

UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**ESTADO NUTRICIONAL Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA ATENDIDOS EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS, 2017-2019**

TESIS

**PRESENTADA POR BACHILLER
ESPINOZA MORALES EVELYN PAMELA**

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO**

LIMA – PERÚ

2023

ASESOR

Dr. Enriquez Vera, Daniel Jair

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Prevención y control del cáncer

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Daniel Enríquez Vera por su asesoría en el presente trabajo de investigación.

DEDICATORIA

A mis abuelos que me guían desde el cielo, a mis padres, hermanos y a todas las personas que me apoyaron incondicionalmente durante todo este proceso.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la asociación entre el estado nutricional al finalizar la inducción y la supervivencia global de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda atendidos en un instituto especializado y de referencia nacional durante el periodo 2017-2019.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio analítico de cohorte retrospectivo, los datos de los pacientes fueron obtenidos del registro epidemiológico de pacientes con leucemias agudas del instituto especializado. Para determinar la supervivencia global según el estado nutricional se utilizó la curva de Kaplan-Meier; además, se empleó la prueba de Log-rank y la regresión de Cox.

Resultados: A 36 meses de seguimiento, la mediana de supervivencia fue de 18 meses (IC 95%: 15,1-20,8) y la supervivencia global fue de 28,2%; la supervivencia fue menor en los pacientes con obesidad (11,5%). Hubo una asociación significativa entre la supervivencia y el rango de edad ($p=0,018$), así como el estado nutricional ($p=0,041$), según la prueba de Log-rank. Sin embargo, al emplear la misma prueba y analizar la supervivencia según el estado nutricional, se encontró una asociación significativa con el género ($p=0,046$), rango de edad ($p=0,034$) y riesgo ($p=0,030$). En el análisis multivariado, se halló que el único factor asociado a una menor supervivencia fue el estado nutricional ($p=0,049$) y que la obesidad fue un factor asociado a una menor supervivencia (HR:1,83; IC 95%: 1,07-3,13); según la regresión de Cox.

Conclusiones: El estado nutricional al finalizar la inducción está asociado a una menor supervivencia global y la obesidad es un factor asociado significativamente.

Palabras clave: *leucemia linfoblástica, análisis de supervivencia, estado nutricional, índice de masa corporal, obesidad (Fuente: DeCS).*

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association between nutritional status at the end of induction and overall survival of patients with acute lymphoblastic leukemia cared for at a specialized national referral institute during the period 2017-2019.

Material and methods: A retrospective cohort analytical study was performed; patient data were obtained from the epidemiological registry of patients with acute leukemias of the specialized institute. The Kaplan-Meier curve was used to determine overall survival according to nutritional status; in addition, the log-rank test and Cox regression were used.

Results: At 36 months follow-up, median survival was 18 months (95% CI: 15.1-20.8) and overall survival was 28.2%; survival was lower in patients with obesity (11.5%). There was a significant association between survival and age range ($p=0.018$), as well as nutritional status ($p=0.041$), according to the Log-rank test. However, when using the same test and analyzing survival according to nutritional status, a significant association was found with gender ($p=0.046$), age range ($p=0.034$) and risk ($p=0.030$). In the multivariate analysis, it was found that the only factor associated with lower survival was nutritional status ($p=0.049$) and that obesity was a factor associated with lower survival (HR:1.83; 95% CI: 1.07-3.13); according to Cox regression.

Conclusions: Nutritional status at the end of induction is associated with lower overall survival and obesity is a significantly associated factor.

Keywords: *lymphoblastic leukemia, survival analysis, nutritional status, body mass index, obesity (Source: MeSH)*

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia hematológica frecuente en niños, en comparación a los adultos. Se ha reportado que en Latinoamérica la LLA presenta una mayor incidencia, así como un peor pronóstico, a pesar de este dato alarmante, existen escasos estudios que aborden los factores asociados a esta menor supervivencia especialmente en adultos, por lo que resulta relevante evaluar la asociación entre el estado nutricional y la supervivencia global de estos pacientes; esto nos permitirá implementar estrategias dirigidas a mejorar su supervivencia.

El objetivo de la presente investigación fue evaluar la asociación entre el estado nutricional al finalizar la inducción y la supervivencia global de los pacientes con LLA atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante el periodo 2017-2019; de acuerdo con los hallazgos del estudio, se identificó que el estado nutricional al finalizar la inducción está asociado a una menor supervivencia global y la obesidad es un factor asociado de forma significativa, por lo que es importante implementar políticas de salud pública enfocadas en el estado nutricional de estos pacientes y así mejorar su supervivencia global.

El presente estudio está conformado por cinco capítulos, siendo el primero el CAPÍTULO I: El problema; seguido del CAPÍTULO II: Marco teórico; continuando con el CAPÍTULO III: Metodología de la investigación; prosiguiendo con el CAPÍTULO IV: Análisis de resultados, y culminando con el CAPÍTULO V: Conclusiones y recomendaciones. Por último, se muestran las referencias bibliográficas y los anexos correspondientes.

ÍNDICE

| | |
|--------------------------------------------|-------------|
| CARÁTULA..... | I |
| ASESOR | II |
| LÍNEA DE INVESTIGACIÓN..... | III |
| AGRADECIMIENTO..... | IV |
| DEDICATORIA..... | V |
| RESUMEN..... | VI |
| ABSTRACT | VII |
| INTRODUCCIÓN..... | VIII |
| ÍNDICE | IX |
| INFORME ANTIPLAGIO | XII |
| LISTA DE TABLAS..... | XIV |
| LISTA DE GRÁFICOS | XV |
| LISTA DE ANEXOS | XVI |
| CAPÍTULO I: EL PROBLEMA | 1 |
| 1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 1 |
| 1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA..... | 2 |
| 1.2.1 GENERAL | 2 |
| 1.2.2 ESPECÍFICOS | 2 |
| 1.3 JUSTIFICACIÓN | 2 |
| 1.4 DELIMITACIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO..... | 3 |
| 1.5 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN | 3 |
| 1.6 OBJETIVOS | 4 |
| 1.6.1 GENERAL | 4 |
| 1.6.2 ESPECÍFICOS | 4 |

| | |
|------------------------------------------------------------|-----------|
| 1.7 PROPÓSITO | 4 |
| CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO..... | 6 |
| 2.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS..... | 6 |
| 2.2 BASE TEÓRICA..... | 11 |
| 2.3 MARCO CONCEPTUAL..... | 12 |
| 2.4 HIPÓTESIS | 13 |
| 2.4.1 GENERAL | 13 |
| 2.5 VARIABLES | 13 |
| 2.6 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS..... | 14 |
| CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN | 15 |
| 3.1. DISEÑO METODOLÓGICO | 15 |
| 3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN | 15 |
| 3.1.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN | 15 |
| 3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA..... | 15 |
| 3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS | 16 |
| 3.4. DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS..... | 17 |
| 3.5. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS..... | 17 |
| 3.6. ASPECTOS ÉTICOS..... | 18 |
| CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS..... | 19 |
| 4.1 RESULTADOS | 19 |
| 4.2 DISCUSIÓN | 26 |
| CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES | 30 |
| 5.1 CONCLUSIONES..... | 30 |
| 5.2 RECOMENDACIONES..... | 30 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 32 |

| | |
|---------------------|-----------|
| ANEXOS | 43 |
|---------------------|-----------|

INFORME ANTIPLAGIO

TESIS - EVELYN PAMELA ESPINOZA MORALES. ESTADO NUTRICIONAL Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS, 2017-2019

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

| | | |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1 | repositorio.upsjb.edu.pe Fuente de Internet | 6% |
| 2 | hdl.handle.net Fuente de Internet | 1% |
| 3 | repository.unab.edu.co Fuente de Internet | 1% |
| 4 | doaj.org Fuente de Internet | 1% |
| 5 | www.minsalud.gov.co Fuente de Internet | 1% |
| 6 | www.cancer.gov Fuente de Internet | 1% |
| 7 | repositorio.tec.mx Fuente de Internet | <1% |



UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA
"Dr. Wilfredo E. Gardini Tuesta"

INFORME DE PORCENTAJE DE COINCIDENCIAS

FECHA: 16/08/2023

NOMBRE DEL ESTUDIANTE/ PROFESOR/INVESTIGADOR:

EVELYN PAMELA ESPINOZA MORALES

TIPO DE PRODUCTO CIENTÍFICO:

- MONOGRAFÍA ()
- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA ()
- PROYECTO DE INVESTIGACIÓN ()
- TRABAJO DE INVESTIGACIÓN ()
- PROYECTO DE TESIS ()
- TESIS (X)
- ARTÍCULO ()
- OTROS ()

INFORME DE COINCIDENCIAS. (SEGÚN PLATAFORMA SOFTWARE ANTIPLAGIO TURNITIN): 16 %

ESTADO NUTRICIONAL Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS, 2017-2019

COINCIDENCIA: 16 %

Conformidad Investigador:

Nombre: EVELYN PAMELA ESPINOZA MORALES

DNI: 72156861

Huella:



MEH-FR-80

Conformidad Asesor:

Nombre: DANIEL JAIR ENRIQUEZ VERA

V.3

24/05/2023

LISTA DE TABLAS

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 1: Características generales de la cohorte | 21 |
| Tabla 2: Asociación entre estado nutricional al finalizar la inducción y características de los pacientes. | 22 |
| Tabla 3: Supervivencia según las características de la cohorte. | 23 |
| Tabla 4: Supervivencia según el estado nutricional al finalizar la inducción. | 24 |
| Tabla 5: Análisis multivariado de la supervivencia según las características de la cohorte | 25 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gráfico 1: Diagrama de flujo de pacientes incluidos y analizados en el estudio | 21 |
| Gráfico 2: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia según estado nutricional al finalizar la inducción..... | 24 |

LISTA DE ANEXOS

| | |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| Anexo 1: Cuadro de operacionalización de las variables | 43 |
| Anexo 2: Ficha de recolección de datos | 46 |
| Anexo 3: Matriz de consistencia | 48 |
| Anexo 4: Constancia de aprobación de proyecto de tesis | 51 |

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La LLA es una neoplasia hematológica caracterizada por una proliferación de células progenitoras linfoides tanto en la médula ósea como en sitios extramedulares ^{1,2}. Según las estimaciones de GLOBOCAN de incidencia y mortalidad por cáncer, en 2020 se reportó 474,519 casos nuevos de leucemia a nivel mundial y 311,594 decesos ³. La LLA es la neoplasia infantil más frecuente, sin embargo, en adultos representa menos del 1% ^{4,5}. En general, los casos de LLA se incrementaron de 66,810 mil en 1990 a 153,320 mil en 2019 ^{6,7}. La supervivencia global estimada de LLA es entre el 30 - 45% en adultos y mayor al 86 % en niños ⁸⁻¹⁰.

En América del Sur, la incidencia y mortalidad por leucemia en 2020 fue de 5,4 % y 3,6 %, respectivamente ³. Existen escasos datos epidemiológicos sobre LLA en América Latina, a pesar de que se ha reportado que los latinoamericanos tienen una mayor incidencia, así como un peor pronóstico en comparación a otras etnias ¹¹⁻¹³. Por lo tanto, se ha identificado la necesidad reforzar el sistema de reporte de esta enfermedad e identificar los factores asociados para comprender mejor su mecanismo y así mejorar la supervivencia ^{14,15}.

En Perú, el análisis de la situación de cáncer, 2022 registró 350 casos nuevos de leucemia, sin embargo no se registraron datos sobre los subtipos de leucemia ¹⁶. Por otro lado, el registro de cáncer de Lima Metropolitana 2013-2015 reportó 887 casos nuevos de LLA, mientras que el INEN registró 404 casos nuevos en el 2019 ^{17,18}. Un estudio de una cohorte peruana de pacientes pediátricos con LLA reportó una supervivencia global a 5 años de 32,5%, cifra menor a lo reportado a nivel mundial, por lo que se debe realizar más estudios para determinar los posibles factores asociados a una menor supervivencia ¹⁹.

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio es evaluar la asociación entre el estado nutricional al finalizar la inducción y la supervivencia global de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1 GENERAL

¿Existe asociación entre el estado nutricional al finalizar la inducción y la supervivencia global de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019?

1.2.2 ESPECÍFICOS

- ¿Cuáles son las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019?
- ¿Cuál es el estado nutricional al finalizar la inducción de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019?
- ¿Cuál es la supervivencia global de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019 según el estado nutricional al finalizar la inducción?

1.3 JUSTIFICACIÓN

Existe un vacío epidemiológico de estudios sobre leucemias en Latinoamérica, especialmente en América del Sur, por lo que se requiere investigar sobre esta enfermedad, con mayor énfasis en LLA, debido a su peor pronóstico en comparación a otras etnias ^{20,21}.

A pesar de que Perú fue seleccionado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como país índice para la iniciativa mundial contra el cáncer infantil en las Américas y se estableció el comité clínico de leucemia para determinar la

situación actual de LLA a nivel nacional y local, no se cuenta con data actualizada y aún existen hospitales que no desarrollan vigilancia epidemiológica ^{16,22}.

El Ministerio de Salud (MINSA) no reporta datos sobre los subtipos de leucemia, por lo que se desconoce la verdadera supervivencia global de los pacientes con LLA, además de los factores asociados a una menor supervivencia. Por lo tanto, se buscó evaluar la asociación entre el estado nutricional al finalizar la inducción y la supervivencia de los pacientes con LLA atendidos en el INEN, ya que es un establecimiento especializado y de referencia a nivel nacional para dicha patología. En base a los resultados se podrán implementar estrategias y políticas de salud para mejorar el estado nutricional de los pacientes, así como su supervivencia global.

1.4 DELIMITACIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO

1.4.1 Delimitación espacial

Este estudio se realizó en el INEN, ubicado en el distrito de Surquillo, en Lima – Perú, el cual es un establecimiento de referencia a nivel nacional para el manejo de la LLA.

1.4.2 Delimitación temporal

La información recolectada para la investigación estuvo comprendida entre el periodo 01 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2019.

1.5 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

La principal limitación fue que debido al factor tiempo no se pudo realizar un estudio de tipo prospectivo, otra limitación fue la existencia de establecimientos diferentes al INEN, tales como centros privados, EsSalud e Institutos Regionales de Enfermedades Neoplásicas que también tratan esta enfermedad, sin embargo, el INEN es el mayor establecimiento especializado de referencia a nivel nacional. Además, debido a que la fuente de información

de datos para el estudio fue secundaria, se encontraron historias clínicas con datos incompletos, especialmente los referentes al índice de masa corporal (IMC), ya que se evidenció que algunos pacientes no tenían registrados el peso y talla, sin embargo, no fue una limitante para alcanzar el tamaño muestral.

1.6 OBJETIVOS

1.6.1 GENERAL

Evaluar la asociación entre el estado nutricional al finalizar la inducción y la supervivencia global de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019.

1.6.2 ESPECÍFICOS

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019.
- Determinar el estado nutricional al finalizar la inducción de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019.
- Comparar la supervivencia global de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019 según el estado nutricional al finalizar la inducción.

1.7 PROPÓSITO

El propósito del estudio fue evaluar la asociación entre el estado nutricional al finalizar la inducción y la supervivencia global de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019; para lo cual se describieron las características sociodemográficas y clínicas, además de determinar la supervivencia global y el estado nutricional a través del IMC.

La importancia de la presente investigación radica en que los resultados, además de poder utilizarse como base para futuros estudios, permitirán conocer la relación entre el estado nutricional y el pronóstico de la LLA, para así poder implementar estrategias preventivas y promocionales que ayuden a mejorar la supervivencia global de dichos pacientes, así como políticas de salud pública.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Se realizó la búsqueda bibliográfica de los últimos cinco años en PubMed, la mayoría de los estudios evaluaban la asociación entre el IMC al diagnóstico y la supervivencia global de los pacientes con LLA, especialmente en población pediátrica, solo se encontró un estudio en pacientes adultos. Además, se encontraron escasos antecedentes que evaluaban el estado nutricional durante algún periodo de tratamiento y su asociación con la supervivencia.

Wadhwa et al ²³ en su estudio titulado “Body mass index during maintenance therapy and relapse risk in children with acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group report” tuvo como objetivo evaluar la asociación entre el IMC durante la terapia de mantenimiento y el riesgo de recaída. De 676 niños, 43,3% tenía bajo peso/peso normal, 44,8 % tenía sobrepeso/obesidad y 11,8 % tenía obesidad extrema. Se reportó que niños con obesidad extrema tenían un riesgo de recaída 2,4 veces mayor (IC 95 %: 1,1-5,0; p = 0,01) a los niños con bajo peso/peso normal. La obesidad extrema durante la terapia de mantenimiento se asocia con un mayor riesgo de recaída en niños con LLA, los mecanismos subyacentes de esta asociación necesitan más investigación.

En la investigación realizada por Browne et al. ²⁴ “Changes in body mass index, height, and weight in children during and after therapy for acute lymphoblastic leukemia”, el objetivo fue analizar los cambios longitudinales en el IMC, la estatura y el peso, junto con los factores clínicos asociados con estos cambios, en pacientes pediátricos con LLA durante y después del tratamiento. De 372 pacientes, el porcentaje de pacientes con sobrepeso/obesidad aumentó de 25,5 % al momento del diagnóstico a aproximadamente el 50 % durante el período fuera de tratamiento. La mediana de puntuación z del IMC aumentó significativamente entre el día 19 de la inducción y el final de la inducción (IC 95%: 0,29-0,64, p < 0,001), durante

la reinducción II (semana 17-21: IC 95%: 0,13-0,49, $p = 0,001$), y entre la semana 120 y 1 año fuera de tratamiento (IC 95%: 0,08-0,46, $p = 0,006$). Por el contrario, la mediana disminuyó significativamente entre el momento del diagnóstico y el día de inducción 19 (IC 95%: -0,36 a -0,01, $p = 0,034$) y entre las semanas 96 y 120 (IC 95%: 0,46 a -0,09. $p = 0,004$). Se concluye que el porcentaje de pacientes con sobrepeso/obesidad aumentaba y el de pacientes con bajo peso disminuía con el tiempo; por lo que una intervención multidisciplinaria debe comenzarse durante la terapia de inducción y continuar durante el periodo sin tratamiento.

En el estudio realizado por Galati et al.²⁵ "The association between excess body weight at diagnosis and pediatric leukemia prognosis: A systematic review and meta-analysis", el objetivo fue investigar el impacto del sobrepeso/obesidad al momento del diagnóstico en el pronóstico de leucemia aguda. Se incluyeron 23 estudios para el análisis cualitativo, de los cuales 12 se incluyeron en el metanálisis. Los niños con sobrepeso/obesidad en el momento del diagnóstico de LLA tuvieron una menor supervivencia libre de enfermedad (HR: 1,44, IC 95%: 1,16–1,79, $p = 0,0008$), pero ninguna diferencia en la supervivencia global (HR: 1,33, IC 95%: 0,77–2,29, $p = 0,31$) en comparación con los de peso normal. Por lo tanto, el sobrepeso/obesidad afecta negativamente el pronóstico de los niños con LLA. Se requieren futuros estudios que aborden el estado nutricional para implementar estrategias que mejoren la supervivencia.

Según Wang et al.²⁶ en su estudio "A Multicenter Cohort Study on Children Suffering from Acute Lymphoblastic Leukemia: Effects of Obesity on Mortality", el objetivo fue determinar el efecto de la obesidad infantil sobre la mortalidad de la leucemia linfoblástica aguda. De un total de 1254 participantes, la tasa de mortalidad precoz fue del 19,9%; el sobrepeso/obesidad fue un predictor de muerte temprana (OMS: HR = 1:4, IC 95%: 1,0-2,0; CDC: HR = 1:6, IC 95%: 1,1-2,3). Por otro lado, la supervivencia libre de enfermedad fue menor en los obesos (73%), en comparación con los de peso promedio (81%), así

como la supervivencia global (68%). Las personas con sobrepeso y obesidad tienen alto riesgo de mortalidad precoz y una menor supervivencia, por lo que sugieren realizar un mayor seguimiento a esta población, así como investigar los mecanismos biológicos para mejorar la tasa de supervivencia.

El estudio de Hu et al.²⁷ "Association between body mass index at diagnosis and outcomes in Chinese children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia" tuvo como objetivo evaluar la asociación entre el IMC al diagnóstico y los resultados del tratamiento en una cohorte de niños chinos con LLA. De 1437 participantes 6,3% presentaban sobrepeso y 12,9% obesidad. No se encontró asociación significativa entre el IMC y la supervivencia global a los 5 años, supervivencia libre de enfermedad y recaída. Sin embargo, el análisis multivariable demostró que los niños con sobrepeso tenían un mayor riesgo de mortalidad relacionada con el tratamiento (HR: 3,8, IC 95 %: 1,3–11,4, $p = 0,02$). Si bien el estado nutricional no se asoció con la supervivencia o recaída, los pacientes con sobrepeso tuvieron mayor riesgo de mortalidad relacionada al tratamiento, por lo que se debe considerar el control del peso en el momento del diagnóstico como un factor importante.

En el estudio multicéntrico de Egnell et al.²⁸ "Impact of body mass index on relapse in children with acute lymphoblastic leukemia treated according to Nordic treatment protocols", cuyo objetivo fue evaluar el impacto del IMC en el momento del diagnóstico sobre la recaída en niños con LLA tratados según los protocolos de la Sociedad Nórdica de Hematología y Oncología Pediátrica (NOPHO). De 2558 niños, 10,1% fueron clasificados con sobrepeso y 2,5% con obesidad en el momento del diagnóstico. Se observó que los niños entre 10 a 17,9 años con obesidad (HR: 4,32, IC 95%: 2,08-8,97, $p < 0,001$) y sobrepeso (HR: 1,95, IC 95%: 1,11-3,43, $p = 0,02$) tenían un mayor riesgo de recaída en comparación a los de peso normal. Además, los niños obesos tuvieron peor supervivencia global (HR: 4,91, IC 95 %: 2,20-11,05, $p < 0,001$) y supervivencia libre de enfermedad (HR: 4,00, IC 95 %: 2,13-7,54, $p < 0,001$). Este estudio demuestra que la obesidad es un factor de riesgo pronóstico en

la LLA, particularmente en niños mayores y sugiere investigar los mecanismos que subyacen este resultado.

Según Liu et al.²⁹ en su investigación “The Impact of Obesity on the Outcomes of Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia - A Single Center Retrospective Study”, el objetivo fue evaluar el impacto de la obesidad en los resultados de los pacientes adultos con LLA. De un total de 154 pacientes, 38,3% fueron clasificados con sobrepeso y 35,1% con obesidad. El riesgo de mortalidad fue mayor en los pacientes obesos que en los no obesos (HR: 1,60, IC 95%: 1,03-2,50, p = 0,035); sin embargo, no hubo diferencia en la supervivencia libre de enfermedad o recaída entre ambos grupos. Adicionalmente, se encontró que en los pacientes con LLA-T, la obesidad se asoció con una menor supervivencia global (HR: 5,42, IC 95%: 1,84–15,98, p < 0,001). En general, los pacientes con obesidad tuvieron una mortalidad más alta con una menor supervivencia global, es necesario realizar más estudios para confirmar este hallazgo y determinar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

En el estudio realizado por Núñez-Enríquez et al.³⁰ “Overweight and obesity as predictors of early mortality in Mexican children with acute lymphoblastic leukemia: a multicenter cohort study”, el objetivo fue evaluar si el sobrepeso y la obesidad se asocian con un alto riesgo de recaída temprana y mortalidad en niños mexicanos con LLA. De un total de 1070 niños, el 15% tuvo recaídas tempranas y 19,9% mortalidad precoz; el sobrepeso/obesidad al diagnóstico fueron predictores de mortalidad temprana (OMS: HR = 1,4, IC 95 %: 1,0–2,0; CDC: HR = 1,6, IC 95 %: 1,1–2,3), sin embargo, no se encontró asociación con la recaída temprana. Asimismo, se observó una menor supervivencia global en niños con obesidad (68%) y sobrepeso (75%), en comparación a los normopeso (81%). Se requiere investigar más los mecanismos biológicos por los cuales el sobrepeso y la obesidad están involucrados en esta asociación, considerando además que el estado nutricional es un factor pronóstico potencialmente modificable.

Según López et al.³¹ en su estudio “Impact of obesity on survival and relapse prognosis in children with Acute Lymphoblastic Leukaemia in México State”, el objetivo fue evaluar las repercusiones de la obesidad en el pronóstico de supervivencia y recaída en niños con LLA. De un total de 161 pacientes, el 29% presentó obesidad y sobrepeso al diagnóstico según el IMC. Se reportó que la obesidad incrementó el riesgo de recaída (OR: 3,6; IC 95%: 1,7-7,6, $p = 0,001$) y de muerte (OR: 3,4; IC 95%: 1,51-7,48, $p = 0,002$); además de disminuir la supervivencia a un 52%, mientras que en pacientes con peso normal la supervivencia fue de 79,8%. Existen factores biológicos no modificables que influyen en el pronóstico de la LLA, sin embargo, la obesidad es un factor modificable, por lo que resulta relevante establecer políticas de salud pública para la prevención de la obesidad.

Por último, a nivel nacional, solo se encontró un estudio relacionado con la supervivencia de los pacientes con LLA. Castro-Arechaga et al.¹⁹ en su investigación “Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda”, tuvo como objetivo conocer la supervivencia a los cinco años y los factores asociados. La supervivencia global y sobrevida libre de enfermedad fue 32,5% y 66,1%, respectivamente; cifras menores a lo reportado a nivel mundial. Los factores asociados a menor supervivencia global fueron la recaída en médula ósea (HR: 6,81; IC 95 %: 4,14-11,21, $p \leq 0,005$), falla a la inducción (HR: 3,04; IC 95%: 1,47-6,32, $p = 0,003$), estirpe celular (HR: 2,15; IC 95 %: 1,06-4,41, $p = 0,035$), recuento leucocitario al diagnóstico (HR: 1,01; IC 95%: 1,01-1,03, $p = 0,004$) y edad al diagnóstico (HR: 1,09; IC 95%: 1,03-1,16, $p = 0,001$). Se recomienda realizar más estudios para conocer otros factores involucrados en una menor supervivencia y así generar intervenciones para mejorar esta alarmante situación, por lo que, en la presente investigación evaluar el estado nutricional es de relevancia, teniendo en cuenta que es el primer estudio a nivel nacional y podría generar intervenciones destinadas a mejorar el pronóstico de estos pacientes.

2.2 BASE TEÓRICA

2.2.1 Estado nutricional en pacientes oncológicos

La prevalencia de sobrepeso y obesidad se ha incrementado en la población en general a nivel mundial ^{32,33}. Se ha descrito que la obesidad está asociada a una mayor mortalidad en pacientes con cáncer y a una menor supervivencia global (HR:1,14; IC del 95 %, 1,09-1,19, p<0,001) ³⁴. Por otro lado, la desnutrición se observa comúnmente durante el tratamiento del cáncer, mientras que algunos sobrevivientes de cáncer corren el riesgo de tener sobrepeso y obesidad ³⁵. Por lo tanto, existe la necesidad de investigar el estado nutricional en los pacientes oncológicos e implementar intervenciones para mejorar su supervivencia ³⁶.

2.2.2 Sobrepeso y obesidad en pacientes con LLA

Existe una alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en pacientes con LLA al momento del diagnóstico y en sobrevivientes de esta enfermedad, en comparación con otros tipos de cáncer infantil ³⁷. El incremento de la masa corporal o una expansión específica del tejido adiposo pueden contribuir a la génesis de la LLA ³⁸. La interacción de las células cancerosas y los adipocitos podrían conducir a la supervivencia, proliferación, invasión y resistencia a la quimioterapia de las células leucémicas ³⁹. Los adipocitos juegan un papel activo en el microambiente del cáncer; el tejido adiposo es un órgano metabólico y endocrino activo, por lo que la cantidad de grasa corporal (IMC es un indicador) puede influir en la farmacocinética de los agentes antileucémicos, modificar la inmunidad contra las infecciones y afectar el riesgo de toxicidad relacionada con el tratamiento ^{28,39}.

2.2.3 Bajo peso en pacientes con LLA

Se ha reportado que pacientes con LLA corren el riesgo de una pérdida de peso significativa durante el tratamiento; y sobrepeso y obesidad durante

la supervivencia ³⁵. Existe riesgo de desnutrición al final de la fase de inducción de quimioterapia en pacientes con LLA, sin embargo, se necesitan más estudios para evaluar el estado nutricional durante la quimioterapia y su impacto en la supervivencia ⁴⁰. La desnutrición puede interferir con la respuesta del paciente al tratamiento, la supervivencia y calidad de vida. Por lo que se recomienda un cribado al momento del diagnóstico y durante todo el tratamiento ⁴¹.

2.2.4 Estado nutricional y supervivencia en pacientes con LLA

Existen estudios que abordan el impacto de la obesidad en los resultados de pacientes pediátricos con LLA, sin embargo en población adulta son escasos ²⁹. Por lo que comprender el impacto pronóstico del IMC no solo tendría implicaciones clínicas en los pacientes con LLA, sino también en la de salud pública con intervención preventiva que podría mejorar sus resultados ⁴². Asimismo, determinar la relación entre el estado nutricional y LLA podría generar mejoras significativas en la supervivencia de dichos pacientes ⁴³.

La evaluación nutricional no es una práctica de rutina en este entorno clínico; sin embargo, existen mecanismos que necesitan más investigación para explorar el impacto en la LLA, en los resultados del tratamiento y en la supervivencia ^{38,43}. El estado nutricional de los pacientes sufre cambios significativos durante la quimioterapia, por lo que la evaluación integral del estado nutricional mediante múltiples herramientas es digna de aplicación clínica ⁴⁴. Pocos estudios han descrito los cambios en el estado nutricional que se producen durante las diferentes fases de la quimioterapia de la LLA, especialmente durante la primera fase, que es la de inducción ⁴⁵.

2.3 MARCO CONCEPTUAL

LLA: La LLA o también llamada leucemia linfocítica aguda es una neoplasia maligna de linfoblastos B o T, caracterizada por una proliferación

descontrolada de células progenitoras linfoides con capacidad para invadir la médula ósea, la sangre y sitios extramedulares ^{46,47}.

Características sociodemográficas: Conjunto de características que están presentes en un grupo determinado o población ^{48,49}.

Características clínicas: Evidencia clínica, de laboratorio o molecular de LLA ^{46,50}.

Supervivencia global: Es el porcentaje de pacientes que siguen vivos luego de un período de tiempo definido desde que se les diagnosticó una enfermedad. A menudo se expresa como una tasa de supervivencia de cinco años ^{51,52}.

Estado nutricional: Es el estado de salud de una persona en relación con el consumo y utilización de nutrientes, el IMC es utilizado para la evaluación de dicho estado ^{53,54}.

2.4 HIPÓTESIS

2.4.1 GENERAL

Hipótesis nula: El estado nutricional al finalizar la inducción no está asociado a menor supervivencia global de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019.

Hipótesis alterna: El estado nutricional al finalizar la inducción está asociado a menor supervivencia global de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019.

2.5 VARIABLES

- Estado nutricional
 - ✓ Bajo peso
 - ✓ Peso normal

- ✓ Sobrepeso
- ✓ Obesidad
- Supervivencia global
- Variables intervinientes
 - ✓ Características sociodemográficas: Edad al diagnóstico, género y estado del paciente
 - ✓ Características clínicas: Inmunofenotipo y estratificación de riesgo.

La operacionalización de las variables se encuentra en el anexo 1.

2.6 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS

Estado nutricional: Estado de nutrición de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019 al finalizar la inducción, basado en su índice de masa corporal y clasificándose en bajo peso, peso normal, sobrepeso u obesidad.

Supervivencia global: Tiempo transcurrido en meses desde la fecha de diagnóstico patológico hasta la fecha de defunción de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019.

Características sociodemográficas: Características relacionadas a la sociodemografía de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019, tales como edad al diagnóstico, género y estado del paciente.

Características clínicas: Características relacionadas al inmunofenotipo y estratificación de riesgo de los con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio observacional, analítico de tipo cohorte retrospectiva y transversal.

3.1.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN

Explicativo.

3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

3.2.1 Población de estudio

La población de estudio estuvo conformada por todos los pacientes con diagnóstico patológico de LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019, siendo un total de 784 pacientes.

3.2.2 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

Pacientes con diagnóstico patológico de LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019.

Pacientes entre 20 a 65 años.

Inmunofenotipo B Philadelphia positivo (Ph+), B Philadelphia negativo (Ph-) o LLA T.

Riesgo estándar, alto o muy alto.

Criterios de exclusión:

Pacientes diagnosticados o tratados en otra institución.

Pacientes que no respondieron o que no sobrevivieron al tratamiento de inducción.

Historias clínicas incompletas en cuanto a los datos necesarios y relevantes para el estudio.

3.2.3 Tamaño de la muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra se empleó la fórmula de supervivencia con un nivel de confianza del 95%, potencia al 80% y proporción de pérdidas del 15% en el programa EpiDat en la versión 4.2.

- Para una diferencia del 20% entre el primer grupo (con IMC adecuado) y el segundo grupo (con IMC inadecuado): 103 pacientes en cada grupo, por lo tanto, un tamaño muestral total de 206 pacientes.

3.2.4 Muestreo

La selección de los pacientes se realizó a través del muestreo por conveniencia. De la lista de pacientes con diagnóstico patológico de LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019, se seleccionaron para formar parte del estudio a aquellos que cumplían con los criterios de elegibilidad.

3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.3.1 Fuente de información

La obtención de los datos requeridos se realizó a través de la revisión de las historias clínicas de la muestra de estudio que cumplió con los criterios de elegibilidad. Adicionalmente, los datos de fecha de defunción fueron obtenidos a través del Registro Nacional de Identificación y Estado Civil (RENIEC).

3.3.2 Instrumento

Para la recolección de datos se aplicó la técnica de revisión documental de historias clínicas, debido a que los estudios basados en dicha técnica no cuentan con instrumentos de medición, se empleó una ficha de recolección de datos (anexo 2), que no requirió un proceso de evaluación de consistencia interna (confiabilidad). La historia clínica es un documento médico-legal con validez en el que se registra de forma fidedigna los datos de identificación y procesos relacionados a la atención del paciente ⁵⁵.

3.4. DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

En primer lugar, se solicitó la aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Privada San Juan Bautista (CIEI-UPSJB), con el fin de asegurar el cumplimiento de los estándares éticos. Posterior a la aprobación del comité de ética, se presentó el protocolo de investigación al Comité Revisor de Protocolos de Investigación (CRPI) del INEN para su respectiva aprobación. Una vez aprobado, se coordinó para solicitar acceso al registro epidemiológico de pacientes con leucemias agudas a través del laboratorio de referencia para inmunofenotipo del INEN y así acceder a las historias clínicas. Luego se realizó el muestreo establecido para seleccionar las historias clínicas incluidas en el estudio y se aplicó la ficha de recolección de datos, registrando de manera confidencial la información relevante y necesaria; cabe mencionar que los datos de defunción de los pacientes fueron obtenidos a través de RENIEC.

3.5. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Una vez culminado el proceso de recolección de datos, se procedió a realizar una revisión exhaustiva de las fichas de recolección de datos para verificar el correcto llenado de todos los ítems. Los datos fueron digitalizados y codificados adecuadamente en una base de datos en el programa Microsoft Excel 365, manteniendo la confidencialidad de la información.

Se exportó la base de datos al programa SPSS versión 27 para el respectivo análisis estadístico. En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes. Se dividió a la cohorte según su estado nutricional al finalizar la inducción para analizar la asociación con las características de los pacientes mediante la prueba de Chi-cuadrado. La curva de Kaplan-Meier se empleó para estimar las probabilidades de supervivencia global según el estado nutricional. Asimismo, se utilizó la prueba de Log-rank para identificar diferencias en la supervivencia de los grupos, mientras que para el análisis multivariado se empleó la regresión de Cox, considerado como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$, con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Los resultados obtenidos se presentaron en tablas y gráficos que facilitaron su interpretación.

3.6. ASPECTOS ÉTICOS

Se presentó el proyecto de investigación al CIEI-UPSJB y CRPI-INEN para su respectiva revisión y aprobación. Además, se solicitaron los permisos necesarios para acceder a las historias clínicas de los pacientes seleccionados para el estudio; no se requirió consentimiento informado debido a que se utilizaron datos previamente consignados en dicho documento médico-legal. Se garantizó la confidencialidad de los datos, manejándolos bajo codificación interna y sin divulgar información que identifique a los sujetos de estudio, todos los datos recolectados fueron empleados exclusivamente para los fines de la investigación.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

4.1 RESULTADOS

Características generales de la cohorte de estudio

De un total de 784 pacientes con diagnóstico patológico de LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019, fueron excluidos 578 pacientes, quedando 206 para el análisis (Gráfico 1), de los cuales 111 (53,9%) correspondían al género femenino, 140 (68,0%) tenían entre 20 a 40 años y 158 habían fallecido (76,7%). Con respecto al inmunofenotipo, 160 pacientes (77,7%) fueron LLAB Ph- y 126 (61,2%) correspondían a la estratificación de alto riesgo. En cuanto al estado nutricional al finalizar la inducción, basándose en el IMC, 119 pacientes presentaron un peso normal (57,8%), 49 (23,8%) sobrepeso, 26 (12,6%) obesidad y 12 (5,8%) bajo peso (Tabla 1).

Características según el estado nutricional al finalizar la inducción

Se dividió a la cohorte según su estado nutricional al finalizar la inducción, ya sea bajo peso, peso normal, sobrepeso u obesidad para analizar la asociación con las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes (Tabla 2). El único valor estadísticamente significativo ($p < 0,05$) fue el rango de edad, con un valor de $p=0,033$ mediante la prueba de Chi-cuadrado; las demás características fueron similares entre los grupos. A pesar de que en todos los grupos la mayoría había fallecido, es importante mencionar que los pacientes con obesidad (88,5%) y sobrepeso (79,6%) presentaron la mayor frecuencia.

Supervivencia según las características de la cohorte

A 36 meses de seguimiento la mediana de supervivencia de los pacientes fue de 18 meses (IC 95%: 15,1-20,8) y la supervivencia global fue de 28,2%. La mediana de supervivencia global en ambos géneros fue de 18 meses (IC 95%: 14,0-21,9), 20 meses (IC 95%: 16,3-23,6) en el rango de edad de 20 a 40 años y 13 meses (IC 95%: 9,0-16,9) en el rango de 41-65 años. La mediana de supervivencia en el inmunofenotipo LLAB Ph- y Ph+ fue de 18 meses (IC 95%:

14,7-21,2 y 13,3-22,6, respectivamente) y 25 meses (IC 95%: 18,8-31,1) en el riesgo estándar. Respecto al estado nutricional al finalizar la inducción, la mediana de supervivencia fue de 9 meses (IC 95%: 1,5-16,4) en los pacientes con obesidad, siendo la menor en comparación a los de bajo peso (16 meses; IC 95%: 0,7-31,2), peso normal (18 meses; IC 95%: 14,6-21,3) y sobrepeso (22 meses; IC 95%: 17,7-26,2). Hubo una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre la supervivencia y el rango de edad ($p=0,018$), así como el estado nutricional ($p=0,041$); según la prueba de Log-rank (Tabla 3).

Supervivencia según el estado nutricional al finalizar la inducción

La supervivencia global a los 3 años fue menor en los pacientes con obesidad (11,5%), seguida de los pacientes con sobrepeso (24,5%), peso normal (32,8%) y bajo peso (33,3%), como se evidencia en la curva de Kaplan Meier (Figura 2). Por otro lado, al analizar la supervivencia de la cohorte según el estado nutricional al finalizar la inducción, se encontró que la mediana de supervivencia en pacientes obesos fue menor en aquellos del género masculino (8 meses; IC 95%: 5-11), en el rango de edad de 41-65 años (4 meses; IC 95%: 0-8) y de riesgo estándar (7 meses; IC 95%: 1-13). Hubo una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con el género ($p=0,046$), rango de edad ($p=0,034$) y riesgo ($p=0,030$); según la prueba de Log-rank (Tabla 4).

Análisis multivariado de la supervivencia global

Se realizó un análisis multivariado de la supervivencia global de la cohorte (Tabla 5), el único factor asociado a una menor supervivencia fue el estado nutricional de los pacientes al finalizar la inducción ($p=0,049$). Según el valor de Hazard ratio (HR), se observó que la obesidad es un factor asociado a una menor supervivencia global (HR: 1,83; IC 95%: 1,07-3,13).

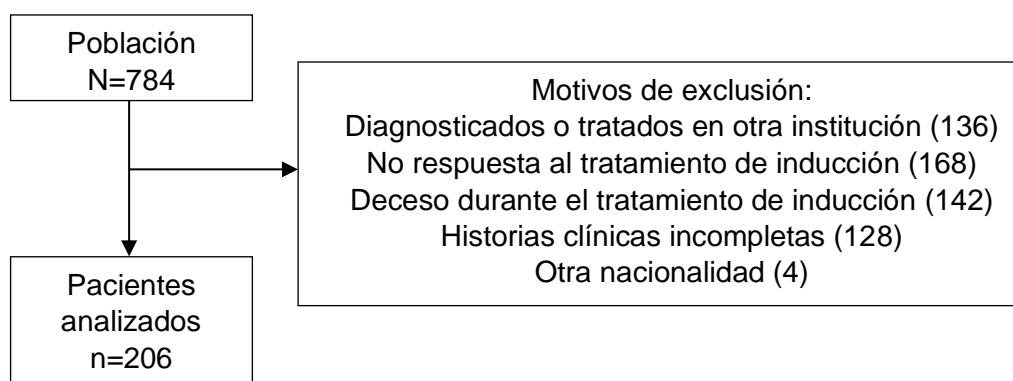


Gráfico 1: Diagrama de flujo de pacientes incluidos y analizados en el estudio

Tabla 1: Características generales de la cohorte

| Características | Frecuencia (N=206) | |
|---------------------------|--------------------|------|
| | n | % |
| Género | | |
| Femenino | 111 | 53,9 |
| Masculino | 95 | 46,1 |
| Rango de edad | | |
| 20-40 años | 140 | 68,0 |
| 41-65 años | 66 | 32,0 |
| Inmunofenotipo | | |
| LLAB Ph - | 160 | 77,7 |
| LLAB Ph + | 40 | 19,4 |
| LLAT | 6 | 2,9 |
| Riesgo | | |
| Riesgo estándar | 65 | 31,6 |
| Alto riesgo | 126 | 61,2 |
| Muy alto riesgo | 15 | 7,3 |
| Estado nutricional | | |
| Bajo peso | 12 | 5,8 |
| Peso normal | 119 | 57,8 |
| Sobrepeso | 49 | 23,8 |
| Obesidad | 26 | 12,6 |
| Estado | | |
| Vivo | 48 | 23,3 |
| Fallecido | 158 | 76,7 |

Fuente: Registro epidemiológico de pacientes con LLA a través del laboratorio de referencia para inmunofenotipo del INEN.

Tabla 2: Asociación entre estado nutricional al finalizar la inducción y características de los pacientes.

| Características de los pacientes | Frecuencia (N=206) | | | | | | | | Valor de p [±] |
|----------------------------------|--------------------|------|-------------|------|-----------|------|----------|------|-------------------------|
| | Bajo peso | | Peso normal | | Sobrepeso | | Obesidad | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| Género | | | | | | | | | 0,442 |
| Femenino | 4 | 33,3 | 65 | 54,6 | 16 | 61,5 | 26 | 53,1 | |
| Masculino | 8 | 66,7 | 54 | 45,4 | 10 | 38,5 | 23 | 46,9 | |
| Rango de edad | | | | | | | | | 0,033* |
| 20-40 años | 11 | 91,7 | 85 | 71,4 | 26 | 53,1 | 18 | 69,2 | |
| 41-65 años | 1 | 8,3 | 34 | 28,6 | 23 | 46,9 | 8 | 30,8 | |
| Inmunofenotipo | | | | | | | | | 0,739 |
| LLAB Ph - | 9 | 75,0 | 92 | 77,3 | 36 | 73,5 | 23 | 88,5 | |
| LLAB Ph + | 3 | 25,0 | 24 | 20,2 | 11 | 22,4 | 2 | 7,7 | |
| LLAT | 0 | 0,0 | 3 | 2,5 | 2 | 4,1 | 1 | 3,8 | |
| Riesgo | | | | | | | | | 0,087 |
| Riesgo estándar | 5 | 41,7 | 39 | 32,8 | 13 | 26,5 | 8 | 30,8 | |
| Alto riesgo | 4 | 33,3 | 70 | 58,8 | 35 | 71,4 | 17 | 65,4 | |
| Muy alto riesgo | 3 | 25,0 | 10 | 8,4 | 1 | 2,0 | 1 | 3,8 | |
| Estado | | | | | | | | | 0,331 |
| Vivo | 4 | 33,3 | 31 | 26,1 | 10 | 20,4 | 3 | 11,5 | |
| Fallecido | 8 | 66,7 | 88 | 73,9 | 39 | 79,6 | 23 | 88,5 | |

± Prueba de Chi-cuadrado

* Estadísticamente significativo

Fuente: Registro epidemiológico de pacientes con LLA a través del laboratorio de referencia para inmunofenotipo del INEN.

Tabla 3: Supervivencia según las características de la cohorte.

| Características de los pacientes | Mediana de supervivencia (IC 95%) | | | Valor de p± |
|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------|-------------|
| | Estimado | Límite inferior | Límite superior | |
| Género | | | | 0,909 |
| Femenino | 18,0 | 14,0 | 21,9 | |
| Masculino | 18,0 | 14,0 | 21,9 | |
| Rango de edad | | | | 0,018* |
| 20-40 años | 20,0 | 16,3 | 23,6 | |
| 41-65 años | 13,0 | 9,0 | 16,9 | |
| Inmunofenotipo | | | | 0,888 |
| LLAB Ph - | 18,0 | 14,7 | 21,2 | |
| LLAB Ph + | 18,0 | 13,3 | 22,6 | |
| LLAT | 11,0 | 5,3 | 16,6 | |
| Riesgo | | | | 0,119 |
| Riesgo estándar | 25,0 | 18,8 | 31,1 | |
| Alto riesgo | 16,0 | 13,4 | 18,5 | |
| Muy alto riesgo | 15,0 | 11,2 | 18,7 | |
| Estado nutricional | | | | 0,041* |
| Bajo peso | 16,0 | 0,7 | 31,2 | |
| Peso normal | 18,0 | 14,6 | 21,3 | |
| Sobrepeso | 22,0 | 17,7 | 26,2 | |
| Obesidad | 9,0 | 1,5 | 16,4 | |

± Prueba de Log-rank

* Estadísticamente significativo

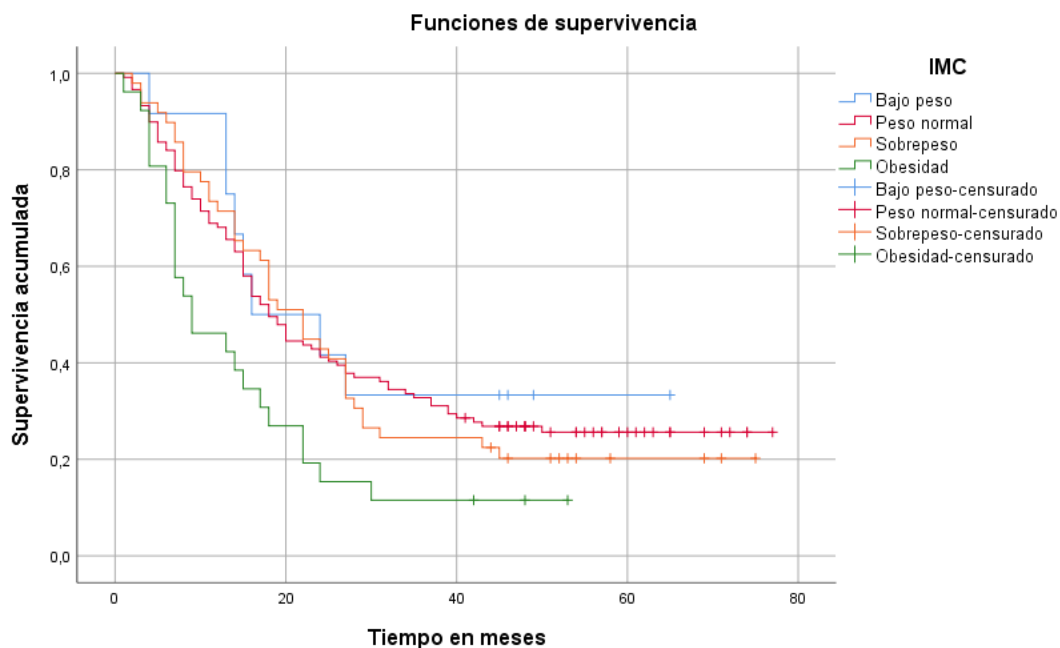


Gráfico 2: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia según estado nutricional al finalizar la inducción

Tabla 4: Supervivencia según el estado nutricional al finalizar la inducción.

| Características de los pacientes | Estado nutricional | | | | Valor de p [±] |
|----------------------------------|-----------------------------------|-------------|------------|-----------|-------------------------|
| | Mediana de supervivencia (IC 95%) | | | | |
| | Bajo peso | Peso normal | Sobrepeso | Obesidad | |
| Género | | | | | 0,046* |
| Femenino | 24 (NA-NA) | 18 (10-26) | 18 (16-20) | 9 (0-21) | |
| Masculino | 14 (11-17) | 18 (14-22) | 24 (14-34) | 8 (5-11) | |
| Rango de edad | | | | | 0,034* |
| 20-40 años | 24 (11-37) | 23 (15-31) | 22 (16-28) | 13 (0-28) | |
| 41-65 años | 13 (NA-NA) | 14 (11-17) | 14 (1-27) | 4 (0-8) | |
| Inmunofenotipo | NA | NA | NA | NA | NA |
| Riesgo | | | | | 0,030* |
| Riesgo estándar | 27 (21-33) | 28 (19-37) | 22 (15-29) | 7 (1-13) | |
| Alto riesgo | 13 (5-21) | 16 (13-19) | 18 (6-30) | 9 (1-17) | |
| Muy alto riesgo | 16 (13-19) | 15 (9-21) | 11 (NA-NA) | 9 (NA-NA) | |

NA: No alcanzado

± Prueba de Log-rank

* Estadísticamente significativo

Tabla 5: Análisis multivariado de la supervivencia según las características de la cohorte.

| Características de los pacientes | HR (IC 95%) | Valor de p [±] |
|----------------------------------|------------------|-------------------------|
| Género | | 0,611 |
| Femenino | Referencia | |
| Masculino | 0,61 (0,91-0,66) | |
| Rango de edad | | 0,093 |
| 20-40 años | Referencia | |
| 41-65 años | 0,73 (0,51-1,05) | |
| Inmunofenotipo | | 0,305 |
| LLAB Ph - | Referencia | |
| LLAB Ph + | 1,41 (0,51-1,05) | |
| LLAT | 0,95 (0,31-2,8) | |
| Riesgo | | 0,064 |
| Riesgo estándar | Referencia | |
| Alto riesgo | 0,51 (0,24-1,10) | |
| Muy alto riesgo | 0,38 (0,16-0,88) | |
| Estado nutricional | | 0,049* |
| Bajo peso | Referencia | |
| Peso normal | 0,80 (0,35-1,80) | |
| Sobrepeso | 0,97 (0,65-1,44) | |
| Obesidad | 1,83 (1,07-3,13) | |

± Prueba de regresión de Cox

* Estadísticamente significativo

4.2 DISCUSIÓN

El presente trabajo de investigación es el primer reporte en el Perú que evalúa la asociación entre el estado nutricional al finalizar la inducción y la supervivencia de los pacientes adultos con LLA. El principal hallazgo fue que la obesidad es un factor asociado significativamente a una menor supervivencia global en estos pacientes.

Casi un tercio de la población mundial presenta sobrepeso u obesidad, a pesar de que la obesidad es un factor de riesgo modificable a través de intervenciones primarias y secundarias ^{33,56}. En nuestra investigación, la mayoría de los pacientes presentaba un peso normal (57,8%), mientras que el 36,4% presentaba sobrepeso u obesidad. Lo cual difiere del estudio realizado en adultos por Liu, et al ²⁹, en la que 73,4% presentaba sobrepeso u obesidad; la frecuencia en los estudios realizados en población pediátrica varía ampliamente, debido a que la clasificación se basa en las curvas de crecimiento.

Respecto a la supervivencia, en nuestro estudio la supervivencia global a los 3 años fue del 28,2%, cifra menor a lo reportado en otras investigaciones, que estiman que la supervivencia es menor al 45% en pacientes adultos y de edad avanzada ^{8,9}. Esta menor supervivencia en comparación a los pacientes pediátricos se debe a que los adultos tienden a presentar mayores factores de riesgo al momento del diagnóstico, más comorbilidades, resistencia a la quimioterapia y generalmente requieren una reducción en las dosis a edades más avanzadas ⁵⁷⁻⁵⁹. Además, un peor pronóstico en latinos en comparación a otras etnias se ha relacionado con factores socioeconómicos y diferencias en las variaciones genómicas ¹¹⁻¹³. En Perú, aún existen barreras como la falta de acceso o el acceso inequitativo a la salud ⁶⁰, lo que podría explicar que la supervivencia sea menor a lo reportado a nivel mundial, inclusive dentro de Latinoamérica.

La prevalencia del exceso de peso corporal y la carga de cáncer asociada han aumentado en las últimas décadas a nivel mundial, lo que hace que sea una prioridad de salud pública ^{36,61}. El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo relacionados a ciertos tipos de cáncer, así como a su pronóstico y supervivencia ^{56,62}; sin embargo, son pocos los estudios a nivel mundial que evalúan su relación con la LLA, especialmente en población adulta. Por lo que la presente investigación, es el primer estudio realizado a nivel nacional que evalúa la asociación entre el estado nutricional al finalizar la inducción y la supervivencia global.

La supervivencia global a 36 meses de seguimiento fue menor en los pacientes con obesidad (11,5%) y sobrepeso (24,5%). Se encontró que existe una asociación estadísticamente significativa entre la supervivencia y el estado nutricional al finalizar la inducción; además, en el análisis multivariado se halló que la obesidad es un factor asociado a una menor supervivencia global. Lo que es similar a lo reportado por Liu, et al ²⁹ en población adulta de China, que concluyen que los pacientes con obesidad al momento del diagnóstico presentan una menor supervivencia global y en consecuencia, un pronóstico desfavorable en comparación a aquellos no obesos. Sin embargo, escasos estudios han descrito los cambios en el estado nutricional durante las distintas fases de la quimioterapia, la mayoría de investigaciones se enfocan en el estado nutricional al momento del diagnóstico ⁴⁵.

Existen otros estudios realizados en población pediátrica de diferentes países con resultados similares, que evalúan el IMC al momento del diagnóstico; Wang et al. ²⁶, en población china, reportó que los pacientes con sobrepeso y obesidad tienen un alto riesgo de mortalidad precoz, así como de una menor supervivencia. Egnell et al. ²⁸, en población nórdica, halló que los pacientes con obesidad tuvieron peor supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Núñez-Enríquez et al. ³⁰ y López et al. ³¹, en población mexicana, encontraron una menor supervivencia global en pacientes con obesidad, así como un alto riesgo de recaída. Esta similitud con nuestros resultados se

puede deber a que el incremento del peso corporal estaría relacionado a la génesis de esta neoplasia hematológica ³⁸. Los adipocitos interactúan con las células leucémicas y su incremento podría influir en la farmacocinética de los agentes antileucémicos y relacionarse con la quimiorresistencia a múltiples fármacos lo que podría estar asociado con los resultados de supervivencia ^{28,39,63}. Además, estudios han reportado que a través de la liberación de adipocitocinas como la leptina o interleucinas (IL-7, IL-3) segregadas por los adipocitos, se promueve la supervivencia y la proliferación de células leucémicas mediante la activación de las rutas MAPK (proteína quinasa activada por mitógenos) y PI3K (fosfatidilinositol-3-kinasa), implicadas en dichas funciones ³⁸.

Por otro lado, Galati et al. ²⁵, en su artículo de revisión y metaanálisis, no halló un efecto significativo del sobrepeso / obesidad sobre la supervivencia global, ya que solo cuatro de los nueve estudios informaron que el exceso de peso corporal al momento del diagnóstico de LLA en población pediátrica se asoció con una menor supervivencia. Esto se podría deber a que no todos los estudios evaluaron la misma duración de seguimiento o que utilizaron diferentes protocolos de tratamiento, lo que sería un factor de sesgo. Además, la mayoría de los estudios agruparon a los niños con sobrepeso y obesos en la misma categoría. Asimismo, Hu et al. ²⁷, en población china, no encontró asociación significativa entre el IMC y la supervivencia global, lo cual se podría explicar debido a que ellos emplearon como referencia las curvas de crecimiento para niños y adolescentes chinos de 0 a 18 años, en lugar de las de la OMS o de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC).

En países de ingresos medianos-bajos y medianos-altos, como el nuestro, existe data limitada sobre estrategias eficaces para prevenir la aparición de la obesidad; hasta la fecha, se ha prestado poca atención a la implementación de intervenciones eficaces en estos países ⁶⁴. Las políticas nacionales de salud pública pueden mejorar las intervenciones para controlar el sobrepeso

y la obesidad, reduciendo potencialmente las disparidades y evitando mayores costos en los sistemas de salud sobrecargados ⁶⁵.

En general, los valores de supervivencia en nuestro estudio fueron inferiores a lo reportado a nivel mundial y en Latinoamérica; además se demostró que la obesidad al finalizar la inducción es un factor asociado a una menor supervivencia. Por lo que se debería implementar intervenciones tempranas, como un control regular del peso y evaluaciones nutricionales, así como un seguimiento del estado nutricional antes, durante y después de todas las fases del tratamiento.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

- El estado nutricional al finalizar la inducción está asociado a una menor supervivencia global de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019.
- Las principales características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019 fueron que 53,9% eran del género femenino, 68,0% tenían entre 20 a 40 años, 76,7% había fallecido, 77,7% eran de inmunofenotipo LLAB Ph- y 61,2% eran de alto riesgo.
- La mayoría de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019 presentaron un estado nutricional correspondiente a peso normal (57,8%), seguido de sobrepeso (23,8%), obesidad (12,6%) y en menor frecuencia bajo peso (5,8%).
- La supervivencia global de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019 según el estado nutricional al finalizar la inducción fue de 32,8% para los de peso normal, 33,3% para los de bajo peso, 24,5% para los que tenían sobrepeso y 11,5% para los pacientes con obesidad. Se determinó que la obesidad es un factor asociado de forma significativa a una menor supervivencia global.

5.2 RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar un seguimiento del estado nutricional de las pacientes con LLA desde el momento del diagnóstico hasta después de concluir todas las fases de la quimioterapia, con especial énfasis en el estado nutricional al finalizar la inducción, ya que este se encuentra asociado a una menor supervivencia global.
- Se recomienda evaluar otras características sociodemográficas y clínicas que podrían influir en la supervivencia de los pacientes con LLA, tales como la procedencia, estado socioeconómico o enfermedad mínima residual.

- Se recomienda un manejo integral por un equipo multidisciplinario de oncólogos, enfermeros, nutricionistas, psicólogos y endocrinólogos para el manejo de los pacientes con un IMC inadecuado, especialmente aquellos con obesidad.
- Se recomienda implementar políticas de salud pública y estrategias para la prevención de la obesidad en pacientes con LLA, así como investigar los mecanismos biológicos y fisiopatológicos que predisponen a los pacientes obesos a tener una menor supervivencia global.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10230):1146–62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32247396/>
2. Chang JHC, Poppe MM, Hua CH, Marcus KJ, Esiashvili N. Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2021;68(2):1–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33818880/>
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021;71(3):209–49. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>
4. Siegel Mph RL, Miller KD, Sandeep N, Mbbs W, Ahmedin |, Dvm J, et al. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2023;73(1):17–48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36633525/>
5. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* [Internet]. 2017;7(6):e577. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28665419/>
6. Hu Y, Zhang X, Zhang A, Hou Y, Liu Y, Li Q, et al. Global burden and attributable risk factors of acute lymphoblastic leukemia in 204 countries and territories in 1990–2019: Estimation based on Global Burden of Disease Study 2019. *Hematol Oncol* [Internet]. 2022;40(1):92–104. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34664286/>
7. Zhang N, Wu J, Wang Q, Liang Y, Li X, Chen G, et al. Global burden of hematologic malignancies and evolution patterns over the past 30

- years. *Blood Cancer J* [Internet]. 2023;13(1):1–13. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41408-023-00853-3>
8. DeAngelo DJ, Jabbour E, Advani A. Recent Advances in Managing Acute Lymphoblastic Leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ B* [Internet]. 2020;40(40):330–42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32421447/>
 9. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2016;91(11):1645–66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27814839/>
 10. Smith L, Glaser AW, Kinsey SE, Greenwood DC, Chilton L, Moorman A V., et al. Long-term survival after childhood acute lymphoblastic leukaemia: population-based trends in cure and relapse by clinical characteristics. *Br J Haematol* [Internet]. 2018;182(6):851–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29808915/>
 11. Quiroz E, Aldoss I, Pullarkat V, Rego E, Marcucci G, Douer D. The emerging story of acute lymphoblastic leukemia among the Latin American population - biological and clinical implications. *Blood Rev* [Internet]. 2019;33:98–105. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30126753/>
 12. Quiroz E, Nelson R, Aldoss I, Pullarkat VA, Slavin T, Marcucci G, et al. Acute Lymphocytic Leukemia in the Latin American Population. *Blood* [Internet]. 2018;132(1):5282. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497119413827>
 13. Colunga-Pedraza PR, Colunga-Pedraza JE, Peña-Lozano SP, Gómez-De León A, Ruiz-Delgado GJ, Ribeiro RC. Diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia in Latin America. *Hematology* [Internet]. 2022;27(1):971–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36040187/>

14. Basquiera AL, Seiwald MC, Best Aguilera CR, Enciso L, Fernandez I, Jansen AM, et al. Expert Recommendations for the Diagnosis, Treatment, and Management of Adult B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Latin America. *JCO Glob Oncol* [Internet]. 2023;9:1–13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37167576/>
15. Shoag JM, Barredo JC, Lossos IS, Pinheiro PS. Acute lymphoblastic leukemia mortality in Hispanic Americans. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2020;61(11):2674–81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32568614/>
16. Centro Nacional de Epidemiología Prevención y Control de Enfermedades. Situación del cáncer en el Perú, según los Registros Hospitalarios, 2022 [Internet]. *Boletín Epidemiológico del Perú - MINSA*. 2023. p. 181–5. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin_20238_23_092046.pdf
17. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - MINSA. Registro de cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y mortalidad 2013-2015 [Internet]. 2021. p. 1–173. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2022/01/REGISTRO-DE-CANCER-DE-LIMA-METROPOLITANA-2013-2015.pdf>
18. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Casos nuevos de cáncer registrados en INEN - Ambos Sexos 2009-2019 [Internet]. 2019. p. 1–3. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2022/08/Casos-nuevos-registrados-en-el-ENEN-2000-2019.pdf>
19. Castro-Arechaga S, Ronceros-Salas L, Vega-Centeno S, Moreno M, Soto A. Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2018;35(3):416–24. Disponible en:

<https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/2947>

20. Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferlay J, Soerjomataram I, Monnereau A, Bray F. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2018;5(1):14–24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29304322/>
21. Quiroz E, Aldoss I, Pullarkat V, Rego E, Marcucci G, Douer D. The emerging story of acute lymphoblastic leukemia among the Latin American population – biological and clinical implications. *Blood Rev* [Internet]. 2019;33:98–105. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30126753/>
22. Ministerio de Salud (MINSA). Minsa evalúa la situación actual de leucemia linfoblástica aguda [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/592867-minsa-evalua-la-situacion-actual-de-leucemia-linfoblastica-aguda>
23. Wadhwa A, Chen Y, Hageman L, Hoppmann AL, Angiolillo A, Dickens DS, et al. Body mass index during maintenance therapy and relapse risk in children with acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group report. *Cancer* [Internet]. 2023;129(1):151–60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36369905/>
24. Browne EK, Zhou Y, Chemaitilly W, Panetta JC, Ness KK, Kaste SC, et al. Changes in body mass index, height, and weight in children during and after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* [Internet]. 2018;124(21):4248–59. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30358906/>
25. Galati PC, Ribeiro CM, Pereira LTG, Amato AA. The association between excess body weight at diagnosis and pediatric leukemia prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Blood Rev* [Internet]. 2022;51:1–13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34384603/>

26. Wang X, Mu D, Geng A, Zhao A, Song Y. A Multicenter Cohort Study on Children Suffering from Acute Lymphoblastic Leukemia: Effects of Obesity on Mortality. *Comput Math Methods Med* [Internet]. 2022;1–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35836926/>
27. Hu W, Cheung YT, Tang Y, Hong L, Zhu Y, Chen J, et al. Association between body mass index at diagnosis and outcomes in Chinese children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Med* [Internet]. 2023;12(3):2850–60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36168702/>
28. Egnell C, Ranta S, Banerjee J, Merker A, Niinimäki R, Lund B, et al. Impact of body mass index on relapse in children with acute lymphoblastic leukemia treated according to Nordic treatment protocols. *Eur J Haematol* [Internet]. 2020;105(6):797–807. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32909636/>
29. Liu Q, Major B, Le-Rademacher J, Al-Kali AA, Alkhateeb H, Begna K, et al. The Impact of Obesity on the Outcomes of Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia - A Single Center Retrospective Study. *Blood Lymphat Cancer* [Internet]. 2021;11:1–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33519255/>
30. Núñez-Enríquez JC, Gil-Hernández AE, Jiménez-Hernández E, Fajardo-Gutiérrez A, Medina-Sansón A, Flores-Lujano J, et al. Overweight and obesity as predictors of early mortality in Mexican children with acute lymphoblastic leukemia: a multicenter cohort study. *BMC Cancer* [Internet]. 2019;19(1):708. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6639907/>
31. López Facundo NA, Tejocote Romero I, Rodríguez Castillejos C, Jaimes García Y. Impact of obesity on survival and relapse prognosis in children with Acute Lymphoblastic Leukaemia in México State. *Gac Mex Oncol* [Internet]. 2015;14(5):242–9. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2015.11.004>

32. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2019;15(5):288–98. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30814686/>
33. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism* [Internet]. 2019;92:6–10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30253139/>
34. Petrelli F, Cortellini A, Indini A, Tomasello G, Ghidini M, Nigro O, et al. Association of Obesity With Survival Outcomes in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open* [Internet]. 2021;4(3):1–30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33779745/>
35. Van Der Haak N, Edwards S, Perem M, Landorf E, Osborn M. Nutritional Status at Diagnosis, During, and After Treatment in Adolescents and Young Adults with Cancer. *J Adolesc Young Adult Oncol* [Internet]. 2021;10(6):668–74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33844931/>
36. Sung H, Siegel RL, Torre LA, Pearson-Stuttard J, Islami F, Fedewa SA, et al. Global patterns in excess body weight and the associated cancer burden. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2019;69(2):88–112. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30548482/>
37. Belle FN, Wenke-Zobler J, Cignacco E, Spycher BD, Ammann RA, Kuehni CE, et al. Overweight in childhood cancer patients at diagnosis and throughout therapy: A multicentre cohort study. *Clin Nutr* [Internet]. 2019;38(2):835–41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29544999/>
38. Dushnicky MJ, Nazarali S, Mir A, Portwine C, Samaan MC. Is There A Causal Relationship between Childhood Obesity and Acute

- Lymphoblastic Leukemia? A Review. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2020;12(11):1–23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33105727/>
39. Tucci J, Chen T, Margulis K, Orgel E, Paszkiewicz RL, Cohen MD, et al. Adipocytes Provide Fatty Acids to Acute Lymphoblastic Leukemia Cells. *Front Oncol* [Internet]. 2021;11:1–15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33968771/>
40. Kandemir I, Anak S, Karaman S, Yaman A, Varkal MA, Devecioglu O. Nutritional Status of Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia Under Chemotherapy: A Pilot Longitudinal Study. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2023;45(5):235–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37278580/>
41. Castillo-Martinez L, Castro-Eguiluz D, Copca-Mendoza ET, Perez-Camargo DA, Reyes-Torres CA, Avila EAD, et al. Nutritional Assessment Tools for the Identification of Malnutrition and Nutritional Risk Associated with Cancer Treatment. *Rev Invest Clin* [Internet]. 2018;70(3):121–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29943772/>
42. Paviglianiti A. A Review on the Impact of Body Mass Index on Outcomes in Pediatric Leukemia. *J Blood Med* [Internet]. 2020;11:205–12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32607038/>
43. Orgel E, Sea JL, Mittelman SD. Mechanisms by Which Obesity Impacts Survival from Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Natl Cancer Inst Monogr* [Internet]. 2019;2019(54):152–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31532535/>
44. Zong LL, Yang J, Xue SL, Wu DP, Zhu XM, Ge YQ, et al. Observation of Nutritional Status Changes in Patients with Acute Leukemia During Chemotherapy. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi* [Internet]. 2022;30(4):1028–33. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35981358/>

45. Gomes C de C, da Silva CCG, Do Nascimento PRP, Lemos TM de AM, Marcadenti A, Markoski MM, et al. Nutritional status and appetite-regulating hormones in early treatment of acute lymphoblastic leukemia among children and adolescents: a cohort study. *Sao Paulo Med J* [Internet]. 2020;138(2):118–25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491080/>
46. Puckett Y, Chan O. Acute Lymphocytic Leukemia [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459149/>
47. National Cancer Institute (NCI). Definition of acute lymphoblastic leukemia [Internet]. NCI Dictionary of Cancer Terms. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/acute-lymphoblastic-leukemia>
48. Harper S. Demography : a very short introduction [Internet]. United Kingdom: Oxford University Press; 2018. 132 p. Disponible en: <https://books.google.com/books/about/Demography.html?hl=es&id=LE1YDwAAQBAJ>
49. Porta MS, Greenland S, Hernán M, Silva I dos S, Last JM, International Epidemiological Association. A dictionary of epidemiology [Internet]. 6th ed. New York: Oxford University Press; 2014. 343 p. Disponible en: https://books.google.com/books/about/A_Dictionary_of_Epidemiology.html?hl=es&id=3ckVDAAAQBAJ
50. National Center for Biotechnology Information (NCBI). Clinical finding (Concept Id: C0037088) [Internet]. MedGen. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/19974>
51. National Cancer Institute (NCI). Definition of survival rate [Internet]. NCI Dictionary of Cancer Terms. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/survival-rate>

52. Cubaynes S, Galas S, Richaud M, Aguilar AS, Pradel R, Tavecchia G, et al. Survival Analysis [Internet]. Demographic Methods across the Tree of Life. StatPearls Publishing; 2023. 229–243 p. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560604/>
53. National Cancer Institute (NCI). Definition of nutritional status [Internet]. NCI Dictionary of Cancer Terms. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/nutritional-status>
54. National Center for Biotechnology Information (NCBI). Nutritional Status [Internet]. MeSH. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=nutritional+status>
55. Ministerio de Salud (MINSA). NTS N° 139-MINSA/2018/DGAIN: “Norma Técnica de Salud para la Gestión de la Historia Clínica” [Internet]. Resolución Ministerial N.° 214-2018-MINSA. 2018. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/187487-214->
56. Colditz GA, Lindsay L. Obesity and Cancer: Evidence, Impact, and Future Directions. Clin Chem [Internet]. 2018;64(1):154–62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29038151/>
57. Jabbour E, O’Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. Cancer [Internet]. 2015;121(15):2517–28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891003/>
58. Jabbour E, Pui CH, Kantarjian H. Progress and Innovations in the Management of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. JAMA Oncol [Internet]. 2018;4(10):1413–20. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29931220/>

59. Aldoss I, Forman SJ, Pullarkat V. Acute Lymphoblastic Leukemia in the Older Adult. *J Oncol Pract* [Internet]. 2019;15(2):67–75. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30763199/>
60. Soto A. Barreras para una atención eficaz en los hospitales de referencia del Ministerio de Salud del Perú: atendiendo pacientes en el siglo XXI con recursos del siglo XX. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2019;36(2):304–11. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342019000200020&lng=es&nrm=iso&tlng=es
61. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism* [Internet]. 2019;92:121–35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30445141/>
62. Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol* [Internet]. 2021;15(3):790–800. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32741068/>
63. Geitgey DK, Lee M, Cottrill KA, Jaffe M, Pilcher W, Bhasin S, et al. The 'omics of obesity in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Cancer Inst Monogr* [Internet]. 2023;2023(61):12–29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37139973/>
64. Ford ND, Patel SA, Narayan KMV. Obesity in Low- and Middle-Income Countries: Burden, Drivers, and Emerging Challenges. *Annu Rev Public Health* [Internet]. 2017;38:145–64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28068485/>
65. Templin T, Hashiguchi TCO, Thomson B, Dieleman J, Bendavid E. The

overweight and obesity transition from the wealthy to the poor in low- and middle-income countries: A survey of household data from 103 countries. PLoS Med [Internet]. 2019;16(11):1–15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31774821/>

ANEXOS

Anexo 1: Cuadro de operacionalización de las variables

ALUMNO: Espinoza Morales, Evelyn Pamela

ASESOR: Dr. Enriquez Vera, Daniel

LOCAL: Chorrillos

TEMA: Estado nutricional y supervivencia de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2017-2019.

| VARIABLE: Estado nutricional | | | | |
|-------------------------------------|-------------|---------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| DIMENSIÓN | INDICADORES | ITEMS | NIVEL DE MEDICIÓN | INSTRUMENTO |
| IMC | Bajo peso | Presente Ausente | Cualitativa politómica ordinal | Ficha de recolección de datos |
| | Peso normal | Presente Ausente | | |
| | Sobrepeso | Presente Ausente | | |
| | Obesidad | Presente Ausente | | |

| VARIABLE: Supervivencia global | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| DIMENSIÓN | INDICADORES | ITEMS | NIVEL DE MEDICIÓN | INSTRUMENTO |
| Fecha de diagnóstico | Diferencia entre fecha de diagnóstico y fecha de defunción | Tiempo transcurrido en meses | Cuantitativa continua de razón | Ficha de recolección de datos |
| Fecha de defunción | | | | |
| VARIABLE INTERVINIENTE: Características sociodemográficas y clínicas | | | | |
| DIMENSIÓN | INDICADORES | ITEMS | NIVEL DE MEDICIÓN | INSTRUMENTO |
| Sociodemográfica | Edad al diagnóstico | 20-40 años 41-65 años | Cualitativa dicotómica nominal | Ficha de recolección de datos |
| | Género | Masculino Femenino | Cualitativa dicotómica nominal | |
| | Estado del paciente | Vivo Fallecido | Cualitativa dicotómica nominal | |

| | | | | |
|---------|----------------|---------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Clínica | Inmunofenotipo | Células B Ph+ | Cualitativa politómica nominal | Ficha de recolección de datos |
| | | Células B Ph- | | |
| | | Células T | | |
| | Riesgo | Estándar | Cualitativa politómica ordinal | |
| | | Alto | | |
| | | Muy alto | | |



Daniel J. Enriquez Vera
Oncólogo Clínico
CMP 62458 RNE 032274

Dr. Daniel Jair Enriquez Vera

ASESOR



Lic. Walter Enrique Acosta Chozo
COESPE N° 1362
DNI: 76738027

Lic. Walter Enrique Acosta Chozo

ESTADISTA

Anexo 2: Ficha de recolección de datos



UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUAMANA

Título: Estado nutricional y supervivencia de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2017-2019.

Autor: Espinoza Morales, Evelyn Pamela

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nº de historia clínica: _____

Código asignado: _____

Características demográficas

Edad al diagnóstico:

- 20-40 años
- 41-65 años

Género:

- Masculino
- Femenino

Estado del paciente:

- Vivo
- Fallecido

Características clínicas

Inmunofenotipo

- Células B Ph+
- Células B Ph-
- Células T

Riesgo:

- Riesgo estándar
- Riesgo alto
- Muy alto riesgo

Estado nutricional

IMC al finalizar la inducción: _____

- Bajo peso
- Peso normal
- Sobrepeso
- Obesidad

Supervivencia global

Fecha de diagnóstico: ___/___/___

Fecha de defunción: ___/___/___

Tiempo transcurrido en meses: _____

Anexo 3: Matriz de consistencia

ALUMNO: Espinoza Morales, Evelyn Pamela

ASESOR: Dr. Enriquez Vera, Daniel

LOCAL: Chorrillos

TEMA: Estado nutricional y supervivencia de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2017-2019.

| PROBLEMAS | OBJETIVOS | HIPÓTESIS | VARIABLES, DIMENSIÓN E INDICADORES |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>General: PG: ¿Existe asociación entre el estado nutricional al finalizar la inducción y la supervivencia global de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019?</p> <p>Específicos: PE 1: ¿Cuáles son las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019?</p> | <p>General: OG: Evaluar la asociación entre el estado nutricional al finalizar la inducción y la supervivencia global de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019.</p> <p>Específicos: OE 1: Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019.</p> | <p>General: Hipótesis nula: El estado nutricional al finalizar la inducción no está asociado a menor supervivencia global de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019.</p> <p>Hipótesis alterna: El estado nutricional al finalizar la inducción está asociado a menor supervivencia global de los pacientes con LLA atendidos en el INEN</p> | <p>Variable: Estado nutricional</p> <p>Dimensión: IMC Indicadores: Bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad</p> <p>Variable: Supervivencia global</p> <p>Dimensión: Fecha de diagnóstico y fecha de defunción Indicadores: Diferencia entre fecha de diagnóstico y fecha de defunción (meses)</p> |

| <p>PE 2: ¿Cuál es el estado nutricional al finalizar la inducción de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019?</p> <p>PE 3: ¿Cuál es la supervivencia global de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019 según el estado nutricional al finalizar la inducción?</p> | <p>OE 2: Determinar el estado nutricional al finalizar la inducción de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019.</p> <p>OE 3: Comparar la supervivencia global de los pacientes con LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019 según el estado nutricional al finalizar la inducción.</p> | <p>durante el periodo 2017-2019.</p> | <p>Variable interviniente: Características sociodemográficas y clínicas</p> <p>Dimensión: Sociodemográfica Clínica</p> <p>Indicadores: Edad al diagnóstico, género, estado del paciente Inmunofenotipo y riesgo</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DISEÑO METODOLÓGICO | POBLACIÓN Y MUESTRA | | TÉCNICA E INSTRUMENTO |
| <p>Nivel: Explicativo</p> <p>Tipo de investigación: Estudio observacional, analítico, de tipo cohorte retrospectiva, transversal.</p> | <p>Población: Todos los pacientes con diagnóstico patológico de LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019.</p> <p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pacientes con diagnóstico patológico de LLA atendidos en el INEN durante el periodo 2017-2019. ✓ Pacientes entre 20 a 65 años. ✓ Inmunofenotipo B Ph +, B Ph - o T. | | <p>Técnica: Revisión documental</p> <p>Instrumento: Ficha de recolección de datos</p> |

| | | |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| | <p>✓ Riesgo estándar, alto o muy alto riesgo.</p> <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pacientes diagnosticados o tratados en otra institución. ✓ Pacientes que no respondieron o que no sobrevivieron al tratamiento de inducción. ✓ Historias clínicas incompletas en cuanto a los datos necesarios y relevantes para el estudio. <p>Tamaño de la muestra: 206 pacientes</p> <p>Muestreo: Por conveniencia</p> | |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|



Daniel J. Enriquez Vera
Oncólogo Clínico
CMP 62458 RNE 032274

Dr. Daniel Jair Enriquez Vera

ASESOR



Lic. Walter Enrique Acosta Chozo
COESPE N° 1362
DNI: 76738027

Lic. Walter Enrique Acosta Chozo

ESTADISTA

Anexo 4: Constancia de aprobación de proyecto de tesis



UNIVERSIDAD PRIVADA
SAN JUAN BAUTISTA

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y
RESPONSABILIDAD SOCIAL

CONSTANCIA N°0892-2023-CIEI-UPSJB

El Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Privada San Juan Bautista SAC, deja constancia que el Proyecto de Investigación detallado a continuación fue **APROBADO** por el CIEI:

Código de Registro: N°0892-2023-CIEI-UPSJB

Título del Proyecto: "ESTADO NUTRICIONAL Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS, 2017-2019"

Investigador (a) Principal: ESPINOZA MORALES EVELYN PAMELA

El Comité Institucional de Ética en Investigación, considera que el proyecto de investigación cumple los lineamientos y estándares académicos, científicos y éticos de la UPSJB. De acuerdo a ello, el (la) investigador (a) se compromete a respetar las normas y principios de acuerdo al Código de Ética En Investigación del Vicerrectorado de Investigación y Responsabilidad Social.

La aprobación tiene vigencia por un periodo efectivo de **un año** hasta el **17/07/2024**. De requerirse una renovación, el (la) investigador (a) principal realizará un nuevo proceso de revisión al CIEI al menos un mes previo a la fecha de expiración.

Como investigador (a) principal, es su deber contactar oportunamente al CIEI ante cualquier cambio al protocolo aprobado que podría ser considerado en una enmienda al presente proyecto.

Finalmente, el (la) investigador (a) debe responder a las solicitudes de seguimiento al proyecto que el CIEI pueda solicitar y deberá informar al CIEI sobre la culminación del estudio de acuerdo a los reglamentos establecidos.

Lima, 17 de julio de 2023.



Mg. **Juan Antonio Flores Tumba**
Presidente del Comité Institucional
de Ética en Investigación

www.upsjb.edu.pe

CHORRILLOS
Av. José Antonio Lavalle
N° 302-304 (Ex Hacienda Villa)

SAN BORJA
Av. San Luis 1923 – 1925 – 1931

ICA
Carretera Panamericana Sur
103, 113 y 123 (Ex km 300)

CHINCHA
Calle Albitilla 108
Urbanización Las Viñas
(Ex Toche)

CENTRAL INSTITUCIONAL: (01) 644 9131



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DE LA UNIDAD, LA PAZ Y EL DESARROLLO"

Lima, 20 de julio 2023

CARTA N° 044-2023-CRPI-DI-DICON/INEN

BACH.
ESPINOZA MORALES EVELYN PAMELA
Investigadora Principal
Presente. -

De nuestra consideración:

Es grato dirigirnos a usted para saludarla cordialmente y a la vez informarle que el Comité Revisor de Protocolos de Investigación del INEN, revaluó el documento que contiene el levantamiento de observaciones, **APRUEBAN** el protocolo Titulado: "ESTADO NUTRICIONAL AL FINALIZAR LA INDUCCIÓN Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2017-2019". INEN 23-38

De acuerdo con las normas deberá presentar un informe por correo electrónico al término del protocolo o en su defecto el seguimiento a los 6 o 12 meses sobre los avances del mismo a esta Oficina.

Sin otro particular, quedamos de usted.

Atentamente,

M.C. Ofelia Coanqui Gonzáles
Presidenta del CRPI-INEN

M.C. Ricardo Bado Pérez
Miembro Suplente del CRPI-INEN

Dra. Ofelia Coanqui Gonzáles
Oncología Médica
C.R.P.I. INEN



Cc/Archivo
OCG/lc.

 Av. Angamos Este 2520 -
Surquillo
Telf.: 201-6500
www.inen.sld.pe
Lima - Perú