

INCIDENCIA DE FRACTURAS VERTEBRALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.

**INCIDENCIA DE FRACTURAS VERTEBRALES
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

DR. ENRIQUE LÓPEZ RANGEL

DIRECTOR DE TESIS: DR. LUIS ENRIQUE JUÁREZ VILLEGAS



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO DE 2017.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.

**INCIDENCIA DE FRACTURAS VERTEBRALES
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

DR. ENRIQUE LÓPEZ RANGEL

DIRECTOR DE TESIS: DR. LUIS ENRIQUE JUÁREZ VILLEGAS

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO DE 2017.



Jorge Chávez





DR. LUIS ENRIQUE JUÁREZ VILLEGAS

JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.

DR. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO.

DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.

DR. LUIS ENRIQUE JUÁREZ VILLEGAS

JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.

INCIDENCIA DE FRACTURAS VERTEBRALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA.

A Mamá y Papá: Por inculcarme desde pequeño el interés por la ciencia y el amor por la vida.

A Sofía: Por ser la mejor hermana que un hombre pudiera tener.

A Bol: Porque somos la misma alma y compartimos el mismo corazón.

ÍNDICE

RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	9
MARCO TEÓRICO	9
ANTECEDENTES	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
JUSTIFICACIÓN.....	17
OBJETIVOS.....	17
HIPÓTESIS	18
MATERIALES Y MÉTODOS.....	18
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	21
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	21
RESULTADOS.....	25
CONCLUSIÓN	27
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	28
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	28
BIBLIOGRAFÍA	29

RESUMEN

Título: Incidencia de fracturas vertebrales en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.

Objetivos: Conocer la incidencia de fracturas vertebrales antes y durante el primer año de tratamiento en niños de 3 a 18 años de edad con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), a través de morfometría vertebral usando densitometría dual de rayos X (DXA).

Introducción: Las leucemias agudas corresponden al cáncer más común en la edad pediátrica, hasta 30% de las neoplasias documentadas en niños, de las cuales la LLA corresponde a un 75 a 80% de todas las leucemias agudas, como parte de los tumores malignos en los órganos hematopoyéticos representan 59% de los cánceres en México. Con una supervivencia 5 años basada en los protocolos actuales es de hasta del 82%. En estos niños se ha observado una alta incidencia (17%) de fracturas relacionadas al tratamiento de la LLA que a largo plazo puede generar discapacidad y mal pronóstico funcional. Es de fundamental importancia la generación de datos específicos de nuestra población que posee características diferentes en la alimentación y estilos de vida que las poblaciones caucásicas donde se han descrito estos hallazgos. A partir de estos estudios podemos conocer el impacto de este problema en nuestra institución y definir a futuro el costo en el sistema de salud desde el enfoque institucional; y desde el individual conocer el impacto en la calidad de vida que pueden tener los pacientes que presenten estas complicaciones por el tratamiento al que son sometidos.

Material y métodos: Se incluyeron todos los niños que cumplieron con los criterios de diagnóstico de LLA, quienes iniciaron tratamiento en el HIMFG y que accedieron a participar en el estudio dando su consentimiento y asentimiento informado, realizándose la primera morfometría y evaluación de su densidad

mineral ósea (DMO) por medio de la densitometría dual de rayos X previa a su primera dosis de quimioterapia. Este mismo estudio se realizará a los 6 y 12 meses de seguimiento.

Se recabaron de su expediente los datos demográficos, factores de riesgo para DMO baja, estilos de vida, nutrición y esquema de quimioterapia. Esta historia clínica adicional se realizó ex profeso para este estudio.

Diseño de Estudio: Cohorte Hospitalaria Incipiente Prospectiva.

Población: Niños y adolescentes de 3 a 18 años de edad, con diagnóstico reciente de Leucemia Linfoblástica Aguda que reciben su tratamiento en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Lugar: Hospital Infantil de México Federico Gómez, servicio de Hemato-Oncología y Unidad de Epidemiología Clínica.

Plan de análisis: El análisis estadístico se realizó en SPSS para sistema operativo Windows versión 15.0. Se realizó un análisis descriptivo de los hallazgos de la densitometría y factores de riesgo para fracturas vertebrales en pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, posteriormente, al finalizar el periodo de seguimiento, se clasificará a los participantes según la presencia o ausencia de fracturas vertebrales así como el tiempo al desarrollo, expresado en meses posteriores al tratamiento. Se determinaran los casos incidentes que durante el año presentaron fracturas vertebrales.

Se realizó estadística descriptiva para analizar la similitud entre grupos utilizando medidas de tendencia central como media o mediana y medidas de dispersión, de acuerdo a la distribución de los datos, se realizarán pruebas de normalidad con métodos como Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk.

Se realizarán curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los pacientes y la presencia de fracturas durante la fase de seguimiento, así como un análisis de riesgos proporcionales de Cox, con la finalidad de determinar cuáles son los factores pronósticos más influyentes en relación al tiempo para presentar fracturas vertebrales.

INTRODUCCIÓN

El cáncer constituye un problema de salud pública en México y el mundo, representa la segunda causa de mortalidad infantil en niños mayores de 4 años y su incidencia ha aumentado con la evolución de los métodos diagnósticos actuales y la mayor sospecha diagnóstica por parte del primer nivel de atención.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el tipo de cáncer más frecuente en la edad pediátrica, con una incidencia del 87% y con una supervivencia hasta del 82% si se realiza un tratamiento oportuno (1). Con el incremento en la supervivencia de este padecimiento, también se ha incrementado el número de adultos que padecieron la enfermedad y presentan complicaciones secundarias a su tratamiento, con una prevalencia del 73.4% a los 30 años posteriores al diagnóstico (2).

Las tasas de supervivencia de esta neoplasia han mejorado significativamente y actualmente es una de las enfermedades malignas en la infancia con mayores tasas de curación cuando se detecta en etapas tempranas.

MARCO TEÓRICO

HISTORIA

Las leucemias (del griego λευκός /leukós/ 'blanco', y αίμα /haima/ 'sangre') constituyen un grupo de enfermedades malignas de la médula ósea que provocan un aumento descontrolado del número leucocitos en la misma

La primera descripción de casos de leucemia fue presentada por Velpeau en 1827. Once años después, Donné describió a un paciente con exceso de células blancas y, en 1845, un paciente con crecimiento del bazo que murió con material purulento en la sangre fue informado por J.H. Bennett. El término de leucemia fue

acuñado por Virchow en 1856. Posteriormente, avances en el entendimiento de la leucemia ocurrieron rápidamente por científicos como Ehrlich que desarrolló técnicas para teñir células; Neumann, que describió que las células de la sangre se originan de la médula ósea y Bowel y Hungerford, quienes describieron el cromosoma Filadelfia en pacientes con leucemia mieloide crónica. En 1947, el patólogo Sidney Farber adquirió antagonistas del ácido fólico, provenientes del bioquímico Subbarow, y los administró a niños con leucemia linfoblástica aguda, observando remisión temporal de la enfermedad, siendo desde entonces considerado como el padre de la Oncología Pediátrica.

Epidemiología:

Cada año aparecen en los países occidentales entre 60 y 100 nuevos casos de leucemia por cada millón de habitantes. La leucemia es el cáncer más común en los niños y adolescentes representando aproximadamente la tercera parte de todos los casos de cáncer en niños menores de 15 años y la cuarta parte de los casos de cáncer que ocurren antes de los 20 años. Cerca del 81.5 % son diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda, y del 18.5 % restante muchos serán diagnosticados con leucemia mieloide aguda. Las leucemias crónicas son muy raras en los niños. La leucemia linfoblástica aguda es más común en la infancia, y alcanza su mayor incidencia entre las edades de 2 a 3 años (> 80 por millón por año), con tasas que disminuyen a 20 por millón entre niños de 8 a 10 años de edad. La incidencia de LLA en pacientes de 2 a 3 años de edad es aproximadamente 4 veces mayor que entre niños menores de 2 años y casi 10 veces mayor que entre los de 19 años de edad.

Diagnóstico y tratamiento:

Dentro del abordaje del paciente pediátrico con sospecha de LLA se integran inicialmente uno o más de los siguientes 4 síndromes:

INCIDENCIA DE FRACTURAS VERTEBRALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.

- Síndrome hemorrágico: Manifestándose como petequias, epistaxis, equimosis, hematomas, gingivorragia, hemartrosis, etc.
- Síndrome anémico: Palidez, disnea de esfuerzo, taquicardia, soplo cardíaco, soplo ocular, etc.
- Síndrome infiltrativo: Linfadenopatías, adenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia, dolor óseo, etc.
- Síndrome febril: Fiebre persistente, sin foco infeccioso evidente ni aparente.

Posteriormente se realizan auxiliares de laboratorio y gabinete encaminados a apoyar la sospecha diagnóstica así como aportar datos adicionales (como factores de riesgo o complicaciones subyacentes). Dichos auxiliares incluyen los siguientes:

- Biometría Hemática: Cuya principales alteraciones compatibles con LLA son las citopenias (anemia, trombocitopenia, neutropenia y sus combinaciones), leucocitosis y presencia de linfoblastos en sangre periférica. Pudiendo presentar una o varias de las alteraciones mencionadas.
- Metabólicos (química sanguínea y electrolitos séricos): Para detectar alteraciones metabólicas asociadas a la presencia de la neoplasia per se.
- Radiografía de tórax: Para detectar infiltración pulmonar o datos de leucostasis pulmonar.
- Radiografías de extremidades: En casos con dolor óseo para la detección de alteraciones en la cortical ósea.

Finalmente el diagnóstico definitivo se basa en un aspirado de médula ósea que se somete a tres niveles de diagnóstico por laboratorio:

- Morfológico: Mediante microscopía convencional determinando el porcentaje de linfoblastos presentes en un frotis de médula ósea, correspondiendo el diagnóstico a un valor por encima de 5%. Permite de manera limitada diferenciar entre LLA y Leucemia Mieloide Aguda (LMA)
- Inmunofenotípico: Se realiza mediante citometría de flujo en la cual se detectan antígenos de superficie específicos que permiten determinar la estirpe celular a la que corresponde la clona de la leucemia diagnosticada (mieloide o linfoide; y esta última en estirpe B o T)
- Citogenética: Principalmente mediante la realización de un panel de translocaciones que detecta mutaciones específicas predisponentes a leucemia o asociadas a pronóstico de recaída y/o sobrevida.

Por su parte el tratamiento se basa en la administración de quimioterapia combinada que se administra en esquemas que comprenden distintas fases con objetivos complementarios con el fin de erradicar por completo la enfermedad al final del mismo.

El tratamiento de primera línea consta de las siguientes fases:

VENTANA ESTEROIDEA

- ♦ Prednisona 40 mg/m²/SC o Dexametasona 6 mg/m²/SC por 7 días

INDUCCIÓN A LA REMISIÓN

- ♦ Vincristina 2 mg/m²/SC semanal por 4 semanas

- ♦ Dexametasona 6 mg/m²/SC por 28 días
- ♦ Daunorrubicina 25 mg/m²/SC día 1 y 8
- ♦ L-Asparaginasa 10 000 UI IM por 9 dosis

INTENSIFICACIÓN

- ♦ Etopósido 300 mg/m²/SC/dosis días 22, 25 y 29
- ♦ Ara-C 300 mg/m²/SC/dosis días 22, 25 y 29
- ♦ Terapia intratecal días 1,8,22

CONSOLIDACIÓN

- ♦ Metotrexate 2.5 o 5 g/m²/SC por tres dosis semanales

MANTENIMIENTO (120 SEMANAS DE QUIMIOTERAPIA COMBINADA)

Que incluye de manera alternada la administración de diversos quimioterapéuticos entre los que se incluyen: Etopósido 300 mg/m²/dosis, Ciclofosfamida 300mg/m²/dosis, Metotrexate 50 mg/m²/dosis, Metotrexate 2.5 g/m²/dosis, 6 mercaptopurina 75 mg/m²/dosis, Ara-C 300 mg/m²/dosis, L-Asparaginasa 10 000 UI/m²/dosis, Vincristina 1.5 mg/m²/dosis, Dexametasona 6 mg/m²/día, Ara-C 600 mg/m²/dosis y administración de quimioterapias intratecales (metotrexate, Ara-C y Dexametasona) en semanas específicas.

ANTECEDENTES

El tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda tiene como objetivo: remitir la sintomatología, preservar la vida, impedir la recaída y erradicar la enfermedad, por esta razón el manejo debe individualizarse utilizando las modalidades terapéuticas disponibles que incluyen: tratamiento de primera línea, tratamiento de las recaídas, administración de radioterapia en casos con indicaciones específicas y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

La disminución de la masa ósea y la presencia de fracturas vertebrales son dos de las consecuencias que se encuentran con frecuencia y que están relacionadas con el tratamiento del padecimiento, adicionalmente se ha descrito una participación de la célula leucémica en debilitación del estroma y matriz extracelular de la vértebra comprometiendo la integridad de la misma incluso antes de que se inicie el tratamiento con quimioterapia. Todas estas condiciones persisten hasta la edad adulta, incrementando el riesgo de osteoporosis y fracturas por fragilidad. Los niveles bajos en la densidad mineral ósea al momento del diagnóstico y durante el tratamiento de LLA aumentan el riesgo hasta en un 17.8% para desarrollar una fractura (3).

En los protocolos de tratamiento de la LLA en niños se encuentra el uso de corticoesteroides y metotrexate, ambos con efecto en el metabolismo óseo y causando predisposición a masa ósea baja (osteopenia), fracturas y en altas dosis a disminución de la densidad mineral ósea (DMO) (4, 5). Los glucocorticoides disminuyen la formación de hueso, la absorción de calcio a nivel intestinal e incrementan la excreción renal de calcio. El metotrexate inhibe la formación de hueso, y disminuye el proceso de curación de fracturas (6). Alos et al, realizaron un estudio en 155 niños con LLA encontrando una incidencia de fracturas vertebrales en el 16% a los 12 meses de iniciado de tratamiento (7).

Las guías de manejo para pacientes recibiendo quimioterapia por tratamiento para LLA incluyen la ingesta de Calcio, ingesta de vitamina D y ejercicio, así como realización de una prueba de densitometría para medir la DMO dos años después de haber iniciado el tratamiento (8). Algunos estudios donde se evalúa el uso de alendronato en este tipo de pacientes han mostrado un incremento DMO en periodos que van de 6 a 24 meses (9).

La detección temprana de alteraciones de la mineralización ósea es útil para evitar la desmineralización y las fracturas vertebrales antes de que sucedan e indicar un manejo adecuado al momento del diagnóstico, brindando así un mejor pronóstico funcional para los pacientes sobrevivientes de cáncer.

INCIDENCIA DE FRACTURAS VERTEBRALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.

Existe poca información en la literatura internacional de diferentes poblaciones o grupos étnicos que se relacionen con la incidencia y manejo de estas complicaciones secundarias al tratamiento y como evitarlas. En nuestro medio no hay hasta el momento información acerca la DMO o fracturas vertebrales en niños con LLA, por lo cual este protocolo estará enfocado a la medición de la DMO y la búsqueda de la incidencia de fracturas vertebrales en niños con LLA que acuden al Servicio de Oncología del Hospital Infantil Federico Gómez.

TIPOS DE FRACTURA

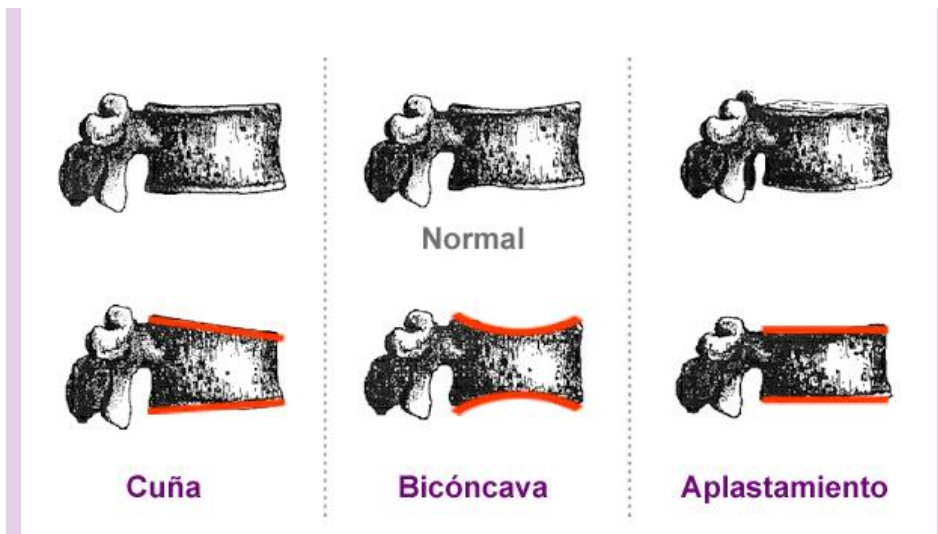
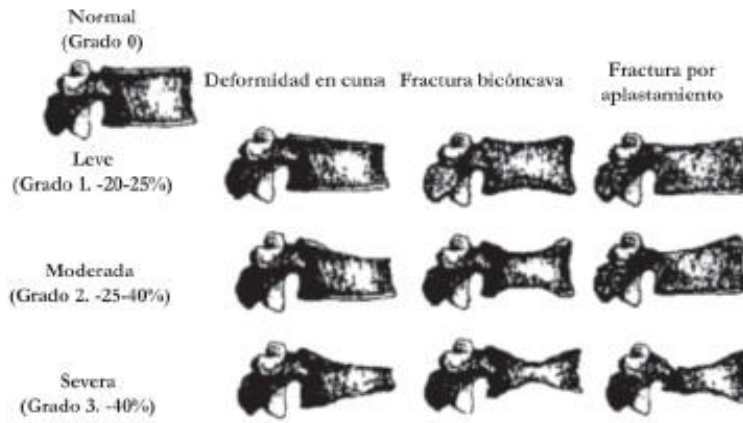


Figura 1. Método semicuantitativo para clasificar las fracturas o deformidades vertebrales.



Adaptado de Genant HK y cols.⁴⁶.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Siendo la LLA es el cáncer más común en la edad pediátrica y dado que en estos niños se ha observado una alta incidencia en la literatura internacional (de hasta el 17%) de fracturas vertebrales relacionadas a la enfermedad y/o al tratamiento de la LLA que a largo plazo puede generar compromiso funcional en etapas posteriores de la vida; es de fundamental importancia la generación de datos específicos de nuestra población, ya que esta posee características diferentes en la alimentación y estilos de vida que las poblaciones caucásicas donde se han descrito estos hallazgos. A partir de estos estudios podremos conocer el impacto de este problema en nuestra institución y definir a futuro el costo en el sistema de salud desde el enfoque institucional y desde el individual conocer el impacto en la calidad de vida que pueden tener los pacientes que presenten estas complicaciones por el tratamiento de los pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Principal:

¿Cuál es la incidencia de fracturas vertebrales antes y durante el primer año de tratamiento con quimioterapia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

Secundaria:

¿Cuál es la magnitud de cambio en la DMO durante el primer año de tratamiento con quimioterapia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda?

JUSTIFICACIÓN

Se propuso un estudio prospectivo de incidencia de fracturas vertebrales basado en la morfometría vertebral a través de densitometría dual de rayos X al momento del diagnóstico de LLA en niños, antes de que su tratamiento inicie, y seguirlos con la morfometría y su DMO a los 6 y 12 meses, evaluando los cambios en la densidad mineral ósea y determinar la incidencia de fracturas vertebrales. Esta información nos será de utilidad ya que podremos conocer las diferencias en la DMO de los niños que presenten las fracturas en comparación con los que no las presentan y en un futuro establecer en base a estos parámetros la intervención oportuna en estos niños para evitar la fractura vertebral.

OBJETIVOS

General:

- Conocer la incidencia de fracturas vertebrales en niños de 3 a 18 años de edad con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en el HIMFG, a

través de morfometría vertebral usando densitometría dual de rayos X (DXA).

Específicos:

- Conocer la magnitud del impacto en la DMO antes y durante el primer año de tratamiento en niños de 5 a 18 años de edad con diagnóstico de LLA en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Determinar los patrones de desmineralización ósea y realizar una comparativa de estudios al momento del diagnóstico y posteriormente a los 6 y 12 meses.
- Comparar de resultados de prevalencia de fracturas vertebrales y DMO de los niños mexicanos con otras poblaciones que tengan estos datos disponibles.

HIPÓTESIS

No se conoce la incidencia de fracturas vertebrales en niños mexicanos con LLA, pero tomando los datos publicados por Alos (7) proponemos que al menos encontraremos esta misma prevalencia del 17% cifra con la cual basaremos nuestro tamaño de muestra.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de Estudio: Cohorte Hospitalaria Incipiente Prospectiva

Población: Niños y adolescentes de 3 a 18 años de edad, con diagnóstico reciente de Leucemia Linfoblástica Aguda que recibirán su tratamiento en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de inclusión: Pacientes de recién diagnóstico de LLA que cumplan criterios diagnósticos de la enfermedad y que tengan de 3 a 18 años de edad. Que acepten participar en el estudio y que cuenten con carta de consentimiento informado y asentamiento firmado.

Criterios de exclusión: Uso previo de esteroides o quimioterapéuticos. Pacientes que al momento del diagnóstico se documente infiltración a sistema nervioso central. Pacientes que presenten recaída de LLA.

Criterios de eliminación: Pacientes que abandonen manejo.

Se consideró el tiempo cero para cada paciente el momento del diagnóstico de LLA en niños y niñas de 3 a 18 años de edad que sean atendidos en el servicio de oncología del Hospital Infantil Federico Gómez. Todos los niños que cumplan con los criterios de inclusión y de diagnóstico de LLA, que vayan a ser tratados en el HIMFG y que accedan a participar en el estudio deberán dar consentimiento y asentamiento informado y se les invitara a la realización de la primera morfometría y evaluación de su DMO por medios de la densitometría dual de rayos X previa a su primera dosis de esteroide y de quimioterapia. Este mismo estudio se realizara a los 6 y 12 meses de seguimiento.

Se recabaran de su expediente los datos demográficos, niveles de calcio, magnesio y fósforo en sangre, así como factores de riesgo para DMO baja, estilos de vida, nutrición y esquema de quimioterapia. Esta historia clínica adicional se realizara ex profeso para este estudio.

Una vez que el paciente acceda a formar parte del estudio, se le explicará el proceso de estudio así como también al familiar; se les brindará un consentimiento informado al familiar y hoja de asentamiento al paciente los cuales tienen que firmar previo a la realización del estudio.

Una vez que se cuenten con ambos documentos firmados, se procederá a llevar al paciente a la sala en donde se encuentra el densitómetro, será llevado por el médico realizando el protocolo o por personal de enfermería capacitado.

Con el paciente en el densitómetro se inicia el estudio el cual llevara aproximadamente entre 30 y 45 minutos en donde el paciente permanecerá acostado durante el estudio. ANEXO III.

ABSORCIOMETRÍA DUAL DE RAYOS-X (DXA)

Se utilizará un densitómetro (iDXA GE Corporation, EE.UU.), con un software pediátrico y modo rápido de escaneo. El equipo estimará el contenido de masa ósea, que se expresará en gramos totales así como por extremidades. Requiere que el niño utilice ropa liviana y se coloque en posición supina.

La dosis de radiación del DXA es extremadamente baja, estimada entre 5 y 10 μ Sv. Lo cual es equivalente a la exposición de la radiación natural durante un día. El escaneo general toma entre 5 y 10 minutos y no requiere sedación (4).

INFRAESTRUCTURA:

El centro de Investigación Clínica cuenta con un iDXA GE® con Software pediátrico.

PERIODO DE REALIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación se llevó a cabo en el período enero a junio 2016.

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD

En este estudio únicamente se realizará una densitometría ósea al diagnóstico (aunque en etapas posteriores del protocolo se planea recabar resultados en 6 y 12 meses posteriores al inicio del tratamiento). Previo a dichos estudios, se realizará consentimiento informado que incluye explicación verbal del estudio, lectura de consentimiento y autorización del familiar con nombre y firma.

En el proyecto se utilizarán *fuentes de radiación ionizante*; se realizará densitometría para determinar la composición corporal de los pacientes.

De acuerdo a la NOM-229-SSA1-2002 la densitometría ósea no requiere licencia. Se utilizará el Equipo iDXA lunar GE con un filtro de Cerio que resulta en energía de 45 y 80keV con el objetivo de determinar la composición corporal del paciente.

Una DXA de cuerpo entero emite una dosis de radiación menor a 6 μ Sv.

El equipo iDXA lunar GE se encontrará en el Centro Pediátrico de Investigación Clínica Aplicada. La protección de la habitación no es necesaria, el densitómetro está internamente protegido.

Una vez realizado el estudio se dará cita al paciente para volver a acudir a la realización de densitometría ósea en 6 meses y posteriormente en 12 meses. Se le brindará información al paciente y al familiar acerca de sus resultados en la densitometría y se les hará saber en caso de presentar fracturas vertebrales.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizará en SPSS para Windows versión 15.0.

Al finalizar el periodo de reclutamiento, se clasificó a los participantes según la presencia o ausencia de fracturas vertebrales así como el tiempo al desarrollo, expresado en meses posteriores al trasplante. Se determinaran los casos incidentes que durante el año presentaron fracturas vertebrales.

Se realizó estadística descriptiva para analizar la similitud entre grupos utilizando medidas de tendencia central como media o mediana y medidas de dispersión, de acuerdo a la distribución de los datos, se realizaran pruebas de normalidad con métodos como Kolmogorov Smirnov o Shapiro Wilk.

Se realizan en etapas posteriores del estudio curvas de sobrevida de Kaplan Meier para los pacientes y la presencia de fracturas.

Se realizó un análisis de riesgos proporcionales de Cox, con la finalidad de determinar cuáles son los factores pronósticos más influyentes en relación al tiempo para presentar fracturas vertebrales.

VALORACIÓN DE LA MORFOMETRÍA

Se realizó el método semicuantitativo de Genant para la valoración de morfología vertebral el cual se basa en grados de severidad que van del 0 al 3. El 0 = normal, 1 = leve, 2 = moderado y 3 = grave. La manera en la cual la morfología vertebral es calificada depende de la reducción de la altura del cuerpo vertebral en relación con sus diferentes partes, siendo que cuando existe una disminución entre la parte anterior y la parte posterior de un cuerpo vertebral se le llama fractura en cuña, cuando hay disminución de la porción medial del cuerpo vertebral con su parte posterior se le llama fractura bicóncava y cuando hay disminución de la porción posterior de la vértebra con una vértebra adyacente se le llama fractura de aplastamiento. La calificación corresponde el grado de reducción de la altura del cuerpo vertebral siendo: grado 0 = <20%, grado 1 = 20 a 25%, grado 2 = 25 a 40% y grado 3 = >40%. Se evaluarán los cuerpos vertebrales de T4 a L4. El grado 0 se considerará normal y los grados mayores serán considerados como fractura.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

<u>Variables</u>	<u>Tipo de variable</u>	<u>Definición conceptual</u>	<u>Definición operacional</u>	<u>Escala de medición</u>	<u>Indicador</u>
Dependientes:					
Fracturas vertebrales	Cualitativa	Presencia de fractura.	DXA	Nominal.	SI o NO
Independientes:					
Sexo	Cualitativa	Sexo.		Nominal	Masculino o Femenino.

INCIDENCIA DE FRACTURAS VERTEBRALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA.

Edad	Cuantitativa	Desde los 5 años hasta momento del estudio.	De acuerdo a la edad al momento del estudio.	Intervalo	Años y meses
Tipo de LLA	Cualitativa	De acuerdo a criterios de riesgo habitual o alto riesgo.	De acuerdo al diagnóstico que refiere en expediente.	Nominal	1.LLA de riesgo habitual 2.LLA de alto riesgo.

<u>Variables</u>	<u>Tipo de variable</u>	<u>Definición conceptual</u>	<u>Definición operacional</u>	<u>Escala de medición</u>	<u>Indicador</u>
Desnutrición	Cualitativa	Presencia o no de desnutrición	En expediente	Nominal	SI o NO
Peso	Cuantitativa	Peso en kilogramos	En expediente	Intervalo	Kilogramos
Talla	Cualitativa	Talla en centímetros	En expediente	Intervalo	Centímetros
Grado de desnutrición	Cualitativa	Grados de desnutrición	En expediente	Ordinal	Leve, moderada o severa
Esquema de tratamiento	Cualitativa	Dependiendo del esquema de tratamiento que se le realice en el HIM	En expediente	Nominal	Esquema 1 (LLA riesgo habitual) y esquema 2 (LLA alto riesgo).
Niveles de Calcio	Cualitativa	Según los niveles de calcio al	En expediente	Nominal	1. Niveles de Calcio

		momento de la realización de la densitometría.			normal 2. Niveles de Calcio bajo.
Niveles de Magnesio	Cualitativa	Según los niveles de magnesio al momento de la realización de la densitometría.	En expediente	Nominal	1. Niveles de Magnesio normal 2. Niveles de Magnesio bajo.
Niveles de Fosforo	Cualitativa	Según los niveles de Fosforo al momento de la realización de la densitometría.	En expediente	Nominal	1. Niveles de Fosforo normal 2. Niveles de Fosforo bajo.

RESULTADOS

Se analizaron las variables descritas de

Tabla 1. Características generales de la población

	Media	DE	Mínimo	Máximo
Edad	8.62	4.27	4.0	15.0
Hombres	n = 4	50%		
Estatura (cm)	115.6	5.11	0.95	163.0
Peso (kg)	31.46	20.68	13.3	72.4
IMC	17.44	48.20	14.0	27.2
Percentil IMC	40.63	35.80	4.0	97.0

Tabla 2. Valores bioquímicos al momento del estudio

	Media	Desv. tip.	Mínimo	Máximo
Ca	9	0.34	8.3	9.4
P	5	0.89	3.3	6.1
Mg	2	0.39	1.5	2.6
Proteínas_totales	6	0.70	5.7	7.6
Albumina	3	0.33	2.9	4
Creatinina	0.429	0.16	0.3	0.6
Glucosa	94	21	72	138
HB	10	13	8.2	11.8
Hematocrito	29	38	23.7	34.5
VCM	89	27	84.8	93.6

Tabla 3. Valores de Densidad mineral ósea (DMO) de cuerpo completo y columna lumbar.

	Media	DE	Mínimo	Máximo
DMO_cabeza	1.382	0.256	1.018	1.743
DMO_brazos	0.48262	0.107	0.329	0.649
DMO_piernas	0.78138	0.206	0.505	1.115
DMO_Tronco	0.62512	0.150	0.451	0.89
DMO_costillas	0.62238	0.153	0.458	0.896
DMO_columna	0.6585	0.148	0.49	0.922
DMO_pelvis	0.60537	0.151	0.406	0.862
DMO_cuerpo_completo	0.65425	0.160	0.449	0.926
Z_DMO_cuerpo_completo	-0.61	0.72	-1.7	0.3
DMO_L1	0.65175	0.137	0.468	0.837
DM_L2	0.678	0.180	0.484	1
DMO_L3	0.71	0.162	0.516	0.948
DMO_L4	0.68987	0.162	0.49	0.956
DMO_COLUMNA	0.68325	0.158	0.502	0.898
Z_DMO_L1-L4	-0.8	0.851	-1.8	0.4

DISCUSIÓN

Al tratarse la Leucemia Linfoblástica Aguda de una neoplasia originada en la médula ósea, específicamente en los nichos hematopoyéticos de la misma, se ha descrito involucro del estroma de los huesos con capacidad hematopoyética, en particular las vértebras, con la consecuente disminución en la densidad mineral ósea y aumento de la frecuencia de fracturas en etapas tempranas de la vida en relación a pacientes sin esta enfermedad. Sin embargo se ha documentado en la literatura que la desmineralización ósea y la frecuencia de fracturas pueden aumentar como consecuencia de la administración de fármacos antineoplásicos, específicamente el metotrexate y los esteroides.

A pesar de las variaciones étnicas con respecto a la población caucásica, los niños mexicanos estudiados no mostraron un aumento de la desmineralización ósea con respecto a sus contrapartes norteamericanas y europeas, así mismo la morfología de las vértebras de los niños mexicanos es similar a la descrita por otros autores en otros países.

CONCLUSIÓN

1. Los resultados mencionados describen que en la población estudiada no existe evidencia alguna de fractura vertebral ni disminución de la densidad mineral ósea antes de iniciar el tratamiento con quimioterapia.
2. A pesar de los hallazgos encontrados, el tamaño de la muestra no es suficientemente significativo para asegurar que no existe participación de la enfermedad en la génesis de fracturas vertebrales o disminución de la densidad mineral ósea en niños mexicanos con leucemia linfoblástica aguda.
3. La morfometría vertebral de la población estudiada en base a grupos de edad es similar a la reportada en otros centros internacionales.
4. Se requiere de un mayor número de pacientes y un período mayor de tiempo para describir las consecuencias mediatas de la quimioterapia en la morfometría vertebral y la densidad mineral ósea con el fin de establecer un

punto de corte predictivo para el desarrollo de fracturas vertebrales en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Las limitaciones del estudio son la edad ya que tienen que ser paciente mayores de 3 años debido a que permiten y cooperan durante la realización del estudio. Otra limitante es que tienen que ser pacientes de reciente diagnóstico que no hayan iniciado aún esteroides o quimioterapéuticos.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Abril-Mayo 2015	Enero-Junio 2016	Junio-Julio 2016	Julio 2016
Revisión bibliográfica.				
Realización del protocolo.				
Revisión de expedientes.				
Análisis de resultados.				
Conclusiones y redacción del reporte final.				
Entrega de tesis.				

BIBLIOGRAFÍA

1. Ellison LF, Pogany L, Mery LS. Childhood and adolescent cancer survival: a period analysis of data from the Canadian Cancer Registry. *Eur J Cancer*. 2007;43(13):1967-75. Epub 2007/07/10.
2. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *The New England journal of medicine*. 2006;355(15):1572-82. Epub 2006/10/13.
3. te Winkel ML, Pieters R, Hop WC, Roos JC, Bokkerink JP, Leeuw JA, et al. Bone mineral density at diagnosis determines fracture rate in children with acute lymphoblastic leukemia treated according to the DCOG-ALL9 protocol. *Bone*. 2014;59:223-8. Epub 2013/11/30.
4. Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *The New England journal of medicine*. 1983;309(5):265-8. Epub 1983/08/04.
5. Halton JM, Atkinson SA, Fraher L, Webber C, Gill GJ, Dawson S, et al. Altered mineral metabolism and bone mass in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1996;11(11):1774-83. Epub 1996/11/01.
6. Davies JH, Evans BA, Jenney ME, Gregory JW. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Clinical endocrinology*. 2005;63(1):1-9. Epub 2005/06/21.
7. Alos N, Grant RM, Ramsay T, Halton J, Cummings EA, Miettunen PM, et al. High incidence of vertebral fractures in children with acute lymphoblastic leukemia 12 months after the initiation of therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(22):2760-7. Epub 2012/06/27.
8. Blatt J ML. <http://www.childrensoncologygroup.org/index.php/bonehealth>. [cited 2015 March].

9. Wiernikowski JT, Barr RD, Webber C, Guo CY, Wright M, Atkinson SA. Alendronate for steroid-induced osteopenia in children with acute lymphoblastic leukaemia or non-Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2005;11(2):51-6. Epub 2006/02/08.

ANEXO I.
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

CARTA DE **CONSENTIMIENTO INFORMADO** PARA PARTICIPAR EN EL PROTOCOLO DE ESTUDIO:

Nombre del Proyecto: Incidencia de fracturas vertebrales en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.

INTRODUCCION: La siguiente información describe el protocolo al cual se le está invitando para participar de forma activa. El investigador deberá responder cualquier duda que surja a partir de la lectura de ésta.

PROPOSITO DEL ESTUDIO: La presente investigación pretende aportar información acerca de la incidencia de desmineralización ósea y de fracturas vertebrales en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda al momento del diagnóstico, a los 6 y 12 meses de tratamiento.

PROCEDIMIENTO: Pacientes mayores a 5 años se ingresarán a la sala de densitometría ósea, en donde se colocará al paciente acostado, se le realizará el estudio con una duración aproximada de 30 a 45 minutos. El reporte del resultado se le informará verbalmente al paciente, se anexará reporte a expediente y se recopilará información para el estudio.

BENEFICIOS PARA PARTICIPANTES: Los resultados proporcionarán información relevante acerca del estado de sus huesos vertebrales previo al uso de esteroides y Metotrexate, así como a los 6 meses de tratamiento, con esto se pretende determinar la incidencia de desmineralización ósea y fracturas vertebrales en nuestra población.

CONFIDENCIALIDAD. La información obtenida durante el desarrollo de este estudio es absolutamente confidencial y no puede ser utilizada con otro fin. Usted será informado acerca de cualquier hallazgo de importancia para su salud durante el desarrollo de este estudio.

PARTICIPACION VOLUNTARIA: Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que lo desee. Además sé que puedo pedir información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio. Comprendo que acepto someterme al procedimiento indicado. Debo informar a la brevedad a los investigadores de cualquier cambio importante que ocurra en mi salud, incluyendo el consumo de medicamentos, suspensión o inicio de algún hábito (p. ej. tabaquismo, alcoholismo) o cambio de domicilio. Los costos del estudio los cubrirán los fondos de la unidad de investigación.

He comprendido el contenido de esta carta de consentimiento informado, mis dudas han sido resueltas y voluntariamente acepto participar en este estudio.

FIRMA DEL INVESTIGADOR Y FECHA.

NOMBRE, FIRMA DEL PACIENTE Y FECHA

FIRMA DE TESTIGO Y FECHA

FIRMA DE TESTIGO Y FECHA

ANEXO II.

CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo: Incidencia de fracturas vertebrales en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.

Investigador principal: Dr. Pablo Gallo Steta, Dr. Enrique López y Dra. Patricia Clark Peralta.

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Nombre del paciente:

Se te está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participas o no, debes entender cada una de las siguientes cosas. Este proceso se llama asentimiento informado, siéntete con toda la libertad de preguntar cualquier duda al respecto. Una vez que hayas comprendido el estudio y si deseas participar, entonces se te pedirá que firmes este consentimiento, de la cual se te entregará una copia.

El estudio en el que participarás tiene como objetivo, encontrar nueva información para ayudarte a ti y a otros niños, y determinar el estado de salud de tu columna y si presentas o no una fractura.

Tu participación tiene como finalidad:

1. Hacerte una evaluación detallada sobre tu salud, mediante la valoración por un médico pediatra.
2. Analizar el estado de salud de tu columna y si presentas alguna fractura por medio de densitometría ósea.

En caso de participar en el estudio, te haremos a ti y a tus familiares, algunas preguntas sobre tu historia médica. Se te realizará un estudio llamado densitometría ósea, un estudio que nos dará información acerca de la salud de tu columna y información acerca de si tienes o no fracturas.

Además realizaremos diferentes estudios para conocer la cantidad de agua, grasa, músculo y hueso que tiene tu cuerpo. A continuación se describen brevemente:

iDXA. Este estudio tiene la finalidad de saber cómo está el hueso en tu cuerpo. Consiste en acostarte sobre una "mesa" y tomarte algo parecido a una radiografía o simula el paso de una fotocopidora, no causa ningún dolor o molestia, sólo debes permanecer sin moverte mientras se realiza la prueba. Esta prueba se realizará una vez.

Tu participación es totalmente voluntaria, la decisión la toman tú y tus familiares, si deciden no hacerlo, continuarás tu relación con el Hospital Infantil de México Federico Gómez, sin ninguna diferencia con respecto a tu atención actual.

Tus datos personales (nombre, edad, dirección, teléfono, resultados de laboratorio), serán utilizados únicamente para el estudio, y no se utilizarán para ningún otro propósito a menos que por una situación de emergencia lo requirieras.

Si tienes preguntas o quieres hablar con alguien sobre este estudio de investigación, puedes comunicarse de 8:00 a 15:00 hrs, de lunes a viernes con la Dra. Patricia Clark o Dra. Desirée

INCIDENCIA DE FRACTURAS VERTEBRALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA.

López González a los teléfonos 52289917, ext. 2525 o acudir a la Unidad de Epidemiología Clínica en calle Dr. Márquez No.162, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C. P. 06726, México, D. F.

En caso de presentarse una emergencia derivada del estudio, puedes dirigirte a tu clínica de adscripción y/o marcar al teléfono 55 54 16 95 02 del Dr. Pablo Gallo, en cualquier momento del día y en cualquier día de la semana.

- Tu familia no tendrá que hacer gasto alguno de los estudios especiales.
- No recibirás pago por tu participación
- En el transcurso del estudio podrás solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- Si consideras que no hay dudas ni preguntas acerca de tu participación, puedes, si así lo deseas, firmar esta carta donde nos das permiso de incluirte en el estudio.

Yo, _____

he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación.

Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

FIRMA DEL INVESTIGADOR Y FECHA.

NOMBRE, FIRMA DEL PACIENTE Y FECHA

FIRMA DE TESTIGO Y FECHA

FIRMA DE TESTIGO Y FECHA

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

ANEXO III.

iDXA



INCIDENCIA DE FRACTURAS VERTEBRALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA.