

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**CRECIMIENTO EN SUPERVIVIENTES DE
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA LA

DRA. ALMA LILIA GONZALEZ ROSAS

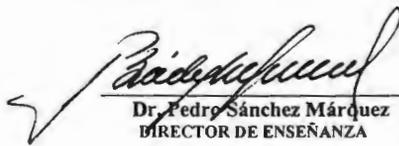
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

HEMATOLOGIA PEDIATRICA

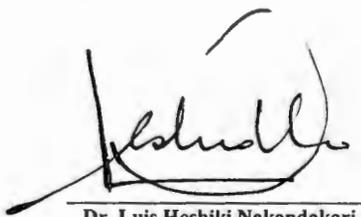
MÉXICO, D. F.

2003

**CRECIMIENTO EN SUPERVIVIENTES DE
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA**



Dr. Pedro Sánchez Márquez
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



Dr. Luis Heshiki Nakandakari
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA DE PRE Y POSTGRADO



Dr. Rogelio Paredes Aguilera
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



Dra. Nelly Altamirano Bustamante
TUTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACION

ÍNDICE

	PÁGINA
RESUMEN.....	4
ABSTRACTS.....	5
ANTECEDENTES.....	6
OBJETIVOS.....	10
HIPÓTESIS.....	11
JUSTIFICACIÓN.....	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
MATERIAL Y METODOS.....	15
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES.....	26
ANEXOS.....	27
BIBLIOGRAFÍA.....	45

CRECIMIENTO EN SUPERVIVIENTES DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

RESUMEN

INTRODUCCION: La detención del crecimiento está directamente relacionada con el tratamiento en los niños y adolescentes con LAL y es la secuela más frecuente.

OBJETIVO Determinar las alteraciones en el crecimiento en pacientes supervivientes de Leucemia Aguda Linfoblástica comparados con sus hermanos.

SUJETOS, MATERIAL Y METODOS: Estudiamos del Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría pacientes supervivientes de LAL (Grupo de Estudio), miembros de familias integradas mayores de 6 años de edad cronológica, en fase de vigilancia, que aceptaron participar en el estudio. Se compararon con hermanos sin patología crónica (Grupo control). Consignamos al diagnóstico: edad, talla, peso, IMC; edad actual, tiempo de vigilancia, tipo de quimioterapia empleado y dosis y tipo de radioterapia. Realizamos somatometría completa (peso, talla pie, talla en decúbito, segmentos inferior y superior, brazada). Analizamos las frecuencias de cada variable para ambos grupos. De acuerdo con la distribución de los datos calculamos medidas de tendencia central. Comparamos las diferencias entre los pacientes y los hermanos por análisis bivariado por prueba de t pareada y Wilcoxon. Realizamos correlaciones de Spearman para determinar la asociación entre los parámetros clínicos y bioquímicos y las variables independientes. Utilizamos el programa de cómputo SPSS-PC+. Consideramos estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS: Estudiamos 50 pacientes (22 hombres y 28 mujeres) con diagnóstico de LAL -1, 25 de bajo riesgo y 25 pacientes de alto riesgo que recibieron vincristina, prednisona, ciclofosfamida, L- asparaginasa, metotrexate, 6 mercaptopurina, AR : adriamicina. Recibieron radioterapia 21 pacientes (1800 - 2700 Gy). El tiempo de vigilancia promedio fue de 59.5 meses (16 a 199 meses).

Encontramos talla baja ($pz. < -2.5$) en 7 pacientes (14%), seis habían recibido radioterapia (5 cráneo y 1 cráneo espinal), ninguno de los hermanos tenía talla baja a pesar de que tenían talla baja familiar 7 pacientes. No encontramos diferencia en la pz talla al dividir a los pacientes por sexo. La pz talla correlacionó negativamente con tratamiento con radioterapia ($p = 0.01$), tiempo de vigilancia ($p = 0.05$) y tratamiento con radioterapia y positivamente con el tipo de quimioterapia empleado ($p = 0.01$). Encontramos mayor frecuencia de obesidad en los pacientes (niños 45% y 17% en las niñas), comparados con los hermanos (24% femeninas) ($p = 0.02$).

CONCLUSIONES: Los pacientes con supervivientes de LAL el 17% de los pacientes tiene talla baja proporcionada. Los pacientes tienen alterado su potencial de crecimiento ya que la pz de talla se encuentra en la percentila 3 familiar, en tanto que los hermanos crecen en la percentila 50 familiar. El tratamiento con radioterapia fue el factor principal asociado con talla baja, ya que el 85% de los pacientes con talla baja la recibieron. El 30% de los pacientes tiene obesidad.

GROWTH IN ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (ALL) SURVIVORS

ABSTRACTS

Children successfully treated for ALL and apparently cured must continue to be followed, perhaps for a lifetime, to observe for the development of late secondary consequences of the disease and its treatment.

The aim of the study was to determine the growth in children successfully treated for ALL in the Hematology service at Instituto nacional de Pediatria in Mexico City. We have compared the growth patterns of our patients with their siblings.

Fifty patients (22 men and 28 women) between the ages of six and 19 years who survived ALL and their siblings as a control group were included in this study. We measured auxologic parameters: height, weight and body mass index; all the patients received multiagent chemotherapy and some of them also received central nervous system irradiation (1.8-2.7 Gy).

The statistical analysis was performed using the SPSS-PC+ program package. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

We found a positive correlation between ALL patients who survived and their possibilities to attain normal height. As a result, the 17 % of children successfully treated for ALL are much shorter (< percentile 3, $p < 0.025$) after treatment than their own siblings (percentile 50). We found obesity in the boys (45%) and 17% in girls. The girls ALL survivors have more obesity than the healthy girls (siblings) used as a control $p < 0.02$.

This work is the first study in Mexico to identify the role of ALL treatments as a factor that, have an important impact on growth. The growth retardation and obesity were the late consequences. Growth retardation certainly may be an effect of treatment, especially cranial irradiation on growth hormone production. The 85% of the children that received irradiation are more shorter. The mechanism for obesity is a little more subtle and may involve psycho-social changes associated with the disease and its treatment and the effect on the child and family.

ANTECEDENTES :

La Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) es la enfermedad maligna más frecuente, responsable del 30% del cáncer infantil. La tasa de supervivencia a cinco años se ha incrementado paulatinamente del 10.2 % al 70-80%, como resultado de la integración de un sistema completo de tratamiento que incluye diversas fases: Inducción a la remisión, consolidación, mantenimiento y profilaxis a Sistema Nervioso Central (SNC), así como, a una adecuada combinación de diversas drogas. La mayoría de los pacientes llegarán a la etapa adulta sin evidencia de enfermedad y se considerarán curados. (1,2)

CRECIMIENTO:

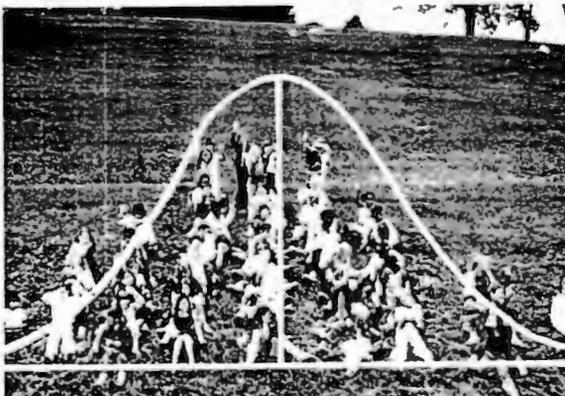
El factor determinante del crecimiento es el factor genético que determina el máximo potencial que se expresa como talla final. Sobre él actúan factores reguladores hormonales endocrinos, exócrinos y parácrinos que a su vez son modificados por factores ambientales.

En crecimiento las dos variables más importantes son el peso en kilogramos y la talla en centímetros y de estas medidas las derivadas como es el índice de masa corporal. Estas se deben comparar con estándares conocidos como tablas y gráficas de crecimiento de las que existen nacionales e internacionales (4)

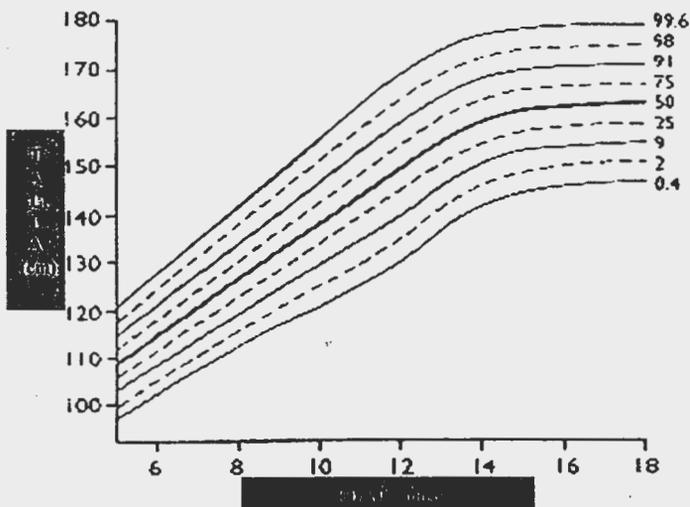
ESTANDARES DE REFERENCIA

Nacionales	Rafael Ramos Galván 1976 Joahana Faulhaber 1976, 1988,1990
Norteamericanos	NHCS, NHANES III y IV, Tanner 1985, CDC Atlanta 2000
Británicos	Tanner 1976 ó Preece 1990
Eurogrowth	Alemania
Internacionales	OMS, OPS, UNICEF

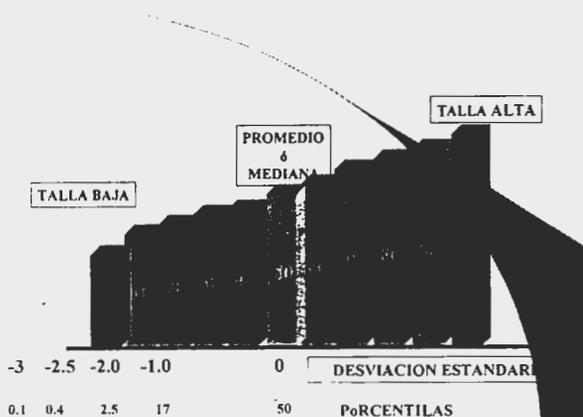
El crecimiento en la talla puede estar estadísticamente establecidos o dentro de límites normales en forma de canales de crecimiento centilares o como desviaciones del promedio en desviaciones estándar . Ambos son útiles y tienen ventajas y desventajas, aunque ambas toman al crecimiento como una curva de distribución normal



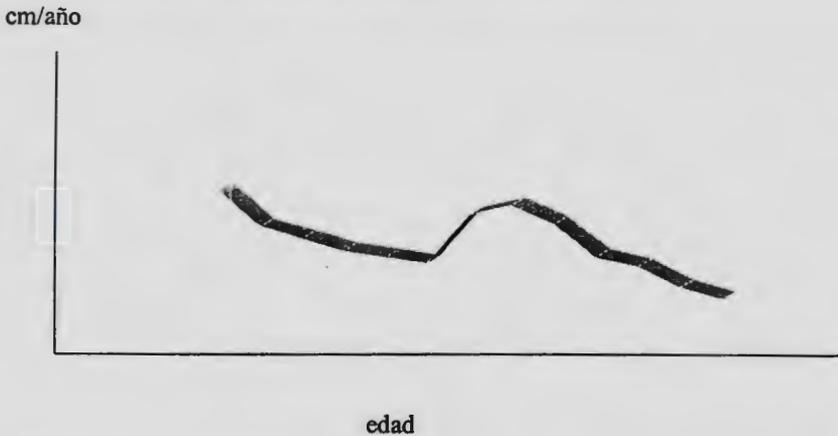
Las centilas se basan en que en una población normal y representativa del grupo – condición no siempre alcanzable por existir obvias diferencias genéticas, étnicas raciales, socio-económicas y de salud. Los niños de una misma edad formados del más pequeño al más grande, se numeran entre el 01 al 99 y se distribuyen en canales en cuartiles y fracciones de cuartiles como percentilas 25,50 y 75. Por acuerdo y consensos de sociedades pediátricas, por abajo de las centilas 3 o la 5 se considera talla baja y viceversa por arriba de centilas 95 ó 97 talla alta.(4)



Aunque se ha aceptado arbitrariamente, sin ser cierto estadísticamente, las centilas 3 y 97 como equivalentes a ± 2 d.e. (en realidad son las porcentilas 2.28 y p 97.2, respectivamente). La centila 50 es el promedio de la muestra que solo corresponde cuando la curva de distribución de los datos es completamente normales. Las ventajas que tiene es que son prácticas, se pueden graficar fácilmente y permiten observar pequeños cambios en corto tiempo. Las principales desventajas las constituyen en que en los extremos no nos dicen que tanto se alejan de lo normal, y es cuando tenemos que utilizar las d.e.



Desde que nacemos la velocidad de crecimiento va en descenso alcanzado su nadir antes de la pubertad. En la pubertad es el único momento de reacceleración postnatal del crecimiento. Cuando la velocidad de crecimiento es máxima se denomina períodos críticos de crecimiento y son: los primeros dos años de vida y en la pubertad. Si existe algún efecto adverso en estas etapas, la alteración del crecimiento será mayor.(4)



En relación con la alteración del crecimiento en los niños supervivientes de LAL con tres los factores fundamentales que deben considerarse:

- Dependientes del paciente: edad al diagnóstico, sexo.
- Dependientes de la neoplasia: estirpe celular, etapa al diagnóstico y grado de invasión.
- Dependientes del tratamiento: modalidad combinada de tratamiento, quimioterapia empleada y dosis de radioterapia.

Una de las secuelas más frecuentes en niños y adolescentes supervivientes de leucemia son las alteraciones endócrinológicas. Se presenta en primer lugar las que afectan a la Hormona de crecimiento con repercusión en la talla final de los pacientes y en segundo lugar la presencia de hipotiroidismo.(5)

Los niños supervivientes de LAL presentan alteraciones en su crecimiento con talla baja en la vida adulta principalmente por dos factores, la quimioterapia intensiva y la lesión ocasionada por la radiación sobre los centros de crecimiento en la médula espinal, huesos largos, así como, en hipófisis y tiroides. Sobre ellos se suman diversos factores adicionales que contribuyen al daño como son la severidad de la enfermedad, la terapia con esteroides, infecciones y el estado nutricional del paciente (16). La radioterapia puede inducir disfunción disminución de la secreción de hormona de crecimiento o a través del eje hipotálamo hipófisis gónada por su efecto negativo sobre LHRH disminuyendo el pico puberal. El riesgo depende de la dosis (> 1800 - 2000 cGy).(16,17,22)

Estudios multicéntricos en Japón de 12 centros hemato-oncológicos reportaron la talla final promedio en pacientes supervivientes de LAL de 1.53 cm \pm 6.7 cm para las mujeres y de 1.68 cm \pm 5 cm para los hombres. Estos resultados demuestran al menos una pérdida de 3.8 cm para las niñas a los 18 años de edad y de 2.2 cm para los niños, con respecto a la población general. El retardo en el crecimiento es particularmente más importante en los primeros 2 años posterior al tratamiento y el sexo femenino es con mucho más frecuencia el afectado en cuanto a talla final, velocidad de crecimiento y desarrollo puberal. Milani y col., estudiaron 85 pacientes seis años después del diagnóstico encontrando mayor afección en la talla adulta en pacientes del sexo femenino, debido a la presentación de la pubertad a edades más tempranas, sin embargo no encontraron diferencias entre aquellos que recibieron 2400Gy y los que recibieron 1800Gy.(22,27,28))

El papel de la quimioterapia en la desaceleración del crecimiento lineal en los pacientes con leucemia aguda linfoblástica no se ha esclarecido completamente; aunque los esteroides y el metotrexate tienen consecuencias negativas en el crecimiento óseo, la repercusión en la talla final observada en estos pacientes, como consecuencia del efecto de "rebote " al término del tratamiento, hace suponer que su efecto es únicamente transitorio y que no afecta en forma importante la talla final. Todavía no existen resultados que nos permitan conocer los efectos de esta modalidad de tratamiento sobre la talla final de los pacientes (33). La probable interferencia del tratamiento antileucémico relacionados con daño hepático importante, incluso el desarrollo de cirrosis hepática (ciclofosfamida, mercaptopurina y metotrexate) que interfiere con la síntesis hepática del factor de crecimiento tipo insulina I (IGF-1), o por la inhibición de ciertos aminoácidos en la placa de crecimiento se han propuestos como posibles mecanismos para explicar por qué la quimioterapia induce alteración en el crecimiento. Los glucocorticoides actúan sobre la placa de crecimiento inhibiendo los factores de crecimiento tipo Insulina I, produciendo la talla baja final (39).

Los avances de los últimos años en el tratamiento de las enfermedades malignas de la niñez, han incrementado notablemente la supervivencia. Con las terapias actuales alrededor del 70% de los niños con cáncer sobrevivirán más de cinco años del diagnóstico (1). Si bien muchos de estos niños serán sanos y productivos, la posibilidad de desarrollar secuelas después del diagnóstico es alta e incluyen talla baja final y disfunción tiroidea que afectan sus funciones físicas y calidad de vida, a nivel mundial existen pocos estudios y hasta donde sabemos es el primero en México. y nos permitirá implementar programas de seguimiento durante la vigilancia de estos pacientes.

OBJETIVOS

GENERAL :

Determinar las alteraciones en el crecimiento en **pacientes supervivientes de Leucemia Aguda Linfoblástica comparados con sus hermanos.**

ESPECIFICOS :

Describir la frecuencia de talla baja en niños y adolescentes supervivientes de LAL

Evaluar el déficit de talla actual en relación con edad al diagnóstico, talla al diagnóstico, dosis de radioterapia, tipo de protocolo de tratamiento.

Comparar la talla de los niños supervivientes de leucemia, en términos de puntuación zeta con la de sus hermanos.

Identificar que factor (s) tienen mayor correlación con la presencia de talla baja.

HIPÓTESIS :

Los niños supervivientes de LAL con edad al diagnóstico menor de seis años tienen mayor déficit de talla que los pacientes con edad al diagnóstico mayor de seis años.

Los niños supervivientes de LAL que recibieron radioterapia tienen mayor frecuencia de talla baja

El 60% de los niños y adolescentes supervivientes de LAL tienen una talla baja .

La edad al diagnóstico y la radioterapia son los principales factores que modifican la talla final en los pacientes supervivientes de LAL.

JUSTIFICACIÓN

La detención del crecimiento está directamente relacionada con el tratamiento en los niños y adolescentes con LAL y es la secuela más frecuente.

Desconocemos en nuestro medio como es el patrón de crecimiento en niños supervivientes de LAL. Este estudio pretende conocer qué factores la modifican y tener evidencia científica de la frecuencia de talla baja en estos pacientes. Al detectar en forma temprana la alteración, nos permitirá brindar los efectos benéficos del tratamiento preventivo sobre el crecimiento para mejorar su pronóstico de talla final.

A nivel mundial existen pocos estudios, es el primero en nuestra población y hasta donde tenemos conocimiento en México, lo que nos permitirá conocer el estado del arte en que nos encontramos y en segundo lugar diseñar e implementar programas de seguimiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA :

El crecimiento es el mejor parámetro de salud de un niño. En nuestro país, el número de niños supervivientes de LAL, va en incremento, sin embargo conocemos poco sobre los efectos tardíos y secuelas que pueden existir. Existe evidencia en la literatura internacional que estos pacientes tienen tallas menores a la esperada para la familia y disfunción tiroidea al cese electivo de quimioterapia (52). No hay una evaluación sistemática en nuestros niños y adolescentes supervivientes de LAL en relación a como es su patrón de crecimiento y los factores más importantes que lo modifican, lo que genera un sin número de preguntas, que serían la primera vez que se evaluaran en México.

¿La frecuencia de talla baja en niños y adolescentes supervivientes de leucemia es mayor comparada con la de sus hermanos?

SUJETOS, MATERIAL Y METODOS

Población de estudio: 50 Pacientes supervivientes de LAL del Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.

Tamaño de la muestra: Se calculó el tamaño para un estudio de cohortes utilizando el programa de cómputo STATSS. Para un error alfa de 0.05 y un error beta de 0.05, con una certeza de 0.95. Obteniendo 50 pacientes, aumentamos el 10% por las pérdidas.

CRITERIOS DE SELECCIÓN :

INCLUSIÓN PARA GRUPO DE ESTUDIO (GRUPO I):

Pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica

Diagnosticados durante el período del 1º de enero de 1980 al 31 de diciembre de 1999

Pacientes masculino o femenino

Edad entre los 6 años a 25 años.

Pacientes que se encuentren actualmente en vigilancia \geq 17 meses posterior al cese electivo de quimioterapia.

Pacientes con expediente clínico completo en el Instituto Nacional de Pediatría

Pacientes que acepten participar en el estudio.

Con familia integrada: papá, mamá y un (a) hermano (a)

NO INCLUSION

Pacientes que abandonaron la fase de vigilancia posterior al cese electivo de quimioterapia.

Pacientes con diagnóstico establecido de talla baja y/o de hipotiroidismo

En tratamiento farmacológico para alguna alteración endocrinológica

Con genopatía, cromosomopatía o displasia ósea.

CRITERIOS DE INCLUSION PARA GRUPO CONTROL (GRUPO II):

Niños (hermanos) sin patología crónica

Sin evento infeccioso en los últimos 15 días que haya requerido hospitalización.

Parámetros auxológicos normales: talla de pie mayor a la centila 10 poblacional para la edad y sexo y, peso \pm 10 % del ideal para la talla.

Pareados por edad y sexo

Que acepten participar en el estudio.

VARIABLES :

Dependientes: peso, talla, pz talla, pc talla, IMC, relación de segmentos.

Independientes: talla blanco familiar, pz de talla familiar, sexo, edad cronológica, edad al diagnóstico, talla al diagnóstico, peso al diagnóstico, índice de masa corporal ($IMC = \text{peso}/\text{talla}^2$) al diagnóstico, edad, sexo, tiempo de vigilancia, estirpe celular, tipo de protocolo de quimioterapia y dosis y tipo de radioterapia.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se seleccionaron del Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría 50 pacientes supervivientes de LAL, miembros de familias integradas con padres biológicos y por lo menos 1 hermano.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes para la recolección de variables como son al diagnóstico: edad, talla, peso, IMC; tiempo de vigilancia, tipo de protocolo de quimioterapia empleado, dosis y tipo de radioterapia. Posteriormente se citaron vía telefónica con la presencia de ambos padres y de un hermano para realizar las mediciones antropométricas. Se les realizó a toda la familia somatometría completa (peso, talla pie, talla en decúbito, segmentos inferior y superior, brazada).

METODOLOGÍA :

Los pacientes se seleccionaron el día de su cita a la consulta externa del Servicio de Hematología.

Se citaron un día especial para realizar la evaluación clínica.

Se determinó: A: parámetros auxológicos: peso, talla, segmento inferior, brazada, se calculará relación de segmentos (segmento superior/segmento inferior). (TD-SI = segmento superior), brazada –talla.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO :

Analizamos las frecuencias de cada variable para los pacientes (Grupo de estudio) y para sus hermanos (Grupo control). De acuerdo con la distribución de los datos calculamos medidas de tendencia central.

Comparamos las diferencias entre los pacientes y los hermanos por análisis bivariado por prueba de t pareada o Wilcoxon si la distribución de los datos es no paramétrica. Realizamos correlaciones de Spearman para determinar la asociación entre los parámetros clínicos y bioquímicos y las variables independientes. Utilizaremos el programa de cómputo SPSS-PC+. Consideramos estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

DEFINICIONES OPERACIONALES :

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LAL) neoplasia que afectan a la célula madre hematopoyética con proliferación clonal anormal de precursores linfoides en la médula ósea. (4,5,6).

ESCALA DE LA VARIABLE cualitativa

CATEGORÍA DE LA MEDICION: sí/no

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO: Sistema completo de tratamiento que incluye diversas fases: Inducción a la remisión, consolidación, mantenimiento y profilaxis a Sistema Nervioso Central (SNC), así como, a una adecuada combinación de diversas drogas. Los pacientes fueron tratados con el siguiente protocolo.

PROTOCOLO (1991) Fase de inducción a la remisión :

Vincristina (2mgm^2) Días 0,7,14,21,28 (35)

Prednisona (60mgm^2) del día 0 al 28

L-asparaginasa ($10,000\text{UI m}^2$) Días 5,8,12,19 y 22

AR : adriamicina (30mgm^2) día 0 y 14

Ciclofosfamida (600mgm^2) día 7 y 28

Fase de consolidación:

Metrotexate (1gm^2) + rescate con a. Folínico

VM-26(150mgm^2) + Ara C (300mgm^2)

Ciclofosfamida(600mgm^2)+AraC(120mgm^2)+6mercaptapurina(75mgm^2)

6- mercaptopurina ($50-75\text{mgm}^2$) + Ara C (120mgm^2)+ adriamicina (30mgm^2) + prednisona (60mgm^2)

BCNU (60mgm^2) + ciclofosfamida (600mgm^2) + adriamicina (30mgm^2)

Fase de mantenimiento :

6 mercaptopurina ($50-75\text{mgm}^2$) + metrotexate ($20-25\text{mgm}^2$)

Pseudorreinducción : vincristina + prednisona + L-asparaginasa

INTENSIFICACIÓN : ciclofosfamida + Ara C+ 6-merptopurina

6-mercaptapurina + adriamicina + Ara C + prednisona

AR : Profilaxis a SNC a los 11-15 meses de remisión completa continua

SÉCUELAS: son desórdenes causados directa o indirectamente por la enfermedad en sí o secundarias al tratamiento (13, 14).

ESCALA DE LA VARIABLE cualitativa

CATEGORÍA DE LA MEDICION: sí/no

RADIOTERAPIA

Es el tratamiento a base de radiación dosificada en forma gradual para la inhibición de células neoplásicas.

ESCALA DE LA VARIABLE nominal

CATEGORÍA DE MEDICION sí/no

TIPO DE RADIOTERAPIA

Es el tratamiento a base de radiación dosificada en forma gradual para la inhibición de células neoplásicas aplicada a regiones como cráneo o craneo-espinal.

ESCALA DE LA VARIABLE nominal

CATEGORÍA DE LA MEDICIÓN craneal / craneo-espinal

DOSIS RADIOTERAPIA

Es el tratamiento a base de radiación dosificada en forma gradual para la inhibición de células neoplásicas.

ESCALA DE LA VARIABLE Cuantitativa discreta

CATEGORÍA DE MEDICION Medición en CGy.

Peso: Cantidad de masa total medida por báscula de pie con altímetro, que detecta variaciones de 100 gramos. Calibrada antes de cada medición utilizando una pesa integrada.

ESCALA DE LA VARIABLE cuantitativa continua

CATEGORÍA DE LA MEDICION: kilogramos con una decimal (por ejemplo 45.6 Kg)

Talla : Estatura alcanzada de crecimiento lineal medida en extensión máxima, utilizando el estádímetro Harpender, que detecta variaciones de 1 mm.

ESCALA DE LA VARIABLE cuantitativa continua

CATEGORÍA DE LA MEDICION: centímetros con una decimal (por ejemplo 121.4 cm)

Brazada: Distancia dactilion-dactilion (borde anteroinferior de la yema del dedo medio, teniendo el sujeto los brazos estirados al máximo fisiológico y perpendiculares a la columna vertebral, por la espalda. Es representativo del crecimiento longitudinal del segmento inferior. (ver anexo 1)

Segmento inferior: distancia sínfisis (unto medio del borde superior de la sínfisis púbica al calcáneo. Se determina con el sujeto en decúbito dorsal. . (ver anexo 1)

TALLA BLANCO FAMILIAR (TBF): nos permite calcular el potencial genético del crecimiento, utilizando las siguientes fórmulas:

- Talla blanco familiar para niñas = (talla padre-8) + talla madre /2
- Talla blanco familiar para niños = (talla madre + 8) + talla padre /2

ESCALA DE LA VARIABLE cuantitativa continua

CATEGORÍA DE LA MEDICION: centímetros con una decimal (por ejemplo 121.4 cm)

PUNTUACIÓN ZETA: Son las desviaciones estándar de la talla, calculada de acuerdo con la siguiente fórmula, utilizando los datos de los Instituto Nacional de Salud, USA (NCHS-HEIGHT (ver anexo 2)

$$\text{Puntuación zeta} = \frac{\text{talla paciente} - \text{talla porcentila 50 para edad y sexo}}{1 \text{ desviación estándar (d.e.) para edad y sexo}}$$

ESCALA DE LA VARIABLE cuantitativa continua

CATEGORÍA DE LA MEDICION: desviaciones estándar con dos decimales (por ejemplo 1.21 d.e.)

PUNTUACIÓN ZETA FAMILIAR: son las desviaciones estándar de la talla blanco familiar.

ESCALA DE LA VARIABLE cuantitativa continua

CATEGORÍA DE LA MEDICION: desviaciones estándar con dos decimales (por ejemplo 1.21 d.e.)

TALLA BAJA: se define como la estatura de pie por la presencia de uno o más de los siguientes parámetros:

- Talla acumulada por debajo del porcentil 3
- Puntuación zeta poblacional de talla acumulada < -2.5 d.e. .
- Puntuación zeta de talla < 2 d.e. de la puntuación zeta familiar.

ESCALA DE LA VARIABLE: Nominal

CATEGORIA: si/no

INDICE DE MASA CORPORAL

Calculado mediante la fórmula peso (kg) / talla (m^2)

ESCALA DE LA VARIABLE Cuantitativa continua.

CATEGORÍA DE MEDICION Kg / m^2 .

PC INDICE DE MASA CORPORAL: Utilizaremos tablas de referencia del CDC Atlanta (ver anexo 3).

ESCALA DE LA VARIABLE Cuantitativa continua.

CATEGORÍA DE MEDICION 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95

CONSIDERACIONES ETICAS

Se trató de un estudio observacional que implica la valoración integral del crecimiento del paciente superviviente de LAL, que debiéramos realizar de manera sistemática.

La realización de este estudio no implicó ningún efecto adverso al paciente, excepto el dolor de la punción. No ocasiona costo directo al paciente y permitirá conocer la situación actual de estos pacientes y eventualmente servir de base para estudios prospectivos y diseño de programas de seguimiento. De acuerdo con la Declaración de Helsinki se solicitará la autorización por escrito del paciente y de su tutor.

En caso de que un paciente presente alteraciones, se les informará a los padres y se procederá a realizar el tratamiento oportuno en cada caso.

RESULTADOS :

Estudiamos 50 pacientes (22 hombres y 28 mujeres) con diagnóstico de LAL, 25 de bajo riesgo y 25 pacientes de alto riesgo que recibieron vincristina, prednisona, ciclofosfamida, L- asparaginasa, metrotexate, 6 mercaptopurina, los de alto riesgo recibieron además adriamicina, dentro de su esquema de tratamiento. Recibieron radioterapia 21 pacientes (1800 - 2700 Gy). El tiempo de vigilancia promedio fue de 59.5 meses (16 a 199 meses). No encontramos diferencia en la pz talla al analizarla por sexo, excepto que las niñas tenían mayor tiempo de vigilancia (44.4 vs 71.6 meses, $p = 0.04$). Las características clínicas de los pacientes se muestran en el cuadro 1.

Encontramos diferencia significativa en la pz de talla al analizar por edad al diagnóstico, pz de talla al diagnóstico, estadio de riesgo, dosis de radioterapia, estadio de Tanner y tiempo de vigilancia Cuadros 2-4 y Gráficas 1-8.

En nuestro estudio. la pz de talla únicamente, en las niñas, mostró diferencia estadísticamente significativa en la edad al diagnóstico (-0.82 (-4.1 a 1.4) en menores de seis años versus -1.32 (-3 a 0.71) en mayores de 6 años ($p = 0.008$). En los niños no encontramos diferencia significativa .

La radioterapia es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de talla baja en los pacientes supervivientes de LAL encontramos talla baja ($pz < -2.5$) en 7 pacientes (14%), seis habían recibido radioterapia (5 cráneo y 1 cráneo espinal). Cuadro 2-4.

El grupo de niños que recibieron radioterapia craneal mostró una disminución significativa en la talla final comparada con la talla al diagnóstico (-0.76 a -1.78) versus 0.11 a -0.49 en quienes no recibieron radioterapia. (cuadro 4). Las niñas que recibieron radioterapia craneo espinal mostraron el mayor descenso en la pz de talla (-0.15 a -1.85) versus (-0.85 a -0.76) en niñas tratadas únicamente con radioterapia. (Cuadro 5).

Presentaron talla baja 7 (14%), pacientes con promedio de pz de talla de -2.97 (-4.1 a -2.5 d.e.), fueron 4 niños y 3 niñas. Cuadro 5. La tendencia en la puntuación zeta de talla de los pacientes fue menor al comparar la pz al diagnóstico versus la pz de talla al final. (Cuadro 1 y gráfica 1).

La pz talla correlacionó negativamente con edad actual ($r = -.505$, $p = .000$), tratamiento con radioterapia ($r = -.417$, $p = 0.001$), tiempo de vigilancia ($r = -.359$, $p = 0.01$) y estadio de Tanner ($r = -.440$, $p = 0.05$).

Encontramos una diferencia significativa entre la pz de talla de los pacientes versus sus hermanos [-1.10 (-4.1 a 1.4) versus -0.6 (-1.5 a 1.9), $p = 0.000$]. Ninguno de los hermanos presentó talla baja a pesar de que tenían talla baja familiar. Cuadros 6-8 y gráficas 9 y 10.

Las niñas con LAL muestran una pz menor en relación a las hermanas, así mismo, presentan un Tanner menor en comparación con las hermanas. El IMC es mayor en la hermanas mujeres lo que sugiere el involucro de factores culturales asociados al riesgo de obesidad. (Cuadro 8)

DISCUSIÓN :

Existe la impresión clínica de que los niños supervivientes de LAL en México tienen talla final baja. El tratamiento implica quimioterapia con varios agentes citotóxicos para inducir remisión, radioterapia y quimioterapia de mantenimiento por 2 a 3 años.

Nuestros resultados confirman que los niños supervivientes de LAL son adolescentes con talla baja. Similar a lo reportado en la literatura (Davies, Shin ichi, Provert, Shalet), la puntuación zeta de talla en los pacientes con LAL que recibieron radioterapia a cráneo es significativamente menor que la esperada para su familia, y el déficit es mayor en los dos pacientes que recibieron radioterapia cráneo-espinal y en los pacientes con menor edad al diagnóstico. No encontramos correlación de la puntuación zeta de talla con la dosis de radioterapia. Los pacientes con talla baja tenían pz de talla al diagnóstico más baja que los pacientes con talla normal, menor edad al momento de la radioterapia y todos son adolescentes obesos.

El grupo de estudio de niños con cáncer reportó una disminución significativa en la talla final comparada con la talla al diagnóstico. Nuestros pacientes muestran una pz de talla final 1 desviación estándar menor que la pz de talla al diagnóstico, similar a lo reportado por Uruena (-0.92), pero menor que la reportada por Schriok (-1.37).

Shin encontró hipoplasia hipofisaria en 7 pacientes con recaída a SNC por RMN, con pobre respuesta a pruebas dinámicas de estimulación de hormona de crecimiento, aunque con secreción espontánea normal en todos los pacientes, con niveles de IGF-I normales excepto en dos pacientes. De aquí la evidencia de que los pacientes supervivientes de LAL sometidos a RT de SNC tengan una deficiencia hipotalámica de GHRH. La quimioterapia sistémica puede ser el factor principal que afecte el crecimiento, ya que, en nuestro estudio, pacientes que no habían recibido radioterapia tenían menor puntuación zeta de talla que al diagnóstico, con un descenso de 0.5 desviación estándar en los niños.

Ochs estudió el crecimiento en supervivientes de LAL que habían recibido radioterapia a SNC y encontró que el 35% de los niños y el 48% de las mujeres habían disminuido 1.5 desviaciones estándar su talla final. El crecimiento de los supervivientes muestra una desaceleración durante la quimioterapia, con una velocidad de crecimiento normal al cese del tratamiento, y un segundo período de desaceleración con una pubertad temprana, y menor pico puberal. En nuestro estudio todos los pacientes con talla baja son postpuberales lo que implica que la detención del crecimiento fue predominantemente puberal.

Holm estudió 30 niños tratados sólo con quimioterapia y demostró que la talla final era mayor que la talla familiar esperada, hallazgo similar en nuestros pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Encontramos una diferencia significativa entre la pz de talla de los pacientes versus sus hermanos. Hasta donde tenemos conocimiento ningún otro estudio ha realizado esta comparación.

Shell encontro que 38% de pacientes supervivientes de LAL tenían obesidad al alcanzar talla final. Didi estudió pacientes que recibieron radioterapia y encontró que tenían un IMC mayor los pacientes con menor edad al diagnóstico y del sexo femenino. Nuestros resultados coinciden con sus hallazgos. Existe evidencia de que los supervivientes de LAL son menos activos, tienen menor capacidad aeróbica, menor oxidación de grasas (Calzolari, Matthys, Stalling). Nuestros pacientes recibieron prednisona 60 mg m² por 2 a 3 años, de aquí que puede ser una de las causas de la ganancia de peso. El IMC es mayor en la hermanas mujeres lo que sugiere el involucro de factores culturales asociados al riesgo de obesidad.

CONCLUSIONES :

A medida que el número de supervivientes de leucemia aguda linfoblástica, el cáncer infantil más frecuente a nivel mundial, los efectos del tratamiento a largo plazo se tornan más problemáticos. En el mundo se han realizado múltiples estudios, para definir la naturaleza y extensión de las alteraciones físicas e identificar los componentes responsables de estas secuelas, pero hasta donde es nuestro conocimiento es el primero en México.

Las secuelas por el tratamiento a largo plazo en supervivientes de LAL son en múltiples órganos y sistemas, en el presente trabajo presentamos de manera sistemática una revisión y evaluación de estas secuelas sobre el crecimiento, tratando de identificar, las características y factores de riesgo que presenta nuestra población.

Encontramos que el 17% de los pacientes tiene talla baja proporcionada. El tratamiento con radioterapia fue el factor principal asociado con talla baja, ya que el 85% de los pacientes con talla baja la recibieron, así mismo la edad y la dosis fraccional fueron elementos de riesgo. Nuestros datos demuestran que la dosis de radioterapia si representa un factor para la disminución en la talla de los pacientes, ya que los que recibieron radioterapia > de 2400cGy mostraron estatura más corta y una pz talla -1.9 (-2.7 a 1.0), en comparación con una pz talla de -1.61 (-4.1 a 0.71) de los que recibieron 1800cGy.

Los niños tratados únicamente con quimioterapia tienen mayor puntuación zeta de talla (-0.63) en promedio versus -1.78 en quienes recibieron además radioterapia.

Nosotros concluimos que no sólo el tratamiento con radioterapia, sino que también la dosis de radioterapia influye negativamente sobre el crecimiento de los pacientes. También disminuyen la pz de talla la edad al diagnóstico menor de 6 años.

El mayor descenso de la pz de talla es en la etapa puberal.

El 60% de los pacientes supervivientes de LAL tienen IMC mayor igual a la percentila 75, es decir tienen sobrepeso u obesidad, si bien el IMC es mayor en la hermanas lo que sugiere el involucro de factores culturales asociados al riesgo de obesidad.

Los pacientes tienen alterado su potencial de crecimiento ya que la pz de talla se encuentra en la percentila 3 familiar, en tanto que los hermanos crecen en la percentila 97 familiar, es decir, tienen una pz de talla final entre 0.5 a 1 desviación estándar menor que sus hermanos.

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
SERVICIOS DE HEMATOLOGIA Y ENDOCRINOLOGIA**

Por la presente yo, _____ padre o tutor del niño(a) _____, con número de expediente _____ de este Hospital autorizo y acepto que los médicos del Servicio de Hematología en colaboración con el Servicio de Endocrinología realicen mediciones de mi hijo (a), con el fin de detectar si está creciendo de manera adecuada.

Previamente se me ha explicado que existe y está disponible la posibilidad de valorar el crecimiento, y la función tiroidea de mi niño. La quimioterapia y radioterapia a la que fue sometido mi hijo (a) para curarlo de la leucemia puede afectar la estatura de mi niño. Para medirlo se requiere que traiga a mi hijo (a) bañado, y la forma de medirlo es sin zapatos, de pie, acostado, le medirán las piernas, los brazos, la cabeza. Las mismas medidas se les tomarán a nosotros: padre, madre y a un hermano en caso de tenerlo.

Se le tomará una punción capilar en el dedo pulgar de la mano con la que no escribe para obtención de cinco gotas de sangre que se colectarán en la hoja de papel filtro.

El estudio no representa ningún riesgo para el paciente, ni familiares. Previamente se me ha explicado que esto es parte de un protocolo de investigación y que esto no ocasionará ningún daño, ni riesgo para el paciente ni para nosotros. La información será confidencial y libre de costo.

De detectarse alguna alteración en el crecimiento o en la función tiroidea se me proporcionará la información necesaria para recibir tratamiento. En caso de decidir no participar en el estudio, mi hijo (a) continuará recibiendo atención médica en el Servicio de Hematología del INP de este instituto con la misma calidad y atención.

ATENTAMENTE

Nombre del padre o tutor _____

Dirección _____

Teléfono _____

Firma _____

Médico responsable _____ Firma _____ Fecha _____

Nombre de Testigo _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

Firma: _____

Nombre de Testigo _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

Firma: _____

**HOJA DE CAPTURA
CRECIMIENTO Y FUNCION TIROIDEA EN SUPERVIVIENTES DE
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA**

IDENTIFICACIÓN:

Nombre _____ Expediente _____
 Sexo 1: masculino 2: femenino _____
 Fecha del diagnóstico _____ Edad Dx _____
 Estirpe celular : 1: LAL-1 2: LAL-2 3: LAL-3
 Protocolo de Quimioterapia I: _____ II: _____ III: _____ IV: _____
 Radioterapia- 1: si 2: no _____
 Dosis 1. 1800cGy 2. 2400cGy
 Región 1. Cráneo 2. Cráneo-espinal
 Talla al diagnóstico _____ Pc/pz talla dx _____ Peso al diagnóstico _____ pc peso dx
 IMC al dx _____
 Tiempo de vigilancia _____

SOMATOMETRIA

	PACIENTE	CONTROL	PAPA	MAMA
EDAD				
SEXO				
TALLA PIE				
PCTALLA				
PZ TALLA				
T.B.F.				
PC T.B.F.				
PZ T.B.F.				
PESO				
PC PESO				
IMC				
PC IMC				
TALLADECUBITO				
SEGMENTO INFERIOR				
SEGMENTO SUPERIOR				
REL SEGMENTOS				
BRAZADA				
BRAZADA-TALLA				

INTERPRETACIÓN:

1 = si 2 = no

	PACIENTE	CONTROL	MAMA	PAPA
TALLA BAJA				
PROPORCIONADA				

	NIÑOS	NIÑAS	TODOS
N	22	28	50
Edad (años)	12.1 (6.8 – 18.7)	13.5 (5.4-29)	12.8 (5.4-29)
TIEMPO VIGILANCIA	36 (17 –126)	58 (16 – 199)	38 (16 – 199)
PZ AL DIAGNOSTICO	-0.26 (-1.9 a 3.4)	-1.0 (-3.8 a 2.1)	-0.8 (-3.8 –a 3.4)
PZ TALLA	-1.0305 (-3.00 a 1.40)	-1.1379 (-4.1 a 0.6)	-1.09 (-4.1 a 1.4)

Cuadro no.1 Características clínicas de los pacientes.

PZ TALLA	NIÑOS (n = 22)		NIÑAS (n = 28)		TODOS (n = 50)	
	Al Dx n(%)	Final n(%)	Al Dx n(%)	Final n(%)	Al Dx n(%)	Final n(%)
< 2.5		4 (18.2)	4 (17.4)	3 (10.7)	4 (8)	7 (14)
-2.4 a -2.0		2 (9.1)	1(3.6)	1 (3.6)	1 (0.6)	3 (6)
-1.9 a 0.0	14 (63.6)	11 (50)	11 (39.3)	18 (64.3)	25 (50.0)	29 (58)
0.0 a 1.0	4 (18.2)	3 (13.6)	5 (17.9)	6 (21.4)	9 (18.3)	9 (18)
1.0 a 1.4	3 (13.6)	2 (9.1)	2 (7.1)		5 (6)	2 (4)

Cuadro no. 2. Comparación de pz talla al diagnóstico y actual. revisar porcentajes.

	Cráneo	Cráneo Espinal	No recibieron	p
Dosis (cGy)	1800-2400	2700cGy		
Edad Diagnóstico	8 (2-14)	6.2 (6-6.6)	4.7 (2-9)	0.000
Edad RT	114 (36-192)	84 (0-80)		.000
Edad actual	15.5 (5.9 -29)	13.4 (12.5-15)	11.1 (5.4-20)	ns
Pz talla	-1.6 (-4.1-0.71)	-1.9 (-2.7 a -1.0)	-0.63 (-2.6-1.4)	0.07
Tiempo de vigilancia	62.7 (16-199)	105 (36-186)	53 (17-126)	ns

Cuadro no. 3 Comparación de pz talla y radioterapia. Los resultados se expresan en mediana y límites.

	P	RT cráneo	RT craneo-espinal	No recibió
Edad meses	.004	179.3 (114-225)	151.1	121.3(82-173)
Pztalla	.05	-1.78 (-3 a 0.71)	-2	-0.49(-2.6-4.0)
Tiempo vigilancia	.005	46.2 (19-101)	36	44(17-126)
Pz al diagnóstico		-0.76(-1.9a 0.17)	-1.2	0.11(-1.8 a 3.4)
Peso dx	.03	25.8 (13.6 – 50)	13.5	16.1(9.4-32)
Talla dxi	.02	123.6(93-159)	90	99.6(24-108)
Edad al diagnóst	.01	100.5(33-168)	-	50 (24-108)
IMC		22.7(18.5-25.7)	23.6	20.08(16.7-24.7)
IMCporcentil		80 (50-95)	90	70 (10-95)
N		8	1	13

Cuadro no. 4 Comparación de pz talla y radioterapia en niños supervivientes de LAL. Los resultados se expresan en mediana y límites.

	TALLA BAJA (n = 7)	TALLA NORMAL (n = 43)	p
Edad Dx (años)	6.9 (2-12)	5.8 (2-14)	
Pz talla Dx	-1.15 (-1.9 a -0.5)	0.43 (-3.8 a 3.4)	0.03
Edad RT (años)	8.8 (3-13)	9.3 (4-16)	.003
Edad actual	16.9 (11.5-21.5)	12 (5.4-29)	.01
Tiempo vig (meses)	109.14 (29-199)	50.85 (16-153)	.002
Pz talla final	-2.9 (-4.1 a -2.6)	-0.78 (-2.3 a 1.4)	.000

Cuadro no. 5. Características de los pacientes con talla baja, comparados con los supervivientes con talla normal. Los resultados se expresan en mediana y límites.

	p	RT cráneo	RT craneo-espinal	No recibió
Edad meses		193.6 (71-349)	166 (151-181)	146 (65-241)
Pztalla		-1.48 (-4.10 a 0.1)	-1.85 (-2.7 a -1.0)	-0.76 (-0.3 a 2.6)
Tiempo vigilancia		77 (16-199)	140 (94-186)	61.7 (17-119)
PZ diagnóstico	al .001	-0.85 (-2.5 a 1.0)	-0.15 (-0.5 a 0.2)	-0.85 (-3.8 a 2.1)
PesoDx		25.7 (10-50)	17.6 (15.5 -19.8)	17.7 (10.5 -34)
Talla Dx		117.6 (73-116)	115 (114-116)	108.3 (84-141)
Edad diagnóstico	al	94.1 (24-168)	7 (72-78)	61.7 (24-100)
IMC		21.5 (15.1-32.2)	25.3 (21.4-29.2)	19.6 (16.7-24.9)
IMCporcentil	.03	60 (25-90)	75	5 (25-95)
N		10	2	16

Cuadro no. 6 Comparación de pz talla y radioterapia en niñas supervivientes de LAL. Los resultados se expresan en mediana y límites.

	NIÑOS	NIÑAS	HERMA NOS	HERMA NAS	PZ FAM	P
n	22	28	22	28		
Edad (años)	11.4 (6.8-19)	13.0 (5.4-29)	12.4 4.2- 19.5)	13.5 (3.5-27)	41.71 (22- 66)	Ns
Pz talla	-1.15 (-3 a 1.4)	-1.05 (-4.1 a .60)	-0.5 (-1.8 a 1.7)	-0.65 (-1.9 a 1.5)	-1.7 (-3.4 a .6)	.002

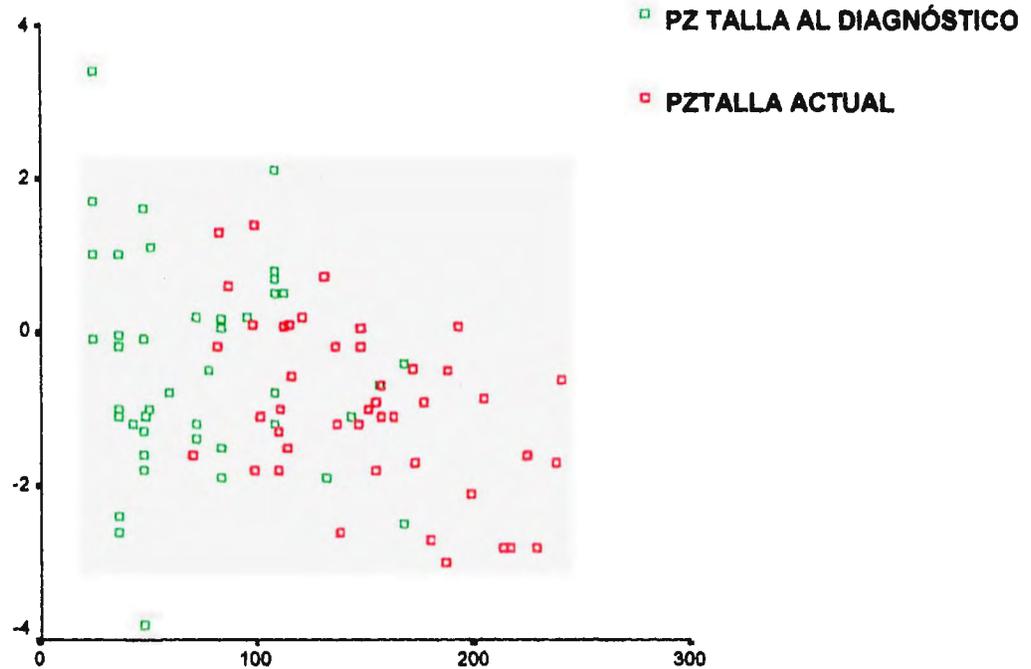
Cuadro no. 7 PZ de talla de supervivientes de LAL comparados con sus hermanos y padres. Los resultados se expresan en mediana y límites.

PZ TALLA FINAL	<2.5	-2.4 a -2.0	-1.9 a 1.0	0.9 a 1	>1
Paciente	7	5	29	7	2
Hermano	0	0	27	7	3
Madre	9	10	25	1	1
Padre	5	8	16	2	0

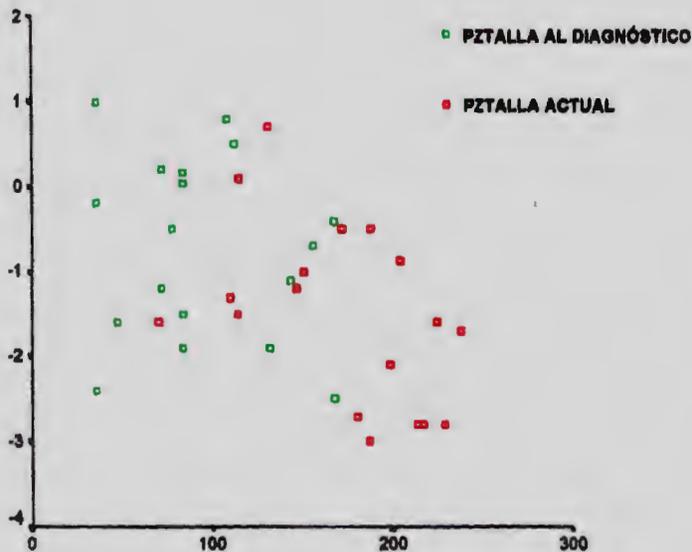
Cuadro no. 8. Comparación de pz talla de supervivientes de LAL comparados con sus hermanos y padres.

Variable	p	niñas	hermanas	Mama
Edad meses	.000	162.7 (65-349)	163.8 (43-330)	476 (294-732)
Pz talla	.007	-1.13 (-4.1 A 0.6)	-0.66 (-1.9 A 1.5)	-1.55 (-3.4 A 1.9)
IMC	.000	21.2 (15.2 a 32.2)	22.3 (14.1-31.7)	27. (21.1-34.9)
IMCp		58 (25-95)	75 (25-95)	
Tanner pubico	.000	3	4	4
n		28	25	28

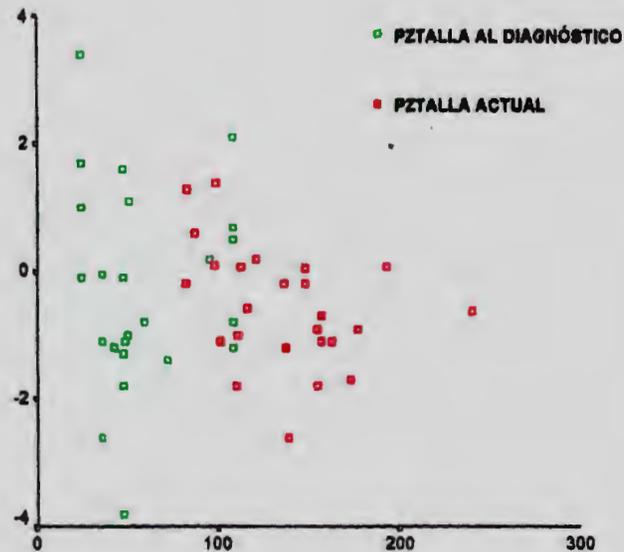
Cuadro no. 9 Características clínicas de niñas supervivientes de LAL comparadas con sus hermanas y madres. Los resultados se expresan en mediana y límites.



Gráfica no. 1 Comparación de la pz de talla al diagnóstico vs pz talla actual

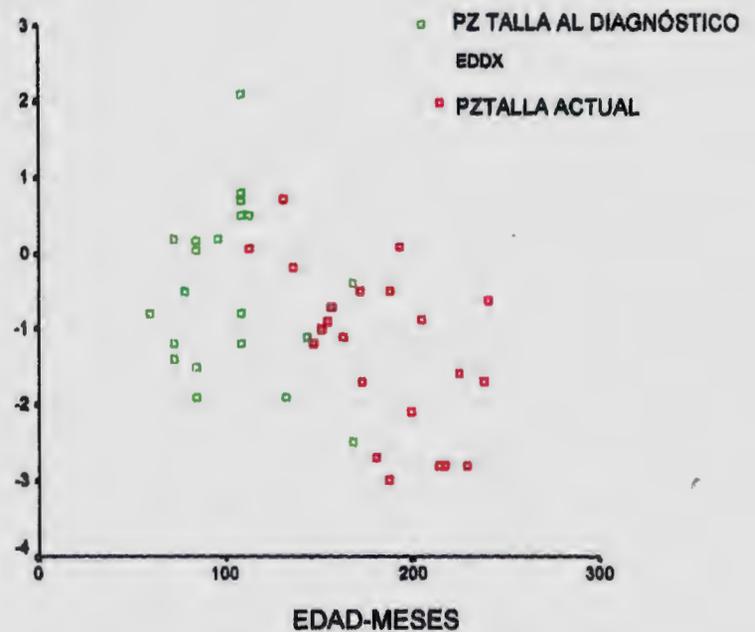
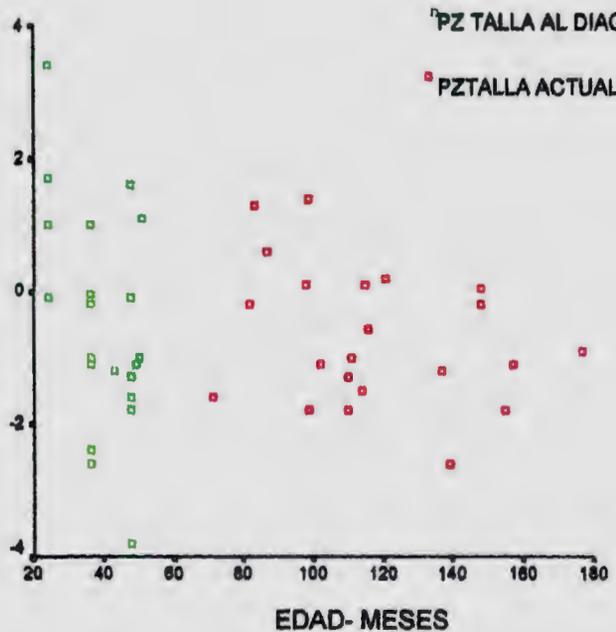


Tratamiento con radioterapia

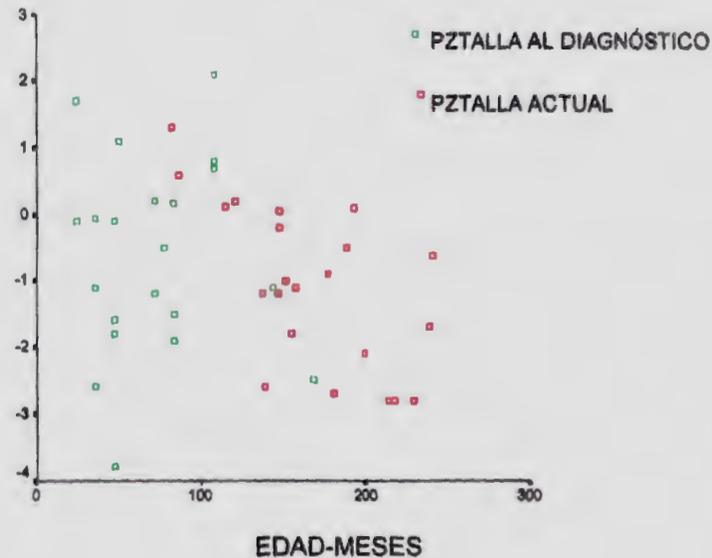
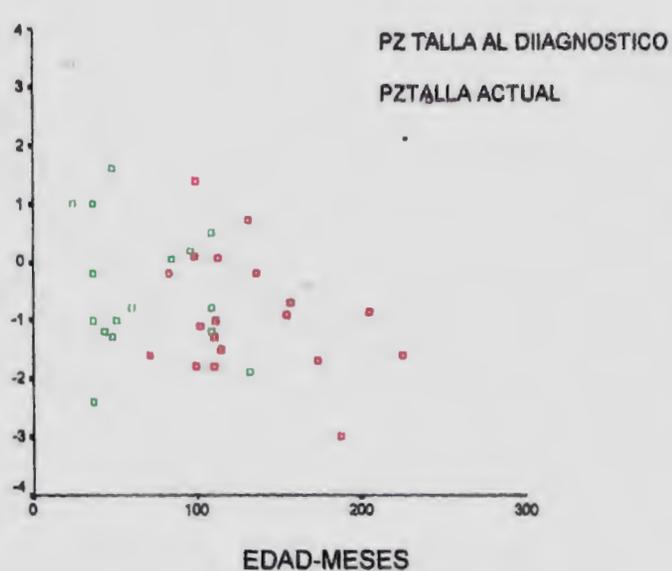


Tratamiento sin radioterapia

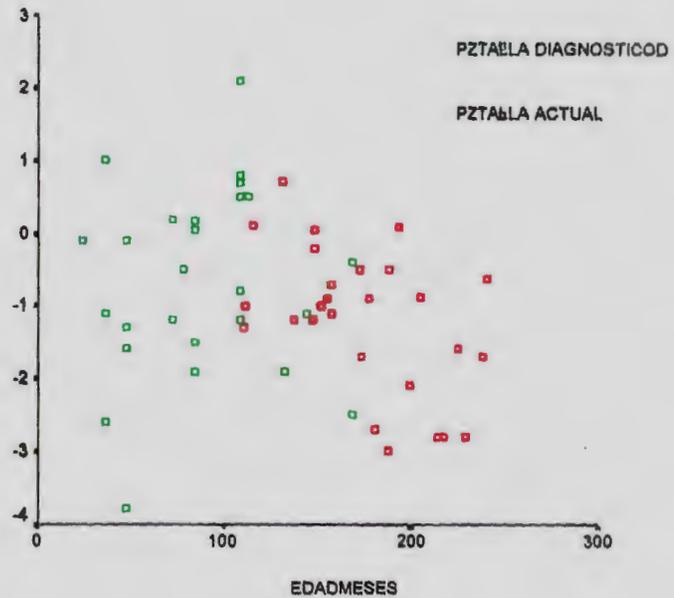
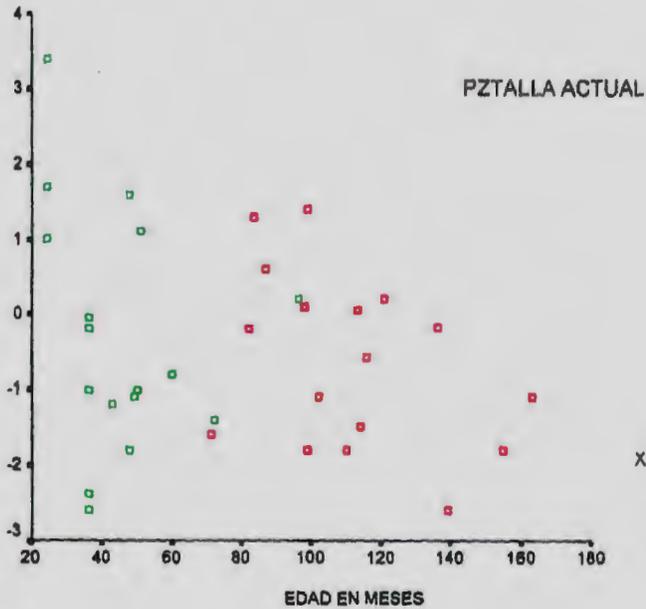
Gráfica no. 2 Comparación de pz talla en pacientes que recibieron tratamiento con radioterapia vs sin radioterapia.



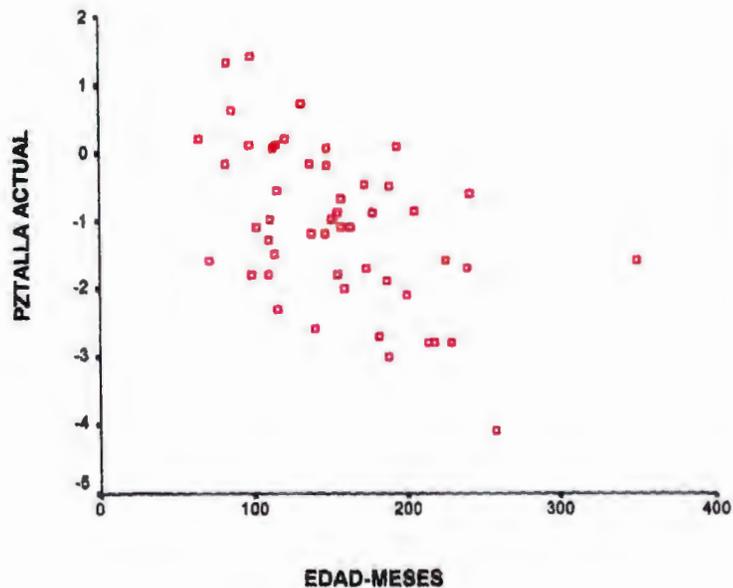
Cuadro no. 3 Comparación de la pz talla en supervivientes con edad menor de 6 años al diagnóstico vs mayores de 6 años. (p=0.001)



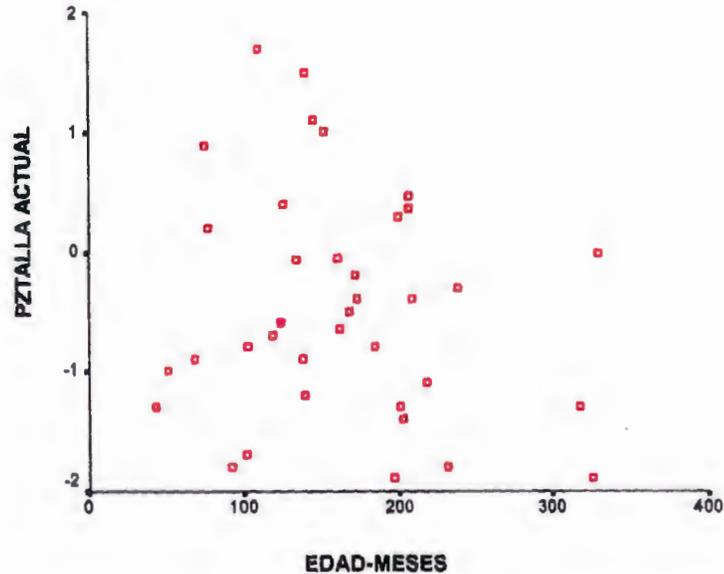
Cuadro no. 4 Comparación de pa pztalla con el tiempo de vigilancia



Cuadro no. 5 pz talla en pacientes prepuberales y puberales

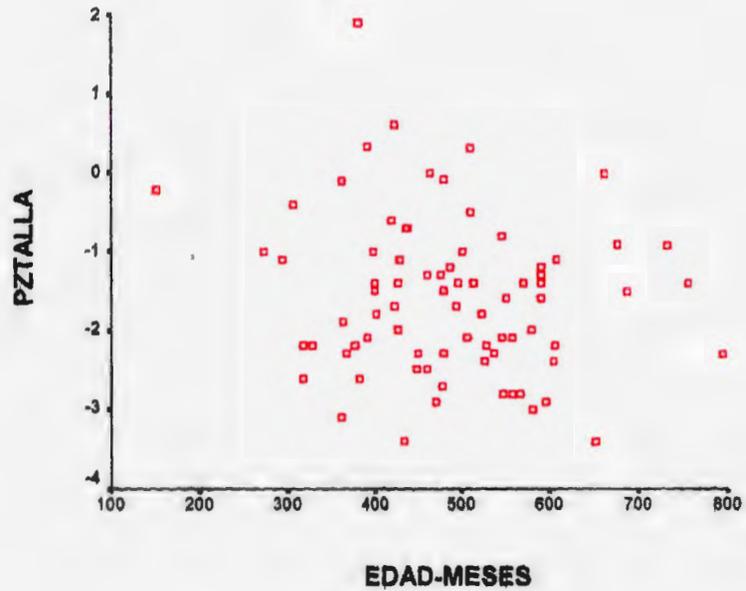


Pacientes



hermanos

Gráfica no. 6 Comparación de la pztalla actual de pacientes vs hermanos



Gráfica no. 7 Pztalla de los padres

REFERENCIAS :

1. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3163-72.
2. Krush M. Global psychosocial approach: the german experience. *Int J Ped Hematol Oncol* 1999;6: 235-38.
- 3 Bleyer A. Magnitude of the childhood cancer problem. *Cancer Bull* 1992; 44: 444-50
William J. Hematología."Leucemia Aguda Linfoblástica".Quinta edición,1997. pp. 302-306.
4. Grupo Mexicano de Consenso en Endocrinología Pediátrica. "Enfoque Diagnóstico del Crecimiento Normal y de sus Alteraciones". Academia mexicana de Pediatría. México 1997
- 5.Ching-Hon Pui. Childhodd Leukemias."Late complications after leukemia therapy". 1999. pp.463-482.
6. Wintrobe. Hematología Clínica "Leucemia Aguda Linfoblástica".Novena edición,1995 pp.
7. Nathan, David G.; Orkin Stuartl. Hematology of Infancy and Chilhood. 5ta edición.1998. pp1245 -85.
8. Cervantes Camen et al. Clasificación de las Leucemias Agudas. *Acta Española.*,1998;76 (4) : 178-98
9. Gastón Rivera,et al. Leukemia in children. *Blood.* 1996; 14 (5) : 245-50.
- 10.Chin-Hon Pui. Leukemia. *Med Pediatr Oncol*; 23 (4) : 392-07
11. Perry C Michel. The Chemotherapy Source Book. 2d edición,1996. pp. 559-70, 709-726.
12. Jiménez Herráez Ma del Carmen.. Clasificación y Diagnóstico de las Leucemias Agudas. *Hematológica* 1999; 83,supl.1: 18-30.
13. Massao Yamamoto, MD et al. Late Effects of Childhood Acute Leukemia and Its Treatment. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33: 573-588.
14. Ochs J,Mulhern RK. Late effects af antileukemic treatment. *Pediatr Clin North Am* 1998 35 (4) : 815-33
15. Liesner RJ et al. Late effects of intensive treatment for acute leukemia and myelodysplasia in chilhood 1994;12 (5):916-24
16. Robinson LL, Nesbit ME, Sather HN, Meadows AT, Ortega JA, Hammond D. Heigth

of children successfully treated for acute leukemia: a report from the effects study committee of children cancer study group. *Med Ped Oncol* 1985; 13: 14-21.

17. Hata M, Ogino et al. Prophylactic cranial irradiation of acute lymphoblastic leukemia in childhood: outcomes of late effects on pituitary function and growth in long-term survivors. *Int J Cancer* 2001; 96 Suppl :117-24

18. Clayton PE, Shalet SM. Dose dependency of time onset of radiation-induced growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1991; 118(2): 226-28

19. Holm K, Nysom K, Hertz H, Muller J. Normal final height after for acute lymphoblastic leukemia without irradiation. *Acta Paediatr* 1994; 83 (12):1287-90

20. Moell C et al. Cerebral irradiation cause blunted pubertal growth in girls treated for acute leukemia. *Med Pediatr Oncol*; 22(6) :375-9

21. Katz JA ,et al. Final attained height in patients successfully treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1993; 123(4): 546-52

22. Sklar C et al. Final height after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: Comparación of no cranial irradiation with 1800 and 2400 centigrays of cranial irradiation. *J Pediatr* 1993; 123(1) . 59-64

23. Hokken-Kolega AC et al. Long-term of treatment for acute lymphoblastic leukemia with and without cranial irradiation on growth and puberty: a comparative study. *Pediatr Res* 1993; 33(6): 577-82

24. Sempoux P, Moell C. Subnormal growth during puberty in children for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*; 9 (3): 217-22

25. Schell MJ, Ochs JJ, Carter M. A método of predicting adult height and obesity in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1992; 10 (1):128-33

26. Destska Klinika. Somatic development after successful therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Cesk Pediatr*. 1990; 45(11):667-70

27. Milani S, Bossi A. Growth pattern after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Ped Hematol* 1999; 6: 219-23

28. Angsusingha K et al. Hormonal and growth status in long term survivors of acute lymphoblastic leukemia (LLA) in children. *J Med Thai*. 1990; 73 (9):479-86

29. Moell C et al. Disturbed pubertal growth in girls treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 1987; 4(1):1-5

30. Berry DH, et al. Growth in children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Med Pediatr Oncol*. 1983; 11(1):39-45

31. Muller HL, Klinkhammer-Schalke. Final height and weight of long-term survivors of childhood malignancies. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1998;106(2): 135-9
32. Misikova Z. et al. Growth and puberty in children after treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Cas lek Cesk*. 1997;136(2): 54-6
33. Timme J, Mittler U. Effect of various therapeutic protocols on growth and final height of children with acute lymphoblastic leukemia or lymphoma. *Klin Padiatr*. 1995 sep-oct;207(5):267-70
34. Shalet MD. Growth and Development in children after treatment leukemia acute. *Horm Res* 1988;30 :90-91
35. Logghe KA, et al. Factors contributing to the impairment of growth in children with acute lymphoblastic leukemia. *Horm Res* 1988; 30(2-3) :62-67
36. Dossier HD. Growth failure in the Head-Irradiated . *Horm Res*. 1988;30(2-3):77-83
37. Julie Blatt et al. Reduced pulsatile growth hormone secretion in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *The Journal of Pediatrics*, february 1984: 86
38. Yamada S et al. Growth retardation in childhood leukemia and lymphoma. Special reference to patients with CNS relapse. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1992 aug; 14 (3):236-40
39. Meadows AT, Hobbie WL. The medical consequences of cure. *Cancer* 1986; 58:524-28.
40. Felix C, Blatt J, Goodman MA, Medina A. Avascular necrosis of bone following combination chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Med Ped Oncol* 1985; 13:269-72.
41. Didi M et al. High incidence of obesity in young adults after treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Pediatr*. 1995 jul;127(1):63-7
42. Skalar CA et al. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation.
43. Valero MA, et al. Comparación entre absorciometría de doble fotón (DEXA), impedancia y antropometría en el estudio de la composición corporal de personas obesas. *Nutrición Hospitalaria*. Enero-febrero 1994(1) :12-17
44. Deurenberg Paul, Yap Mabel. The assessment of obesity: métodos for measuring body fat global prevalence of obesity. *Bailliere Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1999 ;13 (1):1-11
45. Segal Karen et al. Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: a four-site cross-validation study. *Am J Clin Nutr* 1988;47:7-14
46. Stephen M. Et al. Endocrine function following the treatment of acute leukemia in childhood. *The Journal of Pediatrics*; Junio, 1997 : 920-23

47. Schulemberg M, Sebagh M, De Vathaire F. Thyroid iodine content serum thyroglobulin level following external and cranial irradiation to the neck for Hodgkin's disease. *J Endocrinol Invest* 1990; 13: 197-203.
48. DeGroot LJ, Hoyer K, Reefetoff S, Van Herle, Asteris GT, Rochmann H. Serum antigens and antibodies in the diagnosis of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 45: 1220-23.
49. Mulvihill John J. Et al. Cancer in offspring of long-term survivor of childhood and adolescent cancer. *Lancet*, October. 1987, 10 :814-17
50. Mayfield R Seven et al. Body composition of low-birth-weight infant determined by single bioelectrical resistance and reactance. *Am J Clin Nutr*, 1991; 54: 296-30
51. Lewy D. Vared et al. Determination of body composition in African-American children: Validation of bioelectric impedance with dual energy X-ray absorptiometry. *J of Pediatr Endocrinology and metabolism*, 1999 ;12: 443-48
52. Paredes AR, Monsiváis A.
53. Chumlea W Cameron et al. Specific resistivity used to estimate fat-free mass from segmental body measures of bioelectric impedance. *Am J Clin Nutr* 1998; 48: 7-15
54. Barnes N.D. et al. Effect of external irradiation on the thyroid gland in childhood. *Horm Res* 1988;30:84-89
55. Bessho F, et al. Dosimetry of radiation scattered gland prophylactic cranial irradiation for childhood leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*, 1994 Jan-Feb; 11: 47-53
56. Auxologic data and hormonal profile in long-term survivors acute lymphoid leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993 Aug; 15 (3) : 277-83
57. Mohn A et al. Thyroid function in children treated for lymphoblastic leukemia. *J Endocrinol Invest* 1997 Apr; 20(4):215-19
58. Crom DB, et al. Ultrasonography for thyroid screening after and neck irradiation in childhood cancer survivors. *Med Pediatr Oncol* 1997 Jun; 28 (1): 15-21
59. Lando A. et al. Thyroid function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: the significance of prophylactic cranial irradiation. *Med Pediatr Oncol* 1998 Jan 11:56-62

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES :

FECHA:

1. Estructura del Proyecto

MAYO del 2003

2. Evaluación y Aceptación del Proyecto

JUNIO 2003.

3. Recolección de datos

JULIO del 2003

4. Análisis de Resultados

AGOSTO del 2003.

5. Presentación

SEPTIEMBRE DEL 2003.