en niños DN fue secundaria a recaídas leucémicas en médula ósea, en relación a una tolerancia inadecuada de los niños DN a la quimioterapia de mantenimiento, requerida para prolongar las RC. La desnutrición debe incluirse como un factor pronóstico adverso en la respuesta al tratamiento y supervivencia de niños con LAL.

CLAVES: Desnutrición, factores pronósticos, supervivencia, leucemia linfoblástica.

SUMMARY

A group of 43 pediatric patients with standard risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) was studied prospectively and treated with a protocol that included adriamycin, vincristine and prednisone (HOP) to induce remission; cranial irradiation and intrathecal methotrexate (MTX) as CNS prophylaxis and mercaptopurine and MTX together with pulses of HOP every three months to maintain remission. Complete remission (CR) was achieved in 95.3 % of the group; 5-year survival was 67 %. The following variables were analyzed in the outcome to treatment: Age, sex, WBC at diagnosis, FAB morphology, CALLA/CD10 reactivity of the blast cells, lymph node, liver or spleen enlargement, site of treatment (private practice versus city hospital) and malnutrition. None of these variables had a significant impact in survival, but malnutrition. Under-nourished children (UNC) n=16, had a significant worse outcome than well-nourished children (WNC) n=27. Although CR was achieved in 98 % of WNC versus 94 % of UNC, five-year survival was 83 % for WNC and 26 % for UNC (p<.001); relapses were observed in 18 % of WNC and 75 % of UNC (p<.0005). Relapses presented more frequently in the bone marrow in UNC than in WNC (56 % versus 7 % p<.0001). The doses of maintenance chemotherapy had to be reduced in 68 % of UNC and 10 % of WNC (p<.005). The poor outcome to treatment observed in UNC was due to systemic relapses, apparently related to a poor tolerance to maintenance chemotherapy. Malnutrition might be included as an adverse prognostic factor in the outcome to treatment of children with ALL, in developing countries.

KEY WORDS: Under-nourished, leukemia, malnutrition, lymphoblastic, prognosis.

Trabajo de ingreso del doctor Antonio Marín-López, presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 13 de septiembre de 1989.

* Académico numerario.

Todos los autores: Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla.

Introducción

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) del niño es una enfermedad maligna curable. Los factores que predicen la respuesta al tratamiento en la población infantil con LAL están bien establecidos¹⁻⁵ e incluyen: edad,⁶ sexo,⁶⁻⁸ raza,⁹ hepatomegalia y/o esplenomegalia,¹⁰⁻¹¹ morfología de los blastos según el grupo franco-americano-británico (FAB),¹²⁻¹⁴ fenotipo inmunológico de los blastos,^{3,4,15-17} cuenta leucocitaria en sangre periférica (CLS) al momento del diagnóstico,¹⁹ infiltración leucémica en el sistema nervioso central (SNC)¹¹⁻²⁰ receptores de glucocorticoides en los blastos,²¹ reactividad de los blastos al ácido periódico de Schiff (PASS)¹ tiempo para lograr la remisión completa (RC),^{22,23} anormalidades cromosómicas,²⁴ número de blastos en fase S,²⁵ etc.

Los hematólogos mexicanos que se dedican al tratamiento de pacientes con leucemias agudas (LA) han observado que la respuesta al tratamiento de estos pacientes es peor que la observada en países bien desarrollados. Son varias las razones de estas diferencias: En México hemos demostrado previamente que la morfología sola, ocasiona errores en la clasificación de LA en el 20 por ciento de los casos.²⁶⁻²⁷ Los diagnósticos equivocados de LAL se hacen en leucemia megacarioblástica (M7),^{28,29} cuando está claro que los pacientes con leucemias M7 tienen peor pronóstico que los pacientes con LAL.²⁹ Aún en grupos donde la clasificación de leucemias se hace regularmente, los resultados del tratamiento son menos buenos que en países desarrollados. Estas observaciones se han hecho en pacientes estudiados y tratados en hospitales civiles o generales donde las dosis de quimioterapia (QT) tienen que reducirse frecuentemente. Observaciones similares se han hecho en otras naciones en desarrollo como en Argentina (Pavlosky S, comunicación personal), Venezuela (Arends T, comunicación personal), Brasil (De Carvalho R, comunicación personal), e incluso en el sureste de los Estados Unidos (Coltman, C. comunicación personal), donde el sitio de tratamiento (Práctica privada u Hospital Civil) se han considerado como un factor pronóstico en la respuesta al tratamiento de los pacientes con LA; es decir, los pacientes tratados en la práctica privada tienen aparentemente mejor pronóstico que los tratados en hospitales civiles.

En este estudio hemos analizado la respuesta al tratamiento de un grupo homogéneo de pacientes con LA (43 pacientes pediátricos con LAL de riesgo habitual), en los cuales se ha estudiado el impacto de 10 variables; ocho variables homogéneas (edad, sexo, CLS, morfología FAB, fenotipo inmunológico de los blastos, ganglios linfáticos, hepatomegalia y esplenomegalia) y

dos variables heterogéneas, independientes de la biología de la leucemia: sitio de tratamiento (Hospital Civil versus práctica privada) y desnutrición. Sólo la desnutrición tuvo impacto significativo en la respuesta al tratamiento: Los niños desnutridos, (n=16) tuvieron una peor respuesta al tratamiento que los niños bien nutridos (n=27). La respuesta mala al tratamiento de los niños desnutridos se relacionó con recaídas tardías en médula ósea y con tolerancia mala a la QT miclosupresora de mantenimiento.

La desnutrición es un factor pronóstico adverso en la respuesta al tratamiento de pacientes con LAL.

Material y métodos

a) Pacientes.

Todos los pacientes pediátricos (15 ó menos años de edad) con LAL, estudiados y tratados en el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, (HMI, práctica privada) o en el Hospital Universitario de Puebla (HUP), se incluyeron en forma prospectiva en este estudio. Con el fin de seleccionar un grupo homogéneo de pacientes, escogimos solamente aquellos con LAL de riesgo habitual, usando un sistema de puntuación modificado del informado por Palmery col,¹ considerando 9 factores pronósticos diferentes (edad, sexo, CLS, morfología de los blastos, infiltración en SNC, fenotipo inmunológico de los blastos, ganglios linfáticos, hepatomegalia y esplenomegalia) (Cuadro I). Los pacientes con 3 o más puntos se excluyeron del estudio: estos fueron clasificados como LAL de riesgo alto.

b) Tratamiento.

Todos los pacientes fueron tratados con el mismo protocolo:

1) *Inducción a la remisión (HOP)*: Adriamicina (25 mg/m² cada semana por 6 dosis por vía intravenosa), vincristina (1.4 mg/m² cada semana o 6 dosis por vía intravenosa) y prednisona (60 mg/m², diariamente a lo largo de 6 semanas, por vía oral).

2) *Consolidación de la remisión*: Arabinósido de citosina (2.5 mg/kg, diariamente o 5 días por vía intravenosa) y tioguanina (2.5 mg/kg/día por 5 días en dosis orales).

3) *Profilaxis a SNC*: Cuando la médula ósea se recuperó de la consolidación de remisión, se inició tratamiento radioterápico con 2400 cGy a cráneo en 12 fracciones; simultáneamente, se administraron 5 dosis de methotrexate intratecal (MTX 12 mg/m²).

Cuadro I

Sistema de puntuación para definir el riesgo de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica (LAL)

Variable	Puntos	Variable	Puntos
1) Edad (años)	2	5) Crecimiento hepático (cm)	
<2	2	<5	0
2 - 10	0	5 - 10	1
>10	2	>10	2
2) Cuenta leucocitaria al diagnóstico (/ul)		6) Crecimiento ganglionar (cm)	
<25,000	0	>3	1
25,000 - 50,000	1		
50,000 - 100,000	2		
>100,000	3		
3) Morfología FAB		7) Infiltración leucémica al diagnóstico	
L1	0	Testículo	3
L2	1	Mediastino	3
L3	3	Sistema Nervioso Central	3
		Riñón	3
4) Fenotipo inmunológico			
CALLA/CD100(+)	0		
Nula	1		
T, B, pre B	3		

Dos o menos puntos definen LAL de riesgo habitual. Modificado de Palmer y col.¹ FAB = Clasificación de leucemia aguda del grupo Franco-Americano-Británico.³² CALLA/CD10 = Antígeno común de la leucemia aguda linfoblástica, definido por reactividad de los blastos con anticuerpo monoclonal J5.³⁵

4) *Mantenimiento y reinducciones periódicas*: Se administraron diariamente 6-mercaptopurina (6-MP), en una dosis única nocturna (50 mg/m²); el methotrexate fue administrado oralmente cada semana en una dosis única nocturna (20 mg/m²).

Cada 3 meses se administraron intensificaciones de HOP igual que en inducción a remisión y MTX intratecal cada 12 semanas hasta completar un total de 30 meses de tratamiento, cuando se suspendió la QT.

Las dosis de adriamicina, 6MP y MTX oral fueron disminuidas de acuerdo a los siguientes parámetros: Si la cuenta absoluta de granulocitos se encontraba entre 500 y 1000 y/o la cuenta de plaquetas entre 25,000 y 50,000, las dosis fueron modificadas al 50 por ciento; si la cuenta absoluta de granulocitos fue menor de 500 y/o la de plaquetas fue menor de 25,000 estos agentes fueron suspendidos. Las dosis de vincristina, prednisona y de la consolidación no sufrieron cambios. Se transfundieron concentrados plaquetarios y/o paquetes eri-

trocitarios según los requerimientos de cada paciente. No se utilizaron transfusiones de granulocitos; se administraron cotrimoxazolo y ketoconazol por vía oral (cada 12 horas) en forma continua durante las 6 semanas de la inducción.

c) *Estado nutricional*

Se usaron las tablas para valores normales de peso y talla para niños mexicanos de Ramos-Galván y Cravioto,³⁰ y Gómez y col,³¹ se definió desnutrición cuando, además de existir signos universales de desnutrición, hubo un déficit ponderal igual o mayor del 10 por ciento.^{30,31}

d) *Estudio de las células leucémicas*.

Además de la clasificación morfológica de las leucemias agudas según los criterios del grupo FAB^{31,33} se estudió el fenotipo inmunológico de los blastos, usando un panel

de reactivos inmunológicos, que previamente han mostrado utilidad para la clasificación de leucemias agudas²⁶⁻²⁹ estos incluyeron: formación de rosetas-E, inmunoglobulinas de superficie y citoplasmáticas, investigación y reactividad de las células malignas con los siguientes anticuerpos monoclonales: anti-CALLA/CD10, anti-CD15, anti-CDW41, anti-factor VIII: factor Von Willebrand de coagulación, anti-antígeno de células plasmáticas (CR1-3) y anti-antígeno del receptor de transferrina. La citocímica fue usada cuando los estudios morfológicos e inmunológicos fueron insuficientes para clasificar las leucemias.

e) Análisis estadístico.

Las curvas de supervivencia fueron construidas de acuerdo a Kaplan y Meier.³⁴ Las diferencias en la supervivencia fueron estimadas por medio del método Long-rank chi-cuadrada.³⁴ La comparación entre los grupos se estimó por la prueba exacta de Fisher.³⁵ Se analizaron las siguientes variables y su impacto sobre la supervivencia:

Edad (<10 años *versus* >10 años), sexo, morfología de los blastos según el grupo FAB (L1 *versus* L2), cuenta leucocitos en el momento del diagnóstico (<20,000 *versus* >20,000), fenotipo inmunológico de los blastos (CALLA/CD10 + *versus* CALLA/CD10 -), adenomegalia (<3 cm *versus* >3 cm), hepatomegalia (presente *versus* ausente), esplenomegalia (presente *versus* ausente), sitio del tratamiento (práctica privada *versus* hospital civil y desnutrición (presente *versus* ausente).

Resultados

a) *Pacientes.* Entre marzo de 1983 y abril de 1988, fueron estudiados y tratados 52 pacientes menores de 15 años con LAL. Nueve pacientes se excluyeron del estudio, por pertenecer al grupo de LAL de riesgo alto: 2 pacientes con LAL pre-B, uno con LAL-B, 2 con LAL-T y 4 con más de 3 puntos en el sistema de puntuación aplicado en este estudio. Cuarenta y tres pacientes con LAL de riesgo habitual fueron incluidos en el análisis.

b) *Grupo total.* De los 43 pacientes, 21 fueron hombres y 22 mujeres; los extremos de edad estuvieron entre 2 y 15 años (mediana de 5 años). El rango de la cuenta de leucocitos en sangre periférica al momento del diagnóstico estuvo entre 1,400 y 99,000, con una mediana de 4,900/uL. Setenta y dos por ciento de los pacientes se presentaron con morfología L1 de la FAB. Noventa y cinco por ciento de los pacientes mostraron antígeno CALLA/CD10 y sólo dos no tuvieron este marcador. Cincuenta y tres por ciento de ellos fueron tratados en un Hospital Civil (HUP) y 47 % en la práctica privada

(HMI). Sesenta y tres por ciento de los niños tuvieron un estado nutricional normal y 37 % fueron desnutridos en el momento del diagnóstico.

Los pacientes tratados en el Hospital Civil estuvieron desnutridos en mayor número que aquellos de la práctica privada (52 % *versus* 20 % $p < 0.05$). La remisión completa (RC) se logró en 41 niños (95.3 %); la supervivencia a 5 años fue del 67 %. Las recaídas ocurrieron en 17 pacientes (41.4 %) de los 41 que lograron la RC. Once pacientes se encuentran fuera de tratamiento en el momento de este análisis.

c) *Análisis de factores pronósticos.* Ninguno de los factores analizados, a excepción de la desnutrición, tuvieron impacto significativo en la supervivencia de los pacientes. La supervivencia a 5 años fue de 72 % en los pacientes tratados en la práctica privada y de 44 % de los tratados en el Hospital Universitario, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas; y son menos evidentes cuando el sitio de tratamiento se ajusta para la presencia o ausencia de desnutrición. El número de recaídas fue mayor en los pacientes tratados en el Hospital Universitario que en la práctica privada (52 % *versus* 20 %, $p < 0.05$); estas diferencias desaparecen también cuando se ajustan de acuerdo al estado nutricional. No se observaron otras diferencias significativas.

d) *La desnutrición como una variable independiente.*

La desnutrición no tuvo valor pronóstico en la posibilidad de alcanzar RC: la RC se logró en 98 % de los niños bien nutridos y 94 % de los desnutridos ($p > 0.5$); sin embargo la supervivencia a 5 años fue de 83 % para los bien nutridos y 26 % para los desnutridos ($p < 0.001$, cuadro 1). La desnutrición también influyó en las recaídas leucémicas: las recaídas ocurrieron en el 75 % de los desnutridos y en el 18 % de los bien nutridos ($p < 0.0005$); las recaídas aisladas en la médula ósea se presentaron en 25 % de los desnutridos y en 7 % de los bien nutridos ($p < 0.001$); las recaídas simultáneas a médula ósea y SNC se presentaron en el 31 % de los desnutridos y 0 % de los bien nutridos ($p < 0.0001$). Las recaídas aisladas a SNC se presentaron con frecuencias similares en ambos grupos: 19 % en desnutridos y 11 % en bien nutridos ($p > 0.5$). La recaída en médula ósea fue más frecuente en los desnutridos que en los bien nutridos (56 % *versus* 7 %, $p < 0.001$). La recaída como causa de muerte se presentó en el 63 % de los desnutridos y en 4 % de los bien nutridos ($p < 0.001$). Con el fin de tener alguna información sobre la causa de las recaídas en la médula ósea en los desnutridos, después de haber alcanzado RC, analizamos la cantidad de droga mielosupresora de mantenimiento (6MP oral, MTX oral y adriamicina intravenosa). Sobre las bases mencionadas con anterioridad para reducir la cantidad de estas drogas, encontra-

mos que las dosis de quimioterapia fueron reducidas en 68 % de los desnutridos y sólo el 11 % de los bien nutridos, haciendo una cantidad total de quimioterapia mielosupresora de mantenimiento recibida significativamente menor en los desnutridos que en los bien nutridos ($p < 0.005$).

El índice de correlación entre desnutrición y tratamiento quimioterápico insuficiente (dosis sub-óptimas) fue de 0.92.

Independientemente del estado nutricional, la supervivencia a 5 años de los niños con tratamiento sub-óptimo fue de 7 %, mientras para los niños con tratamiento óptimo fue de 65 por ciento ($p < 0.001$).

Uno de los 24 niños bien nutridos se volvió desnutrido durante el tratamiento, este paciente tuvo una supervivencia de sólo 6 meses. Por otro lado, el 62.5 por ciento de los desnutridos mejoró su estado nutricional durante el tratamiento; su mediana de supervivencia fue de 22 meses *versus* 7 meses para aquellos que no mejoraron su estado nutricional.

Discusión

Este estudio muestra que la desnutrición es una variable independiente en el pronóstico de pacientes con LAL de riesgo habitual. Los niños desnutridos tienen peor respuesta terapéutica cuando se comparan con los bien nutridos. La desnutrición no se había identificado con anterioridad, como un factor pronóstico adverso en pacientes con LAL. En los países en vías de desarrollo, donde el número de desnutridos es grande, estas observaciones pueden ser críticas; en nuestro grupo de pacientes pediátricos, el 37 por ciento de ellos estuvieron desnutridos al momento del diagnóstico.

Desconocemos la prevalencia de desnutrición en niños con LA en países desarrollados, pero creemos que es menor que la observada en este estudio. La desnutrición estuvo asociada con una supervivencia corta en los pacientes debido a recaídas en la médula ósea. La razón de estas recaídas se debió, aparentemente, a la insuficiente quimioterapia mielosupresiva durante la fase de mantenimiento del tratamiento anti-leucémico; las drogas mielosupresoras no pudieron administrarse en las dosis apropiadas en los desnutridos debido a que no toleraron el tratamiento como los pacientes bien nutridos, por lo tanto, las dosis tuvieron que ser disminuídas por granulocitopenia y/o trombocitopenia: la reserva de la médula ósea de los desnutridos fue menor que la de los niños bien nutridos.

La desnutrición se ha identificado con anterioridad como un factor pronóstico adverso en pacientes con tumores sólidos.³⁶⁻³⁸ DeWys y col han demostrado su-

periencias cortas en pacientes con bajo peso y diferentes tipos de enfermedades neoplásicas que incluyen algunos casos de linfoma no-Hodgkin y leucemias no-linfoblásticas.³⁸ En pacientes con cáncer, el tratamiento antineoplásico convierte a la desnutrición en un factor de mal pronóstico porque se incrementan las alteraciones hemopoyéticas.³⁷ Se ha demostrado que los individuos desnutridos tienen alteraciones en las funciones hematopoyéticas e inmunes.³⁹ En animales, la desnutrición ocasiona depósitos anormales de mucopolisacáridos en la médula ósea, anemia y disminución de la reserva granulocítica.⁴¹⁻⁴⁸ Todos estos hechos apoyan la hipótesis de que la médula ósea de los desnutridos es menos capaz de recuperarse de los efectos de la quimioterapia que la médula ósea normal.

Estos factores pueden explicar que los pacientes desnutridos toleran menos la quimioterapia mielosupresora durante la fase de mantenimiento y por ende que las recaídas en médula ósea sean más frecuentes en los desnutridos que en los bien nutridos.

La quimioterapia mielosupresora tuvo que reducirse en el 68 por ciento de los desnutridos y en el 11 % de los bien nutridos ($p < 0.005$); la reducción en la quimioterapia se llevó a cabo para evitar mielotoxicidad grave en ambos grupos: solamente 2 pacientes bien nutridos (7 %) y uno desnutrido (6 %) murieron en RC, por morbilidad asociada a mielotoxicidad ($p > 0.5$).

Considerando que el tratamiento de inducción de remisión en pacientes con LAL no se basa en quimioterapia ablativa, sino en la exquisita sensibilidad de los blastos a agentes no mielosupresores como vincristina y prednisona, es lógico que los desnutridos muestren buena respuesta al tratamiento inicial de inducción de remisión, tal como ocurre en los pacientes bien nutridos.

El número de recaídas aisladas en SNC no fue significativamente mayor en el grupo de desnutridos que en el de los bien nutridos. Estas observaciones, aunadas a las características biológicas de la neoplasia en ambos grupos hacen poco probable la posibilidad de que se trate de neoplasias diferentes, en niños bien o mal nutridos.

La desnutrición fue más frecuente en los niños tratados en el Hospital Universitario que en la práctica privada (52 % *versus* 20 %, $p < 0.05$). Las diferencias observadas en la respuesta entre estos dos grupos, tanto en supervivencia como en recaídas leucémicas en médula ósea, fueron secundarias a desnutrición, la cual fue la única variable aislada con impacto significativo sobre la respuesta al tratamiento. Debe mencionarse que el tratamiento comprometido, es decir, las dosis sub-óptimas de quimioterapia de mantenimiento, fue una variable dependiente de la desnutrición, asociada a

mal pronóstico; la supervivencia a 5 años de niños con tratamiento comprometido fue de 7 por ciento mientras para los que recibieron dosis óptimas de quimioterapia fue de 65 %, ($p < 0.001$). El tratamiento tuvo que disminuirse en el 68 por ciento de los desnutridos y sólo 11 por ciento de los bien nutridos ($p < 0.005$). La correlación entre desnutrición y tratamiento insuficiente fue de 0.92. Es claro que la desnutrición fue la razón para administrar dosis subóptimas de quimioterapia.

Nuestros datos, sugieren que los pacientes desnutridos con LAL tienen peor pronóstico que los pacientes bien nutridos y que estas diferencias se relacionan con una tolerancia mala de la médula ósea a agentes mielosupresores.

Otra explicación alternativa a las diferencias observadas, podría ser el defecto de la respuesta inmune en desnutridos, que podría causar que las recaídas a la médula ósea fueran más frecuentes por defectos en la depuración de células leucémicas residuales. Estos datos explican en parte porque el tratamiento de LAL es menos favorable en países en desarrollo, donde hay mayor frecuencia de desnutrición. La desnutrición debe incluirse como un factor pronóstico adverso en la respuesta terapéutica de niños con LAL; en los países donde la desnutrición es un problema de salud, estas observaciones pueden ser críticas; probablemente sea útil administrar la quimioterapia antileucémica simultáneamente con un esquema nutricional para mejorar la tolerancia al tratamiento.

Referencias

- Palmer MK, Hann IM, Jones PM, Evans DIK. A score at diagnosis for predicting length of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Br J Cancer* 1980; 42: 841.
- Chesells JM. Acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 1982; 19: 155.
- Crist W, Pullen J, Boyet J, Falletta J, Eys J, Borowitz M, Jackson J et al. Clinical and biologic features predict a poor prognosis in acute lymphoid leukemias in infants: A pediatric oncology group study. *Blood* 1986; 67: 135.
- Miller DR, Leikin S, Albo V, Sather H, Karon M, Hammond D. Prognostic factors and therapy in acute lymphoblastic leukemia of childhood: CCG-141. *Cancer* 1983; 51: 1041.
- Cline MJ, Golde DW, Billings RJ, Groopman JE, Zigelboim J, Gale RP. Acute leukemia: Biology and treatment. *Ann Intern Med* 1979; 91: 758.
- Sather H, Coccia P, Nesbit M, Heyn R, Hammond D. Disappearance of the predictive value of prognostic variables in childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from children's Cancer Study Group. *Cancer* 1981; 48: 370.
- Sather H, Miller D, Nesbit M, Heyn R, Hammond D. Differences in prognosis for boys and girls with acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1981; I (8223): 739.
- Baumer JH, Mott MG. Sex and prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1978; II, 128.

- Pendergras TW, Hoover R, Godwin JD. Prognosis of black children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1975; 1: 143.
- Chilcote R, Coccia PF, Sather HN, Baehner R, Nesbit M, Hammond D. Mediastinal mass and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1976; 17: 292.
- Simone JB, Verzosa MS, Rudy JA. Initial features and prognosis in 363 children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1975; 36: 2099.
- Childs CC, Stass S, Bennett JM. The morphologic classification of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Am J Clin Pathol* 1986; 86: 503.
- Viana MB, Maurer HS, Ferenc C. Subclassification of acute lymphoblastic leukemia in children: Analysis of the reproducibility of morphological criteria and prognostic implications. *Br J Haematol* 1980; 44: 383.
- Ribera JM, Bruges R, Pérez-Vila E, Sierra J, Vives-Corrons JL, Granera A, Rozman C. Leucemia aguda linfoblástica: Aplicación del "score" del grupo F.A.B. y análisis del valor pronóstico del examen morfológico de la médula ósea en 92 pacientes. *Sangre* 1986; 31: 31.
- Vogler LB, Crist WM, Sarraf AM, Pullen J, Bartolucci AA, Falletta JM et al. An analysis of clinical and laboratory features of acute lymphocytic leukemia with emphasis on 35 children with pre-B leukemia. *Blood* 1981; 58: 135.
- Crist W, Boyett J, Roper M, Pullen J, Metzgar R, Van Eys J, Ragab A, Starling K, Cooper M. Pre-B cell leukemia responds poorly to treatment: A pediatric oncology group study. *Blood* 1984; 63: 407.
- Tsu B, Li CY, Smithson WA, Hoagland HC, Dewald GW. Acute lymphocytic leukemia: Correlation of clinical features with immunocytochemical classification. *Am J Hematol* 1987; 25: 13.
- Robinson LL, Sather HN, Coccia PF, Nesbit ME, Hammond DG. Assessment of the interrelationship of prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from children's cancer study group. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1980; 2: 5.
- Rosen R, Nowalk J. Survivals of 5 to 15 years in acute leukemia. *Cancer* 1974; 34: 501.
- Green DM, Freeman AI, Sather HN, Sallan SE, Nesbit ME, Cassidy JR, Sinks LF, Hammond D, Frei E. Comparison of three methods of central-nervous-system prophylaxis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1980; I: 1398.
- Lippman ME, Yerbo GK, Leventhal BG. Clinical implications of leukemia phenotypes and normal lymphocyte ontogeny. *Blood* 1981; 50: 135a. (abstr).
- Dow LW, Chang LJ, Tsiatis AA, Melvin SL, Bowman P. Relationship of pretreatment lymphoblast proliferative activity and prognosis in 97 children with acute lymphoblastic leukemia 1982; 59: 1197.
- Rautonen J, Hovi L, Siimes MA. Slow disappearance of peripheral blast cells: An independent risk factor indicating poor prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1988; 71: 789.
- Williams DL, Tsiatis A, Brouder GM, Look AT, Melvin SL, Bowman WP, Kalinsky DK, Rivera G, Dahl GV. Prognostic importance of chromosome number in 136 untreated children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1982; 60: 864.
- Bejar-Lozano C, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Lobato-Mendizabal E, Marín-López A. The pretreatment DNA-Labelling index of blast cells of patients with acute lymphoblastic leukemia as a prognosis in outcome to treatment: The concept of "G-O Acute Leukemia". *Clin Lab Haemat* 1989; 11: 339.
- Ruiz-Argüelles GJ, Marín-López A, Ruiz-Argüelles A, Valls-de-Ruiz M, Pérez-Romano B, Ruiz-González DS. Estudio prospectivo de la clasificación inmunológica de 128 casos de leucemia aguda linfoblástica en la ciudad de Puebla, México. *Rev Invest Clin* 1987; 39: 137.

27. Ruiz-Argüelles GJ, Marín-López A, Ruiz-Argüelles A. Immunologic classification of the acute non-granular leukemias in the city of Puebla, México: Its value in the diagnosis and prognosis. *Rev Invest Clin (Méx)* 1987; 39: 143.
28. Ruiz-Argüelles GJ, Marín-López A, Lobato-Mendizabal E, Ruiz-Argüelles A, Nichols W, Katzmann JA. Acute megakaryoblastic leukemia: A prospective study of its identification and treatment. *Br J Haematol* 1986; 62: 55.
29. Ruiz-Argüelles GJ, Marín-López A, Ruiz-González DS, Pérez-Romano B. A prospective trial of the treatment of acute megakaryoblastic leukaemia. *Clin Lab Hematol* 1988; 10: 15.
30. Ramos-Galván R, Cravioto J. La desnutrición en el niño. *Bol Med Hosp Inf (Méx)*. 1958; 15: 763.
31. Gómez F, Ramos-Galván R, Cravioto J, Frenk S, Janeway C, Gamble JL. Intracellular composition and homeostatic mechanisms in severe chronic infantile malnutrition. I. General Considerations. *Pediatrics* 1957; 20: 101.
32. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification on the acute leukaemias. *Br J Haematol* 1976; 33: 451.
33. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. The French-American-British (FAB) Cooperative group. The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: Concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol* 1981; 47: 553.
34. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimations from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457.
35. Armitage P. Statistical methods in medical research. New York. Jhon Wiley. 1971.
36. Nixon DW, Heymsfield SB, Cohen AE, Kutner MH, Ansley J, Lawson DH, Rudman D. Protein caloric undernutrition in hospitalized cancer patients. *Am J Med* 1980; 68: 683.
37. Balducci L, Hardy C. Cancer and nutrition: A critical interaction: A review. *Am J Hematol* 1985; 18: 91.
38. Dewys DW, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, Cohen MH, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980; 69: 491.
39. Daly JM, Dudryck SJ, Copeland EM. Evaluation of nutritional indices as prognostic indicators in the cancer patient. *Cancer* 1979; 43: 925.
40. Fried W, Shapiro S, Barone J, Anagnostou A. Effect of protein deprivation on hematopoietic stem cells and on peripheral blood counts. *J Lab Clin Med* 1978; 92: 303.
41. Tavassoli M, Eastlund DT, Yam LT, Neiman RS, Finkel HE. Gelatinous transformation of bone marrow in prolonged self-induced starvation. *Scand J Haematol* 1976; 16: 311.
42. Balducci L, Little DD, Glover NG, Hardy CS, Steinberg MH. Granulocyte reserve in cancer and malnutrition. *Ann Intern Med* 1983; 98: 610.
43. Lipschitz DA, Thompson CL. Leukocyte reserve in anemic Elderly. *Clin Res* 1980; 28: 318a.
44. Adams EB. Anemia associates with protein deficiency. *Semin Hematol* 1970; 7: 55.
45. Stekel A, Smith NJ. Hematologic studies by of severe undernutrition in infancy. Erythropoietic response to phlebotomy by calorie deprived pigs. *Pediatr Res* 1969; 3: 338.
46. Kano Y, Ohnuma T, Holland JF. Folate requirements of methotrexate-resistant human acute lymphoblastic leukemia cell lines. *Blood* 1986; 68: 586.
47. Mihich E, Creaven PJ. Principles of pharmacology and toxicology. In Holland JF, Frei E (eds): *Cancer Medicine*. Philadelphia: Lea and Febiger. 1982; 685.
48. Harvey KB, Bothe A, Balckburn GL: Nutritional assessment and patient outcome during oncological therapy. *Cancer* 1979; 43: 2065.

COMENTARIO

MARIA SOLEDAD CORDOVA*

En la práctica de la Hematología Clínica, en particular en los padecimientos hematológicos malignos, se observa que la mayoría de los pacientes en tratamiento con esquemas de quimioterapia combinada y/o radioterapia presentan efectos secundarios importantes, entre ellos hipoplasia marcada de la médula ósea. Con esta limitante, en los ciclos subsiguientes las dosis de los medicamentos se tienen que disminuir en forma substancial y aún retrasar su aplicación hasta la recuperación hematopoyética de la médula ósea.

En el trabajo del doctor Antonio Marín y sus colaboradores, se demuestra que la desnutrición influye en la supervivencia de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica y en la frecuencia de recaídas del padecimiento. En el grupo de 43 niños por ellos estudiados, muestran de igual manera, que las dosis de las drogas del esquema de quimioterapia empleada se tuvieron que disminuir en el 68 por ciento de los desnutridos y sólo en el 11 por ciento de los bien nutridos. Conviene destacar la importancia que reviste el trabajo del doctor Marín, por su contribución al conocimiento de que la desnutrición constituye un factor de mal pronóstico en la leucemia aguda linfoblástica de los niños menores de 15 años de edad en nuestro medio. Este factor, sumado a los ya descritos, explica el porque los resultados con un mismo esquema de quimioterapia no son comparables con los resultados informados en otros países, la supervivencia es menor y el número de recaídas mayor.

La desnutrición como problema nacional ha sido estudiada en sus múltiples aspectos, biológicos, culturales y socioeconómicos, el doctor Antonio Marín y su grupo, con un acertado sentido de observación muestran en un estudio muy bien planeado la relación directa de la desnutrición con la poca tolerancia a las drogas citotóxicas en un padecimiento de base como la leucemia aguda linfoblástica. Consecuentemente, del manejo inadecuado en el grupo de desnutridos por déficit en el tratamiento de inducción de la remisión y durante el mantenimiento, resulta posiblemente el acortamiento de la duración de la remisión y de la aparición temprana de recaídas que como causa de muerte fue del orden de 63 por ciento en los desnutridos y de 4 por ciento en los bien nutridos.

Es meritoria la calidad del trabajo, se utiliza una metodología óptima en la clasificación inmunológica de la leucemia, lo que permite tener un grupo homogé-

* Académico titular.

neo para considerar como variables otros factores en su análisis estadístico y dar validez a sus conclusiones.

Como diría el doctor Somolinos, la Academia se abre generosamente a la esperanza renovadora con cada nuevo miembro que ingresa, el doctor Antonio Marín, inquieto, tenaz y firme en sus metas desde su

inicio en la Hematología, forma parte de un equipo de trabajo que es un modelo y ejemplo de lo que se puede alcanzar en provincia, doctor Marín, le damos la bienvenida a nuestra Corporación con la seguridad de que la enriquecerá al mantener encausadas sus energías a la investigación clínica y a la docencia.

