



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**COMPLICACIONES RELACIONADAS A QUIMIOTERAPIA EN SOBREVIVIENTES
DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**

TESIS
PARA OBTENER DIPLOMA DE LA SUBESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA
PEDIÁTRICA

PRESENTA:
DRA. ANNA KAREN FÉLIX FÉLIX

DIRECTOR DE TESIS Y PROFESOR TITULAR DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA:
DR. GILBERTO COVARRUBIAS ESPINOZA

ASESOR DE TESIS:
DR. ADRIÁN MORALES PERALTA

HERMOSILLO, SONORA; ENERO 2019.



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 E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**COMPLICACIONES RELACIONADAS A QUIMIOTERAPIA EN SOBREVIVIENTES
DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**

TESIS
PARA OBTENER DIPLOMA DE LA SUBESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA
PEDIÁTRICA

PRESENTA:
DRA. ANNA KAREN FÉLIX FÉLIX

DR. JOSÉ JESÚS CONTRERAS SOTO
DIRECTOR GENERAL HIES/HIMES.

DR. HOMERO RENDÓN GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN, CALIDAD
Y CAPACITACIÓN.

DR. GILBERTO COVARRUBIAS ESPINOZA
DIRECTOR DE TESIS Y PROFESOR
TITULAR DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA.

DR. ADRIÁN MORALES PERALTA
ASESOR DE TESIS.

HERMOSILLO, SONORA; ENERO 2019.

INDICE

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
II. JUSTIFICACIÓN	9
III. FUNDAMENTO TEÓRICO	10
- <i>Hipótesis</i>	12
- <i>Pregunta de investigación</i>	12
IV. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN	13
- <i>General</i>	13
- <i>Específicos</i>	13
V. METODOLOGÍA	14
- <i>Tipo y diseño general del estudio</i>	14
- <i>Universo de estudio, selección y tamaño de muestra, unidad de análisis y observación</i>	17
- <i>Criterios de Inclusión</i>	17
- <i>Criterios de Exclusión</i>	17
- <i>Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar</i>	17
- <i>aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos</i>	20
- <i>Recursos, Financiamiento y Factibilidad</i>	21
- <i>Plan de análisis de los resultados</i>	21
VI. RESULTADOS	22
VII. DISCUSIÓN	28
VIII. CONCLUSIONES	33
IX. PROPUESTA A FUTURO	34
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
XI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	39
XI. ANEXOS	40

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer en la infancia es la segunda causa de muerte en pediatría, y la primera causa en el grupo de 5-15 años. En 2017 en Estados Unidos Americanos se estimaron 10,270 casos en niños menores de 14 años, la leucemia representa la mayoría de los casos con el 29%, de los cuales el 76% se trata de leucemia linfoblástica aguda (LLA), con tasas de sobrevivida a 5 años de hasta 90% (1). En México se reporta una incidencia de 10.2 (9.1 - 11.2) casos por 100 mil menores de 18 años, también con predominio de LLA que representa el 48% del total de casos, con reportes de sobrevivida global a 5 años de 45.5% (2).

De acuerdo a la Sociedad Americana de Cáncer aproximadamente 1 de 530 adultos entre 20-39 años son sobrevivientes de cáncer infantil (3). Se ha establecido que los sobrevivientes tienen elevado riesgo de mortalidad y morbilidad debido a efectos adversos relacionados al tratamiento (4). Del 60% al 90% desarrollarán una o más enfermedades crónicas y del 20% al 80% presentan complicaciones graves que amenazan la vida durante la edad adulta (5).

El Estudio de supervivientes del cáncer infantil (CCSS por sus siglas en inglés) es una de las primeras cohortes de supervivientes de cáncer pediátrico, diseñado para cuantificar y comprender mejor los efectos en la salud del cáncer pediátrico y su tratamiento; incluyó pacientes menores de 21 años diagnosticados entre 1970 a 1986 con las siguientes neoplasias: leucemia, tumor del sistema nervioso central, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, neuroblastoma, sarcomas de tejidos blandos,

tumores renales y óseos. La cohorte de la cual se propusieron como hipótesis; un exceso de riesgo de mortalidad; riesgo de cáncer subsecuente relacionado con la terapia; riesgo de eventos cardiopulmonares clínicamente aparentes; pérdida de fertilidad, resultados adversos del embarazo y anomalías en la descendencia; y un mayor riesgo de eventos de salud adversos debido a comportamientos de salud. En una fase inicial reportó: 292 de los casos con falla cardíaca congestiva y se confirmó en 83%. En cuanto al pronóstico adverso en embarazo se reportaron enfermedades genéticas y congénitas en 157 (2,6%) de los hijos de supervivientes. (6)

En 2009 Oeffinger y colaboradores reportaron una cohorte de 10,397 sobrevivientes en donde al menos 62% de los casos referían cursar con un problema de salud crónico, además, al comparar con 3,034 hermanos se observó una frecuencia de tales condiciones de hasta 3 veces mayor (7).

La Sociedad Americana del Cáncer reportó mayor riesgo de mortalidad por todas las causas hasta 30 años después del diagnóstico. De acuerdo a resultados del estudio CCSS, el aumento de los riesgos de mortalidad reportado se debió principalmente a causas cardíacas (142 muertes), pulmonares (67 muertes), y otras causas médicas (200 muertes) (8).

De acuerdo a cohorte St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE) las condiciones crónicas que principalmente afectan a los sobrevivientes de cáncer infantil son alteraciones cardiovasculares, endócrinas, pulmonares, neurológicas, musculoesqueléticas y

gastrointestinales. Se ha reportado que a la edad de 45 años el 95% de los sobrevivientes tienen al menos un problema de salud crónico. En el caso de LLA los problemas de salud reportados son síndrome metabólico, neuropatía periférica, deficiencia de la hormona del crecimiento, 2das neoplasias, arritmias, osteoporosis, defectos estructurales cardiacos y desórdenes oculares (9).

El Children Oncology Group (COG) ha creado una guía basada en el seguimiento de los sobrevivientes del cáncer infantil, en la cual se establecen los lineamientos de las valoraciones a realizar de acuerdo al tratamiento recibido, con el objetivo de aumentar la calidad de vida y disminuir los costos de atención médica, brindando atención de seguimiento estandarizada durante toda la vida, facilitando la identificación temprana de los efectos tardíos, logrando proporcionar una intervención oportuna para los mismos (10).

El término calidad de vida relacionada a la salud (CVRS), se define como el constructo multidimensional que incluye el comportamiento físico, emocional, mental y social. ajustado a la evaluación del bienestar por el paciente o tutor. Se ha reportado que mediante las intervenciones médicas la CVRS puede verse afectada por las hospitalizaciones frecuentes y la pérdida de contactos sociales, que pueden contribuir en el desarrollo de estrategias de afrontamiento adecuadas; es por ello que la percepción de la CVRS es un importante predictor adicional al éxito del tratamiento. En 2007, Calaminus et. al, realizó una evaluación de la CVRS en 36 niños y adolescentes sobrevivientes de cáncer infantil, donde la mayoría reportó su CVRS como satisfactoria incluso mejor en comparación con los controles sanos, a pesar de

que 30 presentaban complicaciones a largo plazo, de los cuales 17 casos eran graves (11).

Los instrumentos de medición de la CVRS deben ser sensibles para el desarrollo cognitivo e integrar el autoinforme del niño así como el informe del tutor primario, para reflejar sus perspectivas potencialmente únicas (12). Actualmente, existe el modelo de medición PedsQL (Inventario de calidad de vida pediátrica) diseñado con un enfoque modular para medir la CVRS pediátrica en niños de 2 a 18 años, con escalas genéricas y módulos específicos para cada enfermedad (13).

En 2002 se demostró por Varni y colaboradores la confiabilidad, validez y consistencia de los módulos genérico, cáncer y de fatiga crónica, esto al distinguir entre el grupo de niños sanos del grupo enfermo (12).

En 2018 se publicó una revisión sistemática sobre la evaluación de la CVRS en sobrevivientes de LLA que incluyó 31 estudios con un total de 4356 casos. Se reportó una peor CVRS en 13 estudios, sin diferencia en 8 y mejor en 3, al comparar con controles sanos. Sin embargo, en los grupos de sobrevivientes de LLA se observó el reporte de ser mejor en comparación con otras neoplasias de la infancia (14).

En 2009 el Hospital Infantil de México, evaluó CVRS en pacientes con reciente diagnóstico de LLA y comparó el puntaje obtenido al diagnóstico y a los 2 meses de tratamiento, observando incremento en la segunda medición, posiblemente como reflejo de adaptación (15). Otro estudio sobre CVRS realizado en México en pacientes

con cáncer en la infancia, reportó una calidad de vida media (regular) en 26% de los casos y un deterioro importante en el 17% (16).

Se realizó una amplia búsqueda de publicaciones en la red donde se detectó que no se cuenta en México una evaluación de las complicaciones tardías secundarias a quimioterapia en sobrevivientes de LLA.

II. JUSTIFICACIÓN

La comprensión de la biología tumoral en la leucemia linfoblástica aguda ha permitido el desarrollo de nuevos esquemas terapéuticos ajustados al riesgo. Esto ha permitido alcanzar porcentajes de supervivencia en el paciente pediátrico por arriba del 80%. Sin embargo, también ha incrementado la aparición de complicaciones a largo plazo. Es por ello que existe la necesidad de establecer la toxicidad tardía de manera global y relativa a cada órgano, así como las consecuencias médicas sobre la calidad de vida de los pacientes y el costo económico que estas complicaciones tienen, con el fin de priorizar en la prevención y tratamiento de las mismas.

III. FUNDAMENTO TEÓRICO

Los esquemas de tratamiento para LLA se asignan con base en factores pronósticos en 4 grupos de riesgo (Tabla 1)

Tabla 1. Clasificación de Riesgo modificada de COG (17)

	Riesgo Bajo	Riesgo Estándar	Riesgo Alto	Riesgo Muy Alto
Edad	>1 año y <10 años	1 a 9 años	<1 año y >10 años	
Leucocitos	<10 mil	>10mil y <50mil	>50mil	
Genética	Hiperdiploidia (≥53 cromosomas) Triple trisomía (4, 10, 17), t(12;21)	Cariotipo normal, pseudodiploidia. 1 o 2 de las trisomías (4, 10, 17), t(1;19)	Hipodiploidia (30-43 cromosomas)	t(9;22)(q34;q11), t(4;11)(q21;q23) Casi haploide (<29 cromosomas)
Índice de ADN	>1.16	1.0-1.15	<0.8	<0.6
PCR-RT	RUNX1/ETV6	E2A/PBX1		Bcr-abl, MLL/AF4
Respuesta a esteroide	<1000 blastos en sangre periférica en el día 7	<1000 blastos en sangre periférica en el día 7	>1000 blastos en sangre periférica en el día 7	
Citorreducción temprana	MO en M1 al día 14 de la inducción	MO en M1 al día 14 de la inducción	MO en M2 al día 14 de la inducción	MO en M3 al día 28 de la inducción
EMR	Indetectable o ≤10 ⁻⁴ a la semana 5 y 12	Indetectable o ≤10 ⁻³ a la semana 5 y 12	>10 ⁻² a la semana 5 y 12	>10 ⁻² a la semana 5 y 12

Los protocolos incluyen esquemas multidroga con esteroides (prednisona o dexametasona), antracíclicos (daunorrubicina o doxorubicina), alcaloides de la vinca (vincristina), alquilantes (ciclofosfamida), antimetabolitos (metotrexate, 6-mercaptopurina y citarabina), epipodofilotoxinas (etopósido) y misceláneos (L-

Asparaginasa), con dosis y temporalidad ajustadas a peso, grupo de riesgo y respuesta al tratamiento (17).

Las principales complicaciones asociadas a quimioterapia a largo plazo suelen verse en distintos aparatos y sistemas. Uno de los más comunes suele ser la cardiotoxicidad, como puede ser disfunción de ventrículo derecho, misma que se ha sido reportada hasta en el 30% de los sobrevivientes de leucemia y linfoma, de los cuales el 84% estuvieron expuestos a antracíclicos y radioterapia (18), así como disminución de la contractibilidad de ventrículo izquierdo en quienes recibieron dosis mayores de 300mg/m² de doxorubicina (19).

Otro efecto comúnmente observado, hasta en 33.7% en ciertas cohortes de sobrevivientes de leucemia es la neuropatía periférica secundaria al uso de vincristina que puede afectar nervios sensoriales, motores y autonómicos, dicha afección puede no resolver con el tiempo afectando la función y calidad de vida, posterior al finalizar el tratamiento (20, 21).

En cuanto al estado metabólico un metaanálisis reportó que los niños sobrevivientes de leucemia muestran 4 veces más riesgo de síndrome metabólico, cuyos componentes son la obesidad, dislipidemia, hipertensión, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina. Cuya etiología suele ser multifactorial con efecto directo o indirecto del tratamiento en el metabolismo así como reducción de la actividad física o estilo de vida sedentario (22).

Cabe mencionar que los pacientes con LLA reciben quimioterapia directa a sistema nervioso central y ocasionalmente con radioterapia directa, por lo que tienen 2 veces más riesgo de desarrollar déficit neurocognitivo. Jacola y colaboradores, reportaron dificultades en la atención, la velocidad de procesamiento y el nivel académico (23).

La calidad de vida es una evaluación individual con base en enfoques multidimensionales que van desde efectos en la salud ya sea física, psicológica o social. Una revisión sistemática reportó alteración en la calidad de vida de pacientes con LLA en comparación con sus hermanos o con controles sanos, con predominio en la esfera psicosocial hasta en un 20% de los casos (24).

Es por los antecedentes ya descritos que es de vital importancia el seguimiento continuo en los pacientes, para lograr una detección oportuna y abordaje temprano de las principales complicaciones asociadas al tratamiento en sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda.

a. Hipótesis

Los pacientes pediátricos sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda del Hospital Infantil del Estado de Sonora presentan diferentes tipos de complicaciones relacionadas a quimioterapia.

b. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las complicaciones tardías más frecuentes relacionadas a quimioterapia en niños sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda tratados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora?

IV. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

a. **General:** Describir las complicaciones relacionadas a quimioterapia en niños sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda tratados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

b. **Específicos:**

- Determinar los daños fisiológicos (cardíaco, metabólico, hepático, renal, oftalmológico) en niños sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda.
- Determinar daño neurológico (neuropatía periférica) en niños sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda.
- Determinar alteración psicológica en niños sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda.
- Determinar la calidad de vida en niños sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda.

V. METODOLOGÍA

- a. **Tipo y diseño general del estudio.** Se trata de un estudio transversal y descriptivo con una muestra no probabilística por conveniencia.

Tabla 2. Definición operacional de las variables.

VARIABLE	TIPO	ESCALA	DEFINICIÓN
Edad	Cuantitativa- Continua	Años	Años cumplidos al momento del ingreso.
Sexo	Cualitativa- Binomial	- Hombre - Mujer	Establecida por sexo biológico
Inmunofenotipo	Cualitativa- Binomial	- Linaje B - Linaje T	Obtenido reporte de inmunofenotipo de médula ósea. De acuerdo a EGIL.
Grupo de Riesgo	Cualitativa- Nominal	- Bajo - Intermedio - Alto - Muy Alto	Con base en manual del seguro popular adaptado de COG. Obtenido del expediente clínico.
Número de Recaída	Cuantitativa- Discreta	0, 1, 2, 3	Considerada como reaparición de enfermedad, obtenido de expediente.
Fecha de Diagnóstico	Cuantitativa- Continua	Día/Mes/Año	Momento en el que se realiza diagnóstico morfológico en aspirado de médula ósea.
Fecha de Inicio Tratamiento	Cuantitativa- Discontinua	Día/Mes/Año	Momento de inicio de primer fármaco terapéutico, de acuerdo a notas de evolución.
Fecha de Vigilancia	Cuantitativa- Discontinua	Día/Mes/Año	Suspensión de tratamiento, de acuerdo a lo reportado en notas de consulta externa.
Alteración cardiológica	Cualitativa- Nominal	- Normal - Alterada	Realización de ecocardiograma por cardiólogo experto en

			búsqueda de alteraciones estructurales y medición de función ventricular.
Condición Metabólica	Cualitativa- Nominal	- Normal - Alterada	Calculo del índice de HOMA-IR (Insulinemia en ayuno x glucemia en ayuno/22.5). Y determinación de dislipidemia con base en: colesterol total (> 190 mg/dL) y/o triglicéridos (> 130 mg/dL) y disminución en lipoproteína de alta densidad (HDL < 40 mg/dL).
Estado Nutricional	Cualitativa- Nominal	- Normal - Alterado	Determinación de peso y talla, con cálculo de índice de masa corporal (peso en kg/talla en m ²). Clasificación de acuerdo a edad con base a las gráficas de la CDC para mayores de 2 años. Considerándose sobrepeso por encima del percentil 75 y obesidad del percentil 85.
Función Hepática	Cualitativa- Nominal	- Normal - Alterada	Con base en medición por laboratorio de transaminasa glutámico-oxaloacética (TGO de 10 a 55 U/L), transaminasa glutámico-pirúvica (TGP de 15 a 40 U/L) y bilirrubinas totales (<1.5 mg/dL).
Función Renal	Cualitativa- Nominal	- Normal - Alterada	En base a medición por laboratorio de creatinina (0.5 a 1.3 mg/dL).
Oftalmológica	Cualitativa- Nominal	- Normal - Alterada	En base a valoración oftalmológica, con alteración de

			agudeza visual o detección de alteraciones estructurales.
Psicológica	Cualitativa- Nominal	- Normal - Alterada	Valoración por Psicología mediante la realización de los inventarios de Depresión de Beck o Kovac, Ansiedad de Beck o Spencer, y el test del dibujo de la persona. Se considera alterada al presentarse alguna de estas patologías.
Neuropatía periférica	Cualitativa- Nominal	- Ausente - Leve - Moderada - Severa	Interrogatorio con búsqueda de datos de neuropatía periférica de acuerdo al puntaje obtenido en el Total Neuropathy Score-Pediatric Vincristine (TNS [©] -PV), 0=ausente, ≤7= leve, >7 y <20 = moderada, ≥20= severa.
Calidad de Vida en esfera física	Cualitativa- Nominal	- Paciente - Familiar	Puntaje obtenido con prueba PedsQL en esfera física.
Calidad de Vida en esfera psicosocial	Cualitativa- Nominal	- Paciente - Familiar	Puntaje obtenido del promedio del puntaje de la esfera emocional, social y escolar del PedsQL.
Calidad de Vida total integral	Cualitativa- Nominal	- Paciente - Familiar	Puntaje obtenido del promedio de la esfera física, emocional, social y escolar del PedsQL.
Percepción de la calidad de vida	Cualitativa- Nominal	- Satisfactoria - Regular - Insatisfactoria	Obtenida del puntaje del PedsQL: satisfactoria ≥90 puntos, regular 71 a 89 puntos, insatisfactoria <70 puntos.

b. Universo de estudio, selección y tamaño de muestra, unidad de análisis y observación.

Todos los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda que hayan sido pasados a vigilancia dentro del periodo comprendido de enero 2008 a diciembre 2013, considerando un rango de 5-10 años de vigilancia, tratados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

c. Criterios de Inclusión:

- Todos los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que cursen con 5 años de vigilancia o más.
- Expediente clínico disponible.
- Acepten realizarse las pruebas establecidas.

d. Criterios de Exclusión:

- Pacientes con 2da neoplasia.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Expediente clínico incompleto.
- Abandono del seguimiento en vigilancia.

e. Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos.

Se buscaron todos los casos de pacientes menores de 18 años con diagnóstico morfológico (>25% de blastos en aspirado de médula ósea) de Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, que hayan terminado el tratamiento

dentro del periodo comprendido de enero 2008 a diciembre 2013, considerando un rango de al menos 5-10 años sin tratamiento.

Del expediente clínico se obtuvo fecha de diagnóstico, sexo, inmunofenotipo, grupo de riesgo, tratamiento y fecha de suspensión de tratamiento e inicio de vigilancia.

Se contactó a los familiares por teléfono y se asignó cita para la evaluación integral, que consistió en:

- Evaluación renal, serología para evaluar función con medición de urea, creatinina y BUN.
- Evaluación hepática, serología para evaluar función con medición de TGO, TGP y bilirrubinas totales.
- Evaluación metabólica, serología para establecer glucosa, insulina y perfil lipídico en ayuno, con cálculo de índice HOMA-IR para valoración de resistencia a la insulina ($\text{Insulinemia en ayuno} \times \text{glucemia en ayuno}/22.5$), se consideró resistencia con valores mayores a 3.0 y se consideró dislipidemia al reportarse elevación en colesterol total ($>190\text{mg/dL}$) y/o triglicéridos ($>130\text{mg/dL}$) y disminución en HDL ($<40\text{mg/dL}$).
- Evaluación nutricional, toma de peso, talla y cálculo de índice de masa corporal ($\text{peso en kg}/\text{talla en m}^2$), considerándose de acuerdo a las gráficas de la CDC como sobrepeso y obesidad por encima del percentil 75 y 85, respectivamente.
- Evaluación cardiológica, mediante la realización de ecocardiograma por cardiólogo pediatra experto, con medición de múltiples parámetros para establecer normalidad estructural y funcional.

- Evaluación oftalmológica, se realizó con exploración de fondo de ojo y medición de agudeza visual por parte de un oftalmólogo experto.

- Evaluación psicológica, se realizaron los inventarios de depresión y de ansiedad de Beck para mayores de 13 años; y el inventario de ansiedad de Spencer y de depresión de Kovac para menores de 13 años, para detectar datos de agresividad se realizó el test del dibujo de la figura humana. El diagnóstico se estableció por un psicólogo experto.

- Evaluación neurológica, únicamente se consideró la detección de neuropatía periférica, por lo que se realizó la escala TNS-PV (puntaje total pediátrico de neuropatía por vincristina), que consiste en una adaptación del test de neuropatía total (TNS) con validación para su aplicación en pediatría y en casos específicos de neuropatía por Vincristina. El instrumento TNS-PV cuantifica de forma subjetiva la sensación de entumecimiento, hormigueo, dolor, sensibilidad de la vibración y temperatura, fuerza muscular, reflejos tendinosos, estreñimiento y disfunción de cuerva vocal; cada ítem se puntúa utilizando una escala de 0-4, donde los puntajes más altos equivalen a neuropatía más severa, con un máximo de 27. El puntaje obtenido se categorizó de acuerdo al índice intercuartil, considerándose un puntaje de 0= ausencia de neuropatía, menor o igual a 7=neuropatía leve, mayor a 7 y menor a 20 = neuropatía moderada, y mayor o igual a 20= neuropatía severa. Evaluación realizada por el residente de oncología pediátrica.

- Determinación de calidad de vida, se aplicó el cuestionario PedsQL (escala de calidad de vida pediátrica) para pacientes de acuerdo a la edad (escolares de 8-

12 años y adolescentes 13-18 años), y para el familiar (padre, madre o tutor); ésta se valoró en base a una escala tipo Likert (0=nunca, 1=casi nunca, 2=algunas veces, 3=ocasionalmente, 4=casi siempre), con una conversión a equivalencia inversa por cada puntaje (0=100, 1=75, 2=50, 3=25, 4=0), se consideró una mejor calidad de vida de acuerdo a mayor puntaje, para su evaluación se consideraron 3 estratos: físico, psicosocial (integrado por esfera emocional, social y escolar) y el puntaje total integral (se anexa cuestionario). Para una mejor apreciación del resultado se decidió categorizar en 3 grupos; calidad de vida satisfactoria con puntaje mayor o igual 90, regular con 71 a 89 y calidad de vida insatisfactoria con puntaje menor a 70. Aplicado por el residente de oncología pediátrica.

En todos los casos se autorizó la participación y se firmó consentimiento informado por parte del tutor.

f. *Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos.*

Este estudio se ajusta a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de experimentación en seres humanos, y así como a la declaración de Helsinki, con modificación en el congreso de Tokio, Japón en 1983. Este estudio se ajusta a las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica, por lo tanto se realizará hasta que haya sido aprobado por el comité local de investigación. Se firmará consentimiento informado por parte de los familiares donde se autorice la realización de las pruebas.

g. Recursos, Financiamiento y Factibilidad.

Los pacientes se encuentran dentro del programa de gastos catastróficos como parte del seguro popular el cual cubre los exámenes de laboratorio y valoraciones por especialistas. La captura de los datos y manejo de la información se realizó por el residente de oncología pediátrica. Con asesoría metodológica y estadística por el tutor establecido.

h. Plan de análisis de los resultados

Se realizó un análisis descriptivo donde de las variables cualitativas se obtuvo frecuencia y porcentaje, para las variables cuantitativas se obtuvo media, mediana, desviación estándar y rango. El paquete utilizado SPSS versión 22 para el análisis de datos.

VI. RESULTADOS

Se encontró un total de 18 casos con base en los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, de los cuales fue posible contactar a 13 (72.2%) pacientes. En la tabla 1 se observan las características de los pacientes, en quienes se reportó una mediana de edad de 12 (rango 9-17 años) y distribución similar por sexo, con leve predominio de mujeres con 7 (53.8%). Todos los casos resultaron con inmunofenotipo de células B, que se mantuvieron en remisión completa hasta el momento actual. De acuerdo a la clasificación de riesgo se detectaron 6 (46.2%) casos de riesgo bajo, 6 (46.2%) intermedio y sólo 1 (7.7%) paciente de alto. Todos los pacientes se trataron de acuerdo al protocolo institucional ajustado al riesgo. Respecto al tiempo de vigilancia, la mediana de seguimiento fue de 76 meses (rango 55-95).

Tabla 3. Características de los pacientes sobrevivientes de LLA del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

	<i>n</i>	%
Sexo		
- Mujer	7	53.8
- Hombre	6	46.2
Edad (años)	13	12 (9-17)*
Inmunofenotipo		
- Linaje B	13	100
Grupo de Riesgo		
- Bajo	6	46.2
- Intermedio	6	46.2
-Alto	1	7.7
Tiempo en Vigilancia (meses)	13	76 (50-95)*

* Mediana (rango)

En la tabla 2 se enlista el total de los pacientes con alteración dentro de la evaluación integral. En la valoración nutricional se detectó una alteración en el 69% de los casos, siendo sobrepeso y obesidad con el 15.3% y 53.8%, respectivamente. No se encontró alteración en la talla. No se observaron alteraciones en función renal o hepática; los niveles de creatinina estaban entre 0.3-0.7 mg/dL; TGO 14-29 UI/L, TGP 6-32 UI/L y la bilirrubina total 0.2-1.0 mg/dL. Hubo alteración metabólica en 6 (46.7%) casos, en todos estos se observó resistencia a la insulina y dos (15.4%) casos con dislipidemia agregada, con cifras de triglicéridos de 207 y 357 mg/dL y HDL de 40 y 31 mg/dL. A nivel cardiaco únicamente se reportó alteración en un caso (7.7%) secundaria a disfunción leve de la válvula tricúspide, sin embargo, no generaba repercusión hemodinámica, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo en un rango de 64 a 82%, dentro de parámetros normales.

En todos los casos la valoración oftalmológica encontró la agudeza visual de 20/20, adecuada y sin cataratas vítreas ni otra alteración estructural. Tras la evaluación con TNS-PV se detectaron 9 (69.3%) pacientes con neuropatía leve (puntaje 3-6), sin generar incapacidad, el resto no presentó ningún dato de dicha alteración.

En la valoración por psicología 4 (30.7%) casos presentaron ansiedad y 1 (7.7%) depresión, con el test del dibujo de la figura humana se detectó que el 100% de los casos con rasgos de agresividad.

Tabla 4. Pacientes sobrevivientes de LLA del Hospital Infantil del Estado de Sonora con alteraciones en evaluación integral.

	<i>n</i>	%
Nutricional		
- Normal	4	30.7
- Sobrepeso	2	15.3
- Obesidad	7	53.8
Metabólica		
- Resistencia a la insulina	6	46.2
- Dislipidemia	2	15.3
Cardiaca		
- Insuficiencia tricuspídea	1	7.7
Neurológico		
- Neuropatía Leve	9	69.3
Psicológica		
- Ansiedad	4	30.7
- Depresión	1	7.7
- Agresividad	13	100

Respecto a la determinación de la calidad de vida, por medio de la encuesta PedsQL, se obtuvieron 3 puntajes, correspondientes a la esfera física, psicosocial y al puntaje integral total, basados en la percepción por parte del paciente y del familiar acompañante, la media de cada puntaje se reporta en la tabla 3. En la esfera física se mostró un puntaje igual entre ambos grupos, sin embargo, en los dos rubros restantes se percibió un puntaje ligeramente menor por parte de los padres con 81.5 para esfera psicosocial y 83.6 en la total integral, contra el puntaje del paciente de 83.8 y sin 86.6, respectivamente. Posterior a la estratificación con base al puntaje total de los pacientes se detectaron 2 (15.3%) casos que perciben calidad de vida insatisfactoria, 7 (53.8%) la perciben satisfactoria y 4 (30.7%) como regular.

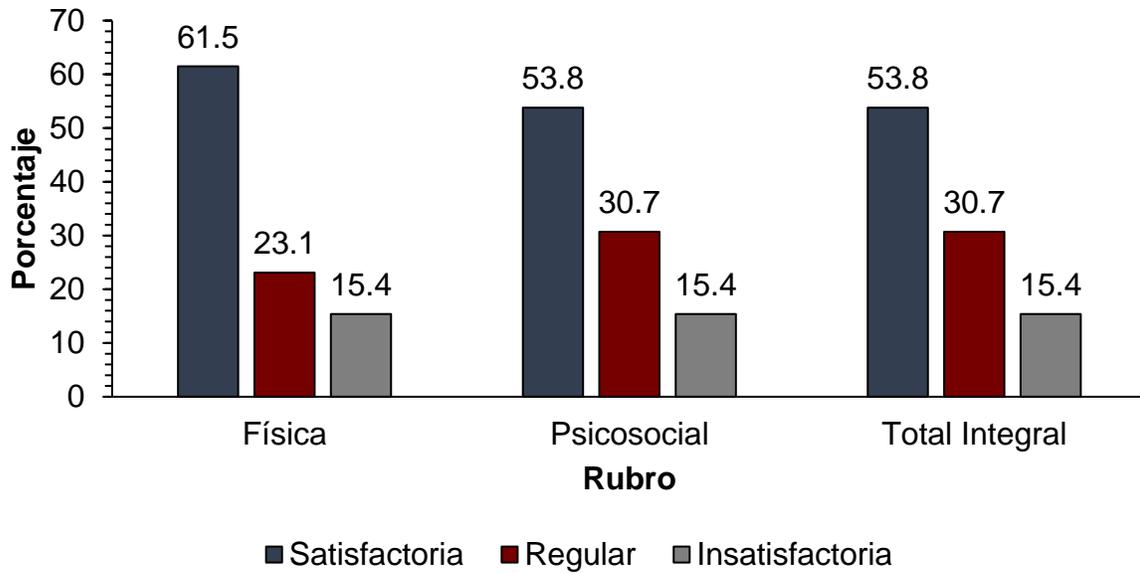
Tabla 5. Puntaje obtenido en la determinación de la calidad de vida (PedsQL) de acuerdo a la percepción de sobrevivientes de LLA y su familiar, del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

	Paciente		Familiar	
	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
Física	87.7	13.8	87.5	13.0
Psicosocial	83.8	12.8	81.5	13.0
Total Integral	86.6	12.8	83.6	11.8

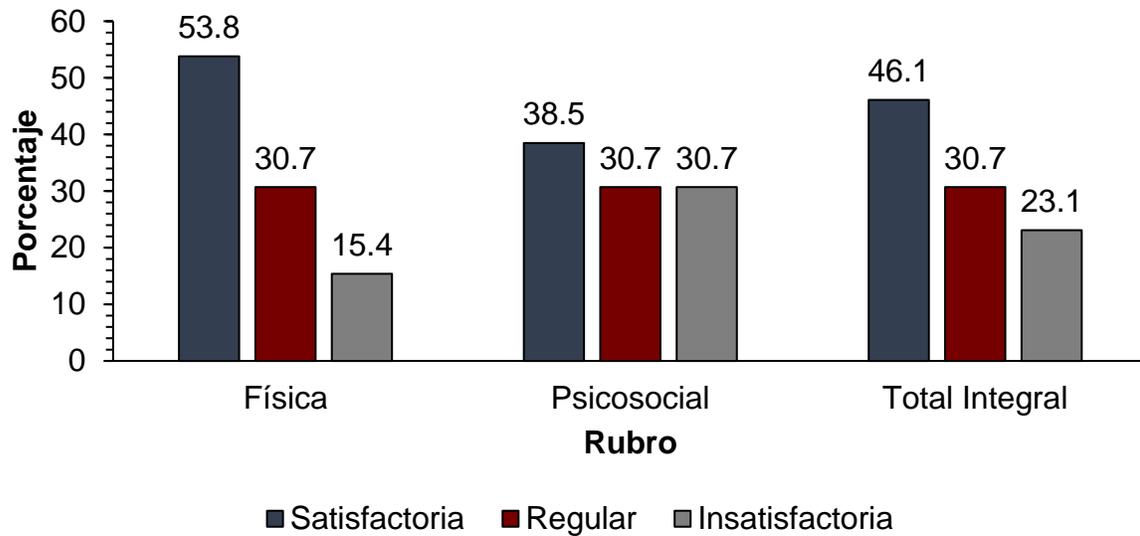
DE= desviación estándar

En la gráfica 1 se muestra la distribución de la percepción del paciente por rubro, con un marcado predominio de una calidad de vida satisfactoria en las 3 esferas con puntaje de 53.8 a 61.5, el cual sobrepasa hasta en 2 veces a la insatisfactoria con 15.4 puntos. Respecto al familiar, en la gráfica 2 se observó también predominio de la percepción satisfactoria en la esfera física con 53.8 puntos contra 15.4 la insatisfactoria y en la total integral con 46.1 y 23.1, respectivamente, sin embargo, dicha diferencia no fue tan marcada en la esfera psicosocial siendo satisfactoria sólo en el 38.5% e insatisfactoria en el 30.7% de los casos.

Gráfica 1. Distribución de acuerdo a la percepción de la calidad de vida (PedsQL) en sobrevivientes de LLA por rubro.



Gráfica 2. Distribución de acuerdo a la percepción de la calidad de vida (PedsQL) en el familiar de sobrevivientes de LLA por rubro.



La tabla 6 enlista la comparación de acuerdo al grado de percepción entre el paciente y el familiar de acuerdo a cada esfera evaluada; en la física se observaron 2 (25%) casos donde la percepción del familiar fue menor (regular); en cuanto al área psicosocial y total integral difirieron en 3 (42.9%) casos, reportados como regular y en uno insatisfactoria. Llama la atención que en todos los rubros la diferencia detectada entre la percepción de ambos grupos fue debido a que los familiares se inclinaban a una menor calidad de vida.

Tabla 6. Comparación de la percepción de la calidad de vida (PedsQL) entre sobrevivientes de LLA y sus familiares, del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

		Percepción del paciente					
		Satisfactoria		Regular		Insatisfactoria	
<i>Variable</i>		<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Percepción del Familiar	Esfera Física	8		3		2	
	Satisfactoria	6	75.0	1	33.3	0	0.0
	Regular	2	25.0	1	33.4	1	50.0
	Insatisfactoria	0	0.0	1	33.3	1	50.0
	Esfera Psico-social	7		4		2	
	Satisfactoria	4	57.1	0	0.0	1	50.0
	Regular	2	28.6	2	50.0	0	0.0
	Insatisfactoria	1	14.3	2	50.0	1	50.0
	Total Integral	7		4		2	
	Satisfactoria	4	57.1	1	25.0	1	50.0
	Regular	3	43.9	1	25.0	0	0.0
	Insatisfactoria	0	0.0	2	50.0	1	50.0

VII. DISCUSIÓN

Conforme se ha refinado el tratamiento para la leucemia linfoblástica aguda se incrementó el porcentaje de sobrevida y con ello el número de pacientes expuestos a quimioterapia y sus efectos adversos. A través de los años se han realizado múltiples estudios que evalúan las complicaciones relacionadas a quimioterapia en sobrevivientes de cáncer. Uno de gran importancia es el realizado por el Hospital pediátrico de investigación St. Jude (SJLIFE y SJLTFU), donde se incluyeron 3,010 pacientes con al menos 10 años de sobrevida, diagnosticados con cáncer en la infancia entre 1961 al 2004, en quienes se evaluaron hasta 168 condiciones de salud crónicas consideradas por el Instituto Nacional de Cáncer de los Estado Unidos de Norteamérica, de acuerdo a los criterios establecidos por la CTCAE (inglés Common Terminology Criteria for Adverse Event) para eventos adversos. En este estudio se reportó una incidencia acumulada de presentar una condición de salud crónica (CSC) a la edad de 50 años del 99.9%, siendo grave en el 96% de los casos (9).

Una de las más amplias cohortes es el estudio de sobrevivientes de cáncer infantil (CCSS por sus siglas en inglés), estudio multiinstitucional que incluyó 10,397 pacientes, diagnosticados entre 1970 y 1986, de los cuales el 62.3% reportaron tener al menos una CSC, leve en el 18.6%. En LLA, la principal CSC reportada fue la neuropatía periférica, presente en el 11.4%; seguida por vértigo en el 6.9%. A nivel cardiovascular se informó arritmia e hipertensión del 2 al 3% de los casos y metabólicamente más frecuente fue la deficiencia de hormona de crecimiento con el 3.1% (7).

El presente estudio también reportó a la neuropatía periférica como la principal complicación orgánica a largo plazo pero en un mayor número de casos (69.3%), seguida de la alteración nutricional en 69.1% por sobrepeso y obesidad. Otra alteración predominante fue a nivel metabólico con resistencia a la insulina en 46.2% de los casos. A nivel hepático, renal, oftálmico y cardiovascular no se reportaron alteraciones, posiblemente por el tamaño de la muestra o bien el tiempo de evolución, cabe mencionar que la incidencia de forma aislada de las mismas suele ser baja incluso en las grandes cohortes previamente mencionadas, debido a que la alta incidencia de las CSC tiende a ser acumulada a través de los años, considerando que se tratan de estudios con seguimientos muy largos.

En el 2011, el HIES valoró los hallazgos cardiovasculares en niños con cáncer expuestos a antracíclicos, estudio donde se incluyeron 33 pacientes con cáncer infantil, de los cuales el 57% eran LLA y en el 19% estaban en vigilancia. Se realizó una acuciosa evaluación cardiovascular, en búsqueda de alguna alteración funcional o estructural, sin embargo no se detectaron alteraciones, estos pacientes tuvieron un promedio tres años, posteriores a la exposición del cardiotóxico, sin evidenciar arritmias, limitación de la actividad física, insuficiencia cardiaca; se realizó la cuantificación mediante ecocardiografía de FEVI, esta tuvo una media de 74% de la fracción de eyección y fracción de acortamiento del 37%, ambas consideradas normales y se encontró que la dosis acumulada, en este grupo de pacientes del antracíclico varió entre 200 y 400 mg/m² (25).

Otras variables que fueron analizadas en este estudio, pero no en el trabajo de CCSS, fueron el estado nutricional, resistencia a la insulina, condiciones psicológicas y percepción de la calidad de vida.

En cuanto al estado nutricional se ha reportado la presencia de obesidad en sobrevivientes de LLA del 31% de los casos a una edad de 22 años, con incremento de hasta el 43% a los 32 años, incidencia mayor respecto a la población general, donde la expectativa es del 30% a los 20-39 años. También se ha estimado la incidencia de síndrome metabólico hasta en 33.6% de los adultos sobrevivientes de LLA en la infancia (26).

A nivel local se cuenta con una evaluación del estado nutricional en pacientes con cáncer en la infancia, donde se reportó el 22% de los casos con sobrepeso y sólo 12.2% con obesidad (27). Contrastando el resultado de este trabajo, donde se reportó al 15.3% y 53.8% de los casos con sobrepeso y obesidad, respectivamente; además, se detectó resistencia a la insulina en 46.2% de los casos, datos sobresalientes por ser 4 veces mayor la presencia de obesidad en sobrevivientes que en pacientes de recién diagnóstico; sobrepasando también a los reportes a nivel internacional a pesar de que dichos reportes son evaluaciones realizadas en adultos, en donde se suele observar un incremento directamente proporcional a la edad (26).

Respecto al estado psicosocial en sobrevivientes de LLA, se ha demostrado un elevado riesgo de presentar alteraciones como depresión, ansiedad y déficit en habilidades sociales, siendo de hasta 2 veces mayor respecto a los controles emparentados (28).

Varni y colaboradores, en el estudio realizado en el 2002, donde se evaluó CVRS en niños con cáncer y sanos reportaron el puntaje total de PedsQL de 72.2 y 83.4, y un marcado descenso en cuanto a la percepción del familiar de los casos enfermos con 69.7 puntos, con el menor puntaje en la esfera física en ambos grupos (12). En sobrevivientes de cáncer infantil en el 2013 se reportó de 78.2 y también con el menor puntaje en la esfera física con 73.8 (29).

Otro estudio que compara la CVRS fue el trabajo de tesis realizado en 2011 en el HIES, donde se comparó 3 grupos de pacientes; con LLA, obesidad y asma con controles sanos; en el caso de los pacientes oncológicos se reportó un puntaje total en PedsQL de 74.0, en la esfera física de 78 y en la psicosocial 80.3, percibiéndola de forma satisfactoria en la mayoría de los casos, resultado levemente menor en comparación al puntaje obtenido por el familiar de 82.7, 81.9 y 82.1. Llamó la atención el puntaje similar a los controles sanos, quizás como reflejo en el incremento de las atenciones familiares en los pacientes con LLA posterior al diagnóstico (30).

En la actualidad COG cuenta con una guía de seguimiento para sobrevivientes de cáncer en la infancia, enfocada de acuerdo a patología y tratamiento recibido, con búsqueda dirigida de principales los efectos adversos tardíos generados por tales aspectos, con recomendaciones respecto a tipo de abordaje y periodo de seguimiento (10). A nivel nacional no se cuenta con lineamientos que establezcan el seguimiento en los pacientes, por lo que desafortunadamente se desconoce la incidencia de las complicaciones secundarias al tratamiento, siendo consideradas hasta la edad adulta cuando ya se ha instaurado una condición crónica de salud.

La principal debilidad de este estudio fue la muestra pequeña que puede considerarse poco representativa en comparación con las grandes cohortes previamente mencionadas con evaluación de todas las neoplasias que se presentan en pediatría, sin embargo, este estudio se incluyó a únicamente pacientes con LLA; en el periodo establecido, que es la neoplasia más frecuente en la infancia con más del 50% de los casos.

Otra debilidad a considerar fue la ausencia de evaluación de otros efectos adversos comunes en la población de estudio como pueden ser densidad ósea, función reproductiva, nivel de hormona de crecimiento, entre otras. Pero como fortaleza sobresale la evaluación multidisciplinaria realizada que incluyó calidad de vida y alteraciones psicológicas, con un seguimiento de hasta 8 años posteriores de haber finalizado tratamiento, siendo esta la primera evaluación dirigida a la detección de efectos adversos secundarios a quimioterapia en sobrevivientes a largo plazo que se realiza en la unidad.

VIII. CONCLUSIONES

En este estudio se evaluó a un grupo de sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda con al menos 5 años de vigilancia, con la finalidad de detectar complicaciones que pudieran estar relacionadas a quimioterapia. De las evaluaciones realizadas, con base en los efectos secundarios tardíos más frecuentes, se reportaron alteraciones a nivel metabólico y nutricional, que pudiera verse asociada al uso prolongado de esteroides como prednisona o dexametasona; sin embargo, puede haber marcada influencia de factores ambientales o bien de la genética de cada individuo.

Otro efecto reportado fue la presencia de dolor aparentemente de tipo neuropático, posiblemente generado por neuropatía periférica secundaria a vincristina, sin dejar de lado la frecuencia de dolor por crecimiento en el grupo de edad analizado. De forma dirigida se buscaron datos de depresión, ansiedad y agresividad, por la susceptibilidad que presentan los pacientes durante la enfermedad; sobresaliendo los rasgos de agresividad reportados en todos los casos.

En cuanto a la calidad de vida la mayoría de los pacientes y los familiares considera que es satisfactoria de forma global, con tendencia a ser menor de acuerdo a la percepción del familiar, pero hay que considerar la subjetividad que puede arrojar dicho resultado, esto posiblemente por sobreprotección, incremento por las atenciones que se proporcionan, limitación de actividades o hasta falta de comunicación entre los individuos.

No se presentaron alteraciones orgánicas de importancia (hepática, renal, cardíaca, ocular o nerviosa), posiblemente como reflejo indirecto de las características clínicas de la enfermedad, como; inmunofenotipo B, de riesgo bajo e intermedio y sin recaídas, sin ameritar cambios de protocolos que pudieran generar incremento a la exposición de quimioterapia y su toxicidad.

IX. PROPUESTA A FUTURO

Está ampliamente demostrado el mayor riesgo e incidencia de condiciones crónicas de salud en sobrevivientes a largo plazo de cáncer infantil; a nivel nacional son pocos los estudios que evalúen efectos secundarios o secuelas en sobrevivientes de cáncer en la infancia, y no ha sido implementado un programa que estandarice el seguimiento en dichos pacientes.

Se considera de suma importancia el seguimiento por parte de un experto con búsqueda dirigida de principales secuelas, para realizar una atención temprana de cualquier complicación tardía, evitando su progresión y así disminuir la morbi-mortalidad que podrían generar.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel R. Cáncer Statistics. *Ca Cáncer J*. 2017;67(1):7–30.
2. Dirección General de Epidemiología. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia: Comportamiento Epidemiológico del Cáncer en menores de 18 años. México 2008-2014.
3. Pui CH, Evans W. A 50-Year Journey to Cure Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Semin Hematol*. 2013; 50(3): 185–196.
4. Gibson TM, Robison LL. Impact of cancer therapy-related exposures on late mortality in childhood cancer survivors. *Chem Res Toxicol*. 2015;28(1):31–7.
5. Cancer Later effects. (Internet) (Revisado:19/02/18) Disponible en: www.cancer.gov/types/childhood-cancers/late-effects-hp-pdq#link/_990_toc
6. Leisenring WM, Mertens AC, Armstrong GT, Stovall MA, Neglia JP, Lanctot JQ, et al. Pediatric cancer survivorship research: Experience of the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2009;27(14):2319–27.
7. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med [Internet]*. 2006;355(15):1572–82. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17035650
8. Ward E, Desantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014. *Ca Cancer J Clin*. 2014;64(2):83–103.
9. Bhakta N, Liu Q, Ness KK, Baassiri M, Eissa H, Yeo F, et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *Lancet*. 2017;390(10112):2569–82.

10. Children's Oncology Group. Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer Long-Term Follow-Up Guidelines, Version 4.0. 2013;(October):1–241. Disponible en: www.survivorshipguidelines.org
11. Calaminus G, Weinspach S, Teske C, Göbel U. Quality of survival in children and adolescents after treatment for childhood cancer: The influence of reported late effects on health related quality of life. *Klin Padiatr.* 2007;219(3):152–7.
12. Varni JW. The PedsQL in Pediatric Cancer. Reliability and validity of the Pediatric Quality of life inventory generic core scales, multidimensional fatigue scale and cancer module. *Cancer.* 2002;94(6):2090–106.
13. Varni JW, Seid M, Knight TS, Uzark K, Szer IS. The PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales: Sensitivity, Responsiveness, and Impact on Clinical Decision-Making. *J Behav Med.* 2002;25(2):175–93.
14. Vetsch J, Wakefield CE, Robertson EG, Trahair TN, Mateos MK, Grootenhuis M. Health-related quality of life of survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia : a systematic review. *Qual Life Res.* Springer International Publishing; 2018;0(0):0. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-018-1788-5>
15. Castillo D, Juárez LE, Palomo M, Medina A, Zapata M. Calidad de vida en niños con leucemia linfoblástica aguda durante la inducción a la remisión mediante el PedsQL cáncer module. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2009; 410-418.
16. Ariadna A, García G, Lucio E. Estilo de afrontamiento y calidad de vida en adolescentes con cáncer. *Gac Mex Oncol [Internet].* 2016;15(1):3–9. Disponible en: dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.02.004

17. Shalkow J, Neme Sk. Comportamiento Epidemiológico del Cáncer en menores de 18 años en México 2008-2014. Secretaría de Salud. 2016. 1-245.
18. Christiansen JR, Massey R, Dalen H, Kanellopoulos A, Hamre H, Ruud E, et al. Right ventricular function in long-term adult survivors of childhood lymphoma and acute lymphoblastic leukaemia. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(7):735–41.
19. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Chronic Progressive Cardiac Dysfunction Years After Doxorubicin Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*, 2015; 23:2629-2636.
20. Lavoie Smith EM, Li L, Chiang C, Thomas K, Hutchinson RJ, Wells EM, et al. Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Peripher Nerv Syst*. 2015;20(1):37–46.
21. Jain P, Gulati S, Seth R, Bakhshi S, Toteja GS, Pandey RM. Vincristine-induced Neuropathy in Childhood ALL (Acute Lymphoblastic Leukemia) Survivors: Prevalence and Electrophysiological Characteristics. *J Child Neurol* [Internet]. 2013;29(7):932–7. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23781018
22. Felicia M, Maurizio F, Giordano P, Cavallo L, Grano M, Brunetti G, et al. Metabolic syndrome in childhood leukemia survivors: a meta-analysis. *Endocrine*. 2014.
23. Jacola LM, Krull KR, Pui CH, Pei D, Cheng C, Reddick WE, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on a contemporary chemotherapy protocol. *J Clin Oncol*. 2016;34(11):1239–47.

24. Vetsch J, Wakefield CE, Robertson EG, Trahair TN, Mateos MK, Grootenhuis M. Health-related quality of life of survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia : a systematic review. *Qual Life Res* [Internet]. Springer International Publishing; 2018;0(0):0. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-018-1788-5>.
25. Trabajo de Tesis: Hallazgos cardiovasculares en niños con cáncer que recibieron antraciclinas en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. Dra. Cynthia Bueno Castro. Julio 2011.
26. Gibson T, Ehrhardt M, Ness K. Obesity and metabolic syndrome among adult survivors of childhood leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2016 April ; 17(4): 17. doi:10.1007/s11864-016-0393-5.
27. Trabajo de tesis: Evaluación del estado nutricional en pacientes con diagnóstico oncológico del HIES en el periodo de octubre del 2014 a febrero 2015. Dra. Fátima Judith López García. Mayo 2015.
28. Zeltzer L, Recklitis C, Buchbinder D, Zebrack B, Casillas J, Tsao JCI, et al. Psychological Status in Childhood Cancer Survivors : A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*; 2009;27(14).
29. Robert R, Paxton R, Palla S, Yang G, Askins M, Joy S, et al. Feasibility, reliability, and validity of the pediatric quality of life inventory™ generic core scales, cancer module, and multidimensional fatigue scale in long-term adult survivors of pediatric cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(4):703–7.
30. Trabajo de Tesis: Calidad de Vida relacionada a salud en escolares con obesidad, asma y leucemia linfoblástica aguda en tratamiento atendidos en el

Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el periodo de diciembre 2010 a mayo del 2011. Dra. Paulina Alejandra Reynoso Angüis. Julio 2011

XI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

2018					
ACTIVIDAD	MAR- ABR	MAY- JUN	JUL- AGO	SEP- OCT	NOV- DIC
Búsqueda Bibliográfica					
Redacción de Protocolo					
Selección De casos Clínicos, búsqueda de expedientes, Captura de Información					
Análisis Estadístico					
Análisis de Resultados					
Redacción de Discusión					
Corrección y envío a revisores					

XII. ANEXOS

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

1. Título del proyecto: **“COMPLICACIONES RELACIONADAS A QUIMIOTERAPIA EN SOBREVIVIENTES DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.”**

2. Equipo de investigadores: Dra. Anna Karen Félix Félix, Residente de 2do año de oncología pediátrica HIES; Dr. Adrián Morales Peralta, oncólogo pediatra HIES, asesor de tesis; Dr. Gilberto Covarrubias Espinoza, jefe de servicio de Oncología Pediátrica HIES, director de tesis; M. en C. Mauricio Frías Mendívil, asesor metodológico HIES.

3. Introducción/propósitos: Se le invita a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo evaluar las complicaciones relacionadas al tratamiento con quimioterapia en los pacientes sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda con al menos 5 años de vigilancia y que sean menores de 18 años tratados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

4. Procedimientos/intervenciones que se llevarán a cabo: Al participar en el estudio se realizará una valoración por oncología con exploración física de datos de neuropatía periférica, realización del test PedsQL para valorar calidad de vida, toma de muestra de sangre, valoración por cardiología con realización de ecocardiograma, por oftalmología con exploración directa de ambos ojos, nutrición con toma de somatometría y por psicología con la realización de 4 tests para descartar depresión, ansiedad, agresividad y evaluar rendimiento escolar.

5. Declaración: Declaro que doy mi autorización, libre y voluntaria, para la realización de los estudios previamente mencionados.

6. Riesgos e incomodidades que puede experimentar los participantes: punción para obtención de muestra de sangre, el resto de las evaluaciones no generará ninguno.

El procedimiento a seguir ha sido utilizado y probados por comités de ética a nivel internacional y nacional en médicos en formación y egresados.

Ningún cuestionario representa riesgo de salud para los participantes.

7. Beneficios previsible

A cada participante se proporcionarán los resultados de sus evaluaciones, sin COSTO ALGUNO. En caso de reportarse alguna alteración se llevará seguimiento por el servicio correspondiente.

Compensación: Mi participación en el estudio es totalmente voluntaria y no se me brindará compensación económica.

8. Confidencialidad de la información:

Toda información obtenida de los participantes y los resultados que se generen serán manejados con confidencialidad y para tal efecto los análisis se realizarán empleado solo CLAVES NUMÉRICAS. La información que se genere no se proporcionará a terceras personas.

9. Problemas o preguntas

Tengo el derecho de pedir que se aclare cualquier duda o aspecto del proyecto, y por igual retirarme de esta investigación si así lo deseo, por lo que serán eliminados mis datos o información, para seguir con la mayor confidencialidad posible.

Para cualquier duda o pregunta que tenga, puedo comunicarme a los siguientes teléfonos

Dra. Anna Karen Félix Félix 6629487481 annak.felix@gmail.com

Dr. Adrian Morales Peralta 6629370510 ronmperalta@hotmail.com

M en C. Mauricio Frías Mendívil 6623451217 friasmm@gmail.com

Declaración de consentimiento informado

Por medio de esta forma de consentimiento declaro que se me han explicado claramente los objetivos y mediciones de esta investigación, así como los beneficios de mi participación.

Entiendo que los procedimientos a utilizar no representan incomodidades ni riesgos para mi salud, más allá de lo previamente explicado. Asimismo, acepto voluntariamente y me doy por enterado (a) de las encuestas que se me aplicarán en este estudio.

Reconozco que tengo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento, si así lo deseo.

Fecha de aceptación

Nombre y Firma del participante

Nombre y Firma del investigador

Nombre y Firma de
testigo:

ANEXO 2. HOJA DE CAPTURA DE DATOS

PROTOCOLO SOBREVIVIENTES LLA

Encargado: Anna Karen Félix

Ficha Identificación: Nombre: _____

Edad: _____ Inmunofenotipo: _____ Grupo de

Riesgo: _____

Fecha Dx: _____ Fecha Inicio Tx: _____ Fecha Vigilancia: _____ Recaídas: _____

CARDIOVASCULAR: Normal _____ Alterado _____

FEVI _____ Disfunción Valvular _____ Dilatación Ventricular _____

METABÓLICA: Normal _____ Alterado _____

Peso _____ Talla _____ IMC _____ Índice HOMA-IR _____ Glucosa _____

Colesterol total _____ HDL _____ LDL _____ Triglicéridos _____

HEPÁTICA: Normal _____ Alterado _____

TGO _____ TGP _____ Bilirrubina total _____

RENAL: Normal _____ Alterado _____ Urea _____ Creatinina _____

OFTALMOLÓGICA: Normal _____ Alterado _____ Tipo: _____

NEUROPATÍA: Normal _____ Alterado _____ Puntaje TNS-PV _____

Gdo _____

CALIDAD DE VIDA: Normal _____ Alterado _____ Puntaje PedsQL: _____

COGNITIVO/PSICOLÓGICO: Normal _____ Alterado _____

Depresión _____ Ansiedad _____ Agresividad _____

ANEXO 3. INVENTARIO DE KOVAC PARA DEPRESIÓN EN MENORES DE 13 AÑOS.

Técnicas de Evaluación Psicológica
Lic. Alma D. Heredia

ITEM	OPCIONES	VALOR DE RESPUESTA	PUNTAJE OBTENIDO
1.-	De vez en cuando estás triste	0	
	Muchas veces estás triste	1	
	Estás triste todo el tiempo	2	
2.-	Nada te sale bien	2	
	No estás seguro de que las cosas te saldrán bien	1	
	Las cosas te saldrán bien	0	
3.-	Haces bien la mayoría de cosas	0	
	Haces mal muchas cosas	1	
	Todo lo haces mal	2	
4.-	Te diviertes con muchas cosas	0	
	Te diviertes con algunas cosas	1	
	Nada es divertido	2	
5.-	Todo el tiempo te sientes mal	2	
	Muchas veces te sientes mal	1	
	De vez en cuando te sientes mal	0	
6.-	De vez en cuando piensas acerca de cosas malas que te pasan	0	
	Te preocupas por las cosas malas que te sucederán	1	
	Estás seguro de que te sucederán cosas terribles	2	
7.-	Odías como eres	2	
	No te gusta cómo eres	1	
	Te gusta cómo eres	0	
8.-	Todas las cosas malas son tu culpa	2	
	Muchas cosas malas son tu culpa	1	
	Casi siempre las cosas malas no son tu culpa	0	
9.-	No piensas en matarte	0	
	Piensas en matarte pero no crees que lo harías	1	
	Algunas veces has pensado seriamente en matarte	2	
10.-	Las cosas te molestan todo el tiempo	2	
	Las cosas te molestan muchas veces	1	
	Las cosas te molestan de vez en cuando	0	
11.-	Te gusta estar con las personas	0	
	Muchas veces no te gusta estar con las personas	1	
	No te gusta estar con las personas	2	
12.-	Todos los días tienes ganas de llorar	2	
	Muchos días tienes ganas de llorar	1	

	De vez en cuando tienes ganas de llorar	0	
13.-	No sabes lo que quieres hacer	2	
	Te es difícil saber lo que quieres hacer	1	
	Fácilmente sabes lo que quieres hacer	0	
14.-	Te ves bien	0	
	Hay algunas cosas de tu apariencia que no te gustan	1	
	Eres Feo(a)	2	
15.-	Todo el tiempo tienes que obligarte a hacer el trabajo de la escuela o colegio	2	
	Muchas veces tienes que obligarte a hacer el trabajo de la escuela o colegio	1	
	Hacer el trabajo de la escuela o colegio no es un problema para ti	0	
16.-	Todas las noches tienes problemas para dormir	2	
	Muchas noches tienes problemas para dormir	1	
	Duermes bien	0	
17.-	De vez en cuando estás cansado(a)	0	
	Muchos días estás cansado(a)	1	
	Estás cansado(a) todo el tiempo	2	
18.-	La mayoría de los días no tienes ganas de comer	2	
	Muchos días no te sientes con ganas de comer	1	
	Comes muy bien	0	
19.-	No te preocupas por los dolores de tu cuerpo	0	
	Muchas veces te preocupas por los dolores de tu cuerpo	1	
	Todo el tiempo te preocupas por los dolores de tu cuerpo	2	
20.-	No te sientes solo(a)	0	
	Muchas veces te sientes solo(a)	1	
	Te sientes solo(a) todo el tiempo	2	
21.-	Nunca te diviertes en la escuela o colegio	2	
	De vez en cuando te diviertes en la escuela o colegio	1	
	Muchas veces te diviertes en la escuela o colegio	0	
22.-	Tienes muchos amigos(as)	0	
	Tienes algunos(as) amigos(as) pero quisieras tener más	1	
	No tienes ningún amigo(a)	2	
23.-	Tu trabajo de la escuela o colegio va bien	0	

	En la escuela o colegio no te va tan bien como antes	1	
	Te va muy mal en las asignaturas en que casi siempre te iba bien	2	
24.-	Nunca podrás hacer las cosas tan bien como otras personas de tu edad	2	
	Puedes hacer las cosas tan bien como las hacen otras personas de tu edad si quieres	1	
	Haces las cosas tan bien como lo hacen otras personas de tu edad	0	
25.-	Casi siempre haces lo que te dicen	0	
	La mayoría de las veces no haces lo que te dicen	1	
	Nunca haces lo que te dicen	2	
26.-	Realmente nadie te quiere	2	
	No estás seguro(a) si nadie te quiere	1	
	Estas seguro(a) de que alguien te quiere	0	
27.-	Te llevas bien con las personas	0	
	Muchas veces tienes peleas con las personas	1	
	Todo el tiempo tienes problemas con las personas	2	

ANEXO 4. INVENTARIO DE BECK PARA DEPRESIÓN EN MAYORES DE 13 AÑOS.

Inventario de Depresión de Beck (BDI-2)

Nombre:.....Estado Civil..... Edad:..... Sexo.....
Ocupación Educación:.....Fecha:.....

Instrucciones: Este cuestionario consta de 21 grupos de afirmaciones. Por favor, lea con atención cada uno de ellos cuidadosamente. Luego elija uno de cada grupo, el que mejor describa el modo como se ha sentido **las últimas dos semanas, incluyendo el día de hoy**. Marque con un círculo el número correspondiente al enunciado elegido Si varios enunciados de un mismo grupo le parecen igualmente apropiados, marque el número más alto. Verifique que no haya elegido más de uno por grupo, incluyendo el ítem 16 (cambios en los hábitos de Sueño) y el ítem 18 (cambios en el apetito)

1. Tristeza

- 0 No me siento triste.
- 1 Me siento triste gran parte del tiempo
- 2 Me siento triste todo el tiempo.
- 3 Me siento tan triste o soy tan infeliz que no puedo soportarlo.

2. Pesimismo

- 0 No estoy desalentado respecto del mi futuro.
- 1 Me siento más desalentado respecto de mi futuro que lo que solía estarlo.
- 2 No espero que las cosas funcionen para mi.
- 3 Siento que no hay esperanza para mi futuro y que sólo puede empeorar.

3. Fracaso

- 0 No me siento como un fracasado.
- 1 He fracasado más de lo que hubiera debido.
- 2 Cuando miro hacia atrás, veo muchos fracasos.
- 3 Siento que como persona soy un fracaso total.

4. Pérdida de Placer

- 0 Obtengo tanto placer como siempre por las cosas de las que disfruto.
- 1 No disfruto tanto de las cosas como solía hacerlo.
- 2 Obtengo muy poco placer de las cosas que solía disfrutar.
- 3 No puedo obtener ningún placer de las cosas de las que solía disfrutar.

5. Sentimientos de Culpa

- 0 No me siento particularmente culpable.
- 1 Me siento culpable respecto de varias cosas que he hecho o que debería haber hecho.

- 2 Me siento bastante culpable la mayor parte del tiempo.
- 3 Me siento culpable todo el tiempo.

6. Sentimientos de Castigo

- 0 No siento que este siendo castigado
- 1 Siento que tal vez pueda ser castigado.
- 2 Espero ser castigado.
- 3 Siento que estoy siendo castigado.

7. Disconformidad con uno mismo.

- 0 Siento acerca de mí lo mismo que siempre.
- 1 He perdido la confianza en mí mismo.
- 2 Estoy decepcionado conmigo mismo.
- 3 No me gusta a mí mismo.

8. Autocrítica

- 0 No me critico ni me culpo más de lo habitual
- 1 Estoy más crítico conmigo mismo de lo que solía estarlo
- 2 Me critico a mí mismo por todos mis errores
- 3 Me culpo a mí mismo por todo lo malo que sucede.

9. Pensamientos o Deseos Suicidas

- 0 No tengo ningún pensamiento de matarme.
- 1 He tenido pensamientos de matarme, pero no lo haría
- 2 Querría matarme
- 3 Me mataría si tuviera la oportunidad de hacerlo.

10. Llanto

- 0 No lloro más de lo que solía hacerlo.
- 1 Lloro más de lo que solía hacerlo
- 2 Lloro por cualquier pequeñez.
- 3 Siento ganas de llorar pero no puedo.

11 Agitación

- 0 No estoy más inquieto o tenso que lo habitual.
- 1 Me siento más inquieto o tenso que lo habitual.
- 2 Estoy tan inquieto o agitado que me es difícil quedarme quieto
- 3 Estoy tan inquieto o agitado que tengo que estar siempre en movimiento o haciendo algo.

12 Pérdida de Interés

- 0 No he perdido el interés en otras actividades o personas.
- 1 Estoy menos interesado que antes en otras personas o cosas.
- 2 He perdido casi todo el interés en otras personas o cosas.
- 3. Me es difícil interesarme por algo.

- 0 Tomo mis propias decisiones tan bien como siempre.
- 1 Me resulta más difícil que de costumbre tomar decisiones
- 2 Encuentro mucha más dificultad que antes para tomar decisiones.
- 3 Tengo problemas para tomar cualquier decisión.

14. Desvalorización

- 0 No siento que yo no sea valioso
- 1 No me considero a mi mismo tan valioso y útil como solía considerarme
- 2 Me siento menos valioso cuando me comparo con otros.
- 3 Siento que no valgo nada.

15. Pérdida de Energía

- 0 Tengo tanta energía como siempre.
- 1. Tengo menos energía que la que solía tener.
- 2. No tengo suficiente energía para hacer demasiado
- 3. No tengo energía suficiente para hacer nada.

16. Cambios en los Hábitos de Sueño

- 0 No he experimentado ningún cambio en mis hábitos de sueño.
- 1^a. Duermo un poco más que lo habitual.
- 1b. Duermo un poco menos que lo habitual.
- 2a Duermo mucho más que lo habitual.
- 2b. Duermo mucho menos que lo habitual
- 3^a. Duermo la mayor parte del día
- 3b. Me despierto 1-2 horas más temprano y no puedo volver a dormirme

17. Irritabilidad

- 0 No estoy tan irritable que lo habitual.
- 1 Estoy más irritable que lo habitual.
- 2 Estoy mucho más irritable que lo habitual.
- 3 Estoy irritable todo el tiempo.

18. Cambios en el Apetito

- 0 No he experimentado ningún cambio en mi apetito.
- 1^a. Mi apetito es un poco menor que lo habitual.
- 1b. Mi apetito es un poco mayor que lo habitual.
- 2a. Mi apetito es mucho menor que antes.
- 2b. Mi apetito es mucho mayor que lo habitual
- 3^a. No tengo apetito en absoluto.
- 3b. Quiero comer todo el día.

19. Dificultad de Concentración

- 0 Puedo concentrarme tan bien como siempre.
- 1 No puedo concentrarme tan bien como habitualmente
- 2 Me es difícil mantener la mente en algo por mucho tiempo.
- 3 Encuentro que no puedo concentrarme en nada.

20. Cansancio o Fatiga

0 No estoy más cansado o fatigado que lo habitual.

1 Me fatigo o me canso más fácilmente que lo habitual.

2 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer muchas de las cosas que solía hacer.

3 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer la mayoría de las cosas que solía hacer.

21. Pérdida de Interés en el Sexo

0 No he notado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo.

1 Estoy menos interesado en el sexo de lo que solía estarlo.

2 Estoy mucho menos interesado en el sexo.

3 He perdido completamente el interés en el sexo.

Puntaje Total:

ANEXO 5. INVENTARIO DE SPENCE PARA ANSIEDAD EN MENORES DE 13 AÑOS.

Escala de Ansiedad Infantil de Spence

NOMBRE..... FECHA.....

Marca con una **X** la frecuencia con la que te ocurren las siguientes situaciones. No hay respuestas buenas ni malas.

1. Hay cosas que me preocupan.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
2. Me da miedo la oscuridad.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
3. Cuando tengo un problema noto una sensación extraña en el estómago.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
4. Tengo miedo.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
5. Tendría miedo si me quedara solo en casa.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
6. Me da miedo hacer un examen.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
7. Me da miedo usar aseos públicos.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
8. Me preocupo cuando estoy lejos de mis padres.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
9. Tengo miedo de hacer el ridículo delante de la gente..	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
10. Me preocupa hacer mal el trabajo de la escuela.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
11. Soy popular entre los niños y niñas de mi edad.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
12. Me preocupa que algo malo le suceda a alguien de mi familia.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
13. De repente siento que no puedo respirar sin motivo..	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
14. Necesito comprobar varias veces que he hecho bien las cosas (como apagar la luz, o cerrar la puerta con llave).....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
15. Me da miedo dormir solo.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
16. Estoy nervioso o tengo miedo por las mañanas antes de ir al colegio.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
17. Soy bueno en los deportes.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
18. Me dan miedo los perros.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
19. No puedo dejar de pensar en cosas malas o tontas...	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
20. Cuando tengo un problema mi corazón late muy fuerte.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
21. De repente empiezo a temblar sin motivo.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
22. Me preocupa que algo malo pueda pasarme.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
23. Me da miedo ir al médico o al dentista.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre

24. Cuando tengo un problema me siento nervioso.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
25. Me dan miedo los lugares altos o los ascensores.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
26. Soy una buena persona.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
27. Tengo que pensar en cosas especiales (por ejemplo en un número o en una palabra) para evitar que pase algo malo.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
28. Me da miedo viajar en coche, autobús o tren.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
29. Me preocupa lo que otras personas piensan de mí...	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
30. Me da miedo estar en lugares donde hay mucha gente (como centros comerciales, cines, autobuses, parques).....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
31. Me siento feliz.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
32. De repente tengo mucho miedo sin motivo.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
33. Me dan miedo los insectos o las arañas.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
34. De repente me siento mareado o creo que me voy a desmayar sin motivo.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
35. Me da miedo tener que hablar delante de mis compañeros de clase.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
36. De repente mi corazón late muy rápido sin motivo...	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
37. Me preocupa tener miedo de repente sin que haya nada que temer.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
38. Me gusta como soy.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
39. Me da miedo estar en lugares pequeños y cerrados (como túneles o habitaciones pequeñas).....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
40. Tengo que hacer algunas cosas una y otra vez (como lavarme las manos, limpiar, o poner las cosas en un orden determinado).....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
41. Me molestan pensamientos tontos o malos, o imágenes en mi mente.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
42. Tengo que hacer algunas cosas de una forma determinada para evitar que pasen cosas malas.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
43. Me siento orgulloso de mi trabajo en la escuela.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
44. Me daría miedo pasar la noche lejos de mi casa.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre
45. ¿Hay algo más que realmente te dé miedo?				
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No				
Escribe qué es.....				
¿Con qué frecuencia te pasa?.....	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> A veces	<input type="checkbox"/> Muchas veces	<input type="checkbox"/> Siempre

ANEXO 6. INVENTARIO DE BECK PARA ANSIEDAD EN MAYORES DE 13 AÑOS.

En el cuestionario hay una lista de síntomas comunes de la ansiedad. Lea cada uno de los ítems atentamente, e indique cuanto le ha afectado en la última semana incluyendo hoy:

Inventario de Ansiedad de Beck (BAI)

		En absoluto	Levemente	Moderadamente	Severamente
1	Torpe o entumecido.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	Acalorado.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	Con temblor en las piernas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	Incapaz de relajarse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	Con temor a que ocurra lo peor.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6	Mareado, o que se le va la cabeza.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7	Con latidos del corazón fuertes y acelerados.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8	Inestable.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9	Atemorizado o asustado.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10	Nervioso.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

		En absoluto	Levemente	Moderadamente	Severamente
11	Con sensación de bloqueo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12	Con temblores en las manos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13	Inquieto, inseguro.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14	Con miedo a perder el control.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15	Con sensación de ahogo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16	Con temor a morir.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17	Con miedo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18	Con problemas digestivos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19	Con desvanecimientos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20	Con rubor facial.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		En absoluto	Levemente	Moderadamente	Severamente
21	Con sudores, fríos o calientes.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

ANEXO 7. PEDSQL PARA NIÑOS

PedsQL™

Cuestionario Sobre Calidad de Vida Pediátrica

Versión 4.0 – Español para México

REPORTE para NIÑOS (edades 8-12)

INSTRUCCIONES

En la página siguiente hay una lista de cosas que pudieran ser un problema para ti. Por favor dinos **cuánto problema** ha sido ésto para ti en el **MES PASADO (un mes)**. Por favor encierra en un círculo la respuesta:

- 0 si **nunca** es un problema
- 1 si **casi nunca** es un problema
- 2 si **algunas veces** es un problema
- 3 si **con frecuencia** es un problema
- 4 si **casi siempre** es un problema

No hay respuestas correctas o incorrectas.
Si no entiendes una pregunta, por favor pide ayuda.

En el **MES PASADO** (un mes), cuánto problema ha sido ésto para tí...

SOBRE MI SALUD Y ACTIVIDADES (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Se me hace difícil caminar más de una cuadra	0	1	2	3	4
2. Se me hace difícil correr	0	1	2	3	4
3. Se me hace difícil practicar deportes o hacer ejercicio	0	1	2	3	4
4. Se me hace difícil levantar algo pesado	0	1	2	3	4
5. Se me hace difícil bañarme solo(a) en tina o regadera	0	1	2	3	4
6. Tengo dificultad para hacer quehaceres en la casa	0	1	2	3	4
7. Siento dolores	0	1	2	3	4
8. Me siento cansado(a)	0	1	2	3	4

SOBRE MIS EMOCIONES (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Me siento asustado(a) o con miedo	0	1	2	3	4
2. Me siento triste	0	1	2	3	4
3. Me siento enojado(a)	0	1	2	3	4
4. Tengo dificultad para dormir	0	1	2	3	4
5. Me preocupo por lo que me vaya a pasar	0	1	2	3	4

CÓMO ME LLEVO CON LOS DEMÁS (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Tengo dificultad para llevarme bien con otros niños	0	1	2	3	4
2. No quieren ser mis amigos otros niños	0	1	2	3	4
3. Se burlan de mí otros niños	0	1	2	3	4
4. No puedo hacer cosas que otros niños de mi edad pueden hacer	0	1	2	3	4
5. Se me hace difícil mantenerme físicamente igual que otros niños cuando juego con ellos	0	1	2	3	4

SOBRE LA ESCUELA (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Se me hace difícil poner atención en clase	0	1	2	3	4
2. Se me olvidan las cosas	0	1	2	3	4
3. Se me hace difícil estar al corriente con las tareas y las actividades en las clases	0	1	2	3	4
4. Falto a la escuela por no sentirme bien	0	1	2	3	4
5. Falto a la escuela para ir al doctor o al hospital	0	1	2	3	4

ANEXO 7. PEDSQL PARA TUTOR (PADRES)

PedsQL™

Cuestionario Sobre Calidad de Vida Pediátrica

Versión 4.0 – Español para México

REPORTE de PADRES para NIÑOS (edades 8-12)

INSTRUCCIONES

En la página siguiente hay una lista de cosas que pudieran ser un problema para su hijo(a). Por favor díganos cuánto problema ha sido esto para su hijo(a) en el **MES PASADO** (un mes). Por favor encierre en un círculo la respuesta:

- 0 si nunca es un problema
- 1 si casi nunca es un problema
- 2 si algunas veces es un problema
- 3 si con frecuencia es un problema
- 4 si casi siempre es un problema

No hay respuestas correctas o incorrectas.
Si Ud. no entiende una pregunta, por favor pida ayuda.

En el **MES PASADO** (un mes), cuánto **problema** ha tenido su hijo(a) con ...

FUNCIONAMIENTO FÍSICO (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Caminar más de una cuadra	0	1	2	3	4
2. Correr	0	1	2	3	4
3. Participar en actividades deportivas o hacer ejercicio	0	1	2	3	4
4. Levantar algo pesado	0	1	2	3	4
5. Bañarse solo(a) en tina o regadera	0	1	2	3	4
6. Tener dificultad para hacer quehaceres en la casa	0	1	2	3	4
7. Tener dolores	0	1	2	3	4
8. Sentirse cansado(a)	0	1	2	3	4

FUNCIONAMIENTO EMOCIONAL (problemas con...)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Sentirse asustado(a) o con miedo	0	1	2	3	4
2. Sentirse triste	0	1	2	3	4
3. Sentirse enojado(a)	0	1	2	3	4
4. Tener dificultad para dormir	0	1	2	3	4
5. Preocuparse por lo que le vaya a pasar	0	1	2	3	4

Funcionamiento Social (PROBLEMAS CON...)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Llevarse bien con otros niños	0	1	2	3	4
2. No quieren ser amigos de él o ella otros niños	0	1	2	3	4
3. Se burlan de él o ella otros niños	0	1	2	3	4
4. No poder hacer cosas que otros niños de su	0	1	2	3	4
5. Poder mantenerse físicamente igual que otros niños cuando	0	1	2	3	4

Funcionamiento Escolar (PROBLEMAS CON...)	Nunca	Casi nunca	Algunas veces	Con frecuencia	Casi siempre
1. Poner atención en clase	0	1	2	3	4
2. Olvidar cosas	0	1	2	3	4
3. Estar al corriente con las tareas y las actividades en las clases	0	1	2	3	4
4. Faltar a la escuela porque no se siente bien	0	1	2	3	4
5. Faltar a la escuela para ir al doctor o al hospital	0	1	2	3	4