



SECCIÓN ARTÍCULO REVISIÓN
Año 2014 Vol. 16(1) Págs. 112 - 119

Efectos de la quimioterapia en el sistema musculoesquelético de niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda

Effects of chemotherapy on the musculoskeletal system in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia

María Cristina Rodríguez Reyes¹, Diana Marcela Galván Canchila²

- 1 Fisioterapeuta. Especialista en docencia universitaria. Docente investigador, Universidad Manuela Beltrán. Bucaramanga, Colombia. e-mail: cristina.rodriguez@virtualumb.com
- 2 Fisioterapeuta. Especialista en docencia universitaria. Magíster en Salud Pública. Docente investigador, Universidad Manuela Beltrán. Bucaramanga, Colombia. e-mail: diana.galvan@virtualumb.com

Fecha de recepción: Noviembre 7 - 2013

Fecha de aceptación: Mayo 13 - 2014

Rodríguez MC, Galván DM. Efectos de la quimioterapia en el sistema musculoesquelético de niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. *Univ. Salud.* 2014;16(1): 112 - 119

Resumen

El propósito de esta revisión, es determinar el impacto del tratamiento de quimioterapia sobre el sistema musculoesquelético de los niños y adolescentes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). Los estudios pertinentes fueron identificados en las bases de datos Pubmed, LILACS y ScieLO, combinando los siguientes términos de búsqueda: leucemia linfoblástica, niños, osteonecrosis y efectos tardíos. Se tuvieron en cuenta 33 artículos, publicados entre 2002 y 2012, encontrándose mayor número de literatura disponible sobre las complicaciones en la administración de corticoides, constituyéndose la osteonecrosis como la principal consecuencia de la quimioterapia sobre el sistema musculoesquelético.

Palabras clave: Leucemia linfoblástica, niños, osteonecrosis, efectos adversos. (Fuente: DeCS, Bireme).

Abstract

The purpose of this review is to determine the impact of chemotherapy on the musculoskeletal system in children and adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Relevant studies were identified in the databases PubMed, LILACS, Elsevier and ScieLO, combining the following search terms: lymphoblastic leukemia, children, osteonecrosis and late effects. Thirty- three articles published between 2002 and 2012 were considered. More available literature was found on complications in the administration of corticosteroids, being osteonecrosis the main consequence of chemotherapy on the musculoskeletal system.

Key words: Lymphoblastic leukemia, children, osteonecrosis, late effects. (Source: DeCS, Bireme).

Introducción

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) representa el 25% de todos los tipos de cáncer en los niños con edades comprendidas entre 0-14 años y es la neoplasia de mayor frecuencia, dentro de las leucemias en este grupo de edad,¹ de ligero predominio en el género masculino y en la población caucásica,² dentro de los mecanismos de patogénesis de la enfermedad, diversos factores genéticos y ambientales pueden estar implicados;³ el cuadro clínico es muy variable, pues cursa inicialmente con síntomas inespecíficos sistémicos o inflamatorios,⁴ sin cambios hematológicos, que pueden confundirse con enfermedades reumáticas, lo que dificulta el diagnóstico diferencial y atrasa el diagnóstico precoz.^{5,6}

Desde los años sesenta la tasa de curación de LLA en niños se ha incrementado considerablemente, de menos de 30% a un 86%, lo cual ha sido adjudicado a la intensificación en la aplicación de los diferentes protocolos de quimioterapia e intervenciones profilácticas, que a su vez generan toxicidad, y complicaciones tardías, que pueden persistir años después del diagnóstico inicial, además se presentan recaídas por recurrencia de la enfermedad o neoplasias secundarias al tratamiento, que alteran en el paciente el desarrollo físico y psicológico, dejando secuelas que afectan su calidad de vida, con gran repercusión en el sistema musculoesquelético,^{1,3} especialmente en el desempeño muscular, rango de movimiento, postura, integridad articular, marcha, locomoción y balance, limitando su funcionalidad y participación en actividades familiares, sociales y recreativas.^{1,6-15}

Dado que el objeto de la fisioterapia es el estudio del movimiento corporal humano y busca, el mantenimiento, recuperación y habilitación del mismo en cualquiera de sus alteraciones a fin de lograr su rehabilitación integral y contribuir a una mejor calidad de vida e interacción del hombre con el entorno; es necesario conocer

las complicaciones de la LLA, especialmente de tipo musculoesqueléticas, por su incidencia en la pérdida de habilidades motrices e independencia funcional en los niños afectados, para orientar los objetivos y plan de intervención, de acuerdo al estadio de la enfermedad y condición del paciente.¹⁶

El propósito de esta revisión es determinar los efectos de la quimioterapia en el sistema musculoesquelético y sus implicaciones en el sistema osteomuscular de los niños y adolescentes con LLA.

Materiales y métodos

En esta revisión de literatura se incluyeron estudios relacionados con los efectos de la quimioterapia en niños y adolescentes con LLA y se limitó a los artículos relacionados con las complicaciones musculoesqueléticas, publicados entre 2002 y 2012 disponibles como texto completo en inglés, portugués o castellano.

La búsqueda se realizó a través de las bases de datos PubMed, LILACS, SciELO y Elsevier, combinando los términos leucemia linfoblástica, niños, osteonecrosis y efectos tardíos. Las listas de referencias de los estudios recuperados también fueron revisadas para identificar estudios adicionales, con un total de 116 hallazgos de los cuales se excluyeron 83, por estar asociados con Síndrome Down, otro tipo de leucemia o no estar relacionados con complicaciones musculoesqueléticas, finalmente se seleccionaron 33 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión, 22 en Pubmed, 8 en LILACS, 2 en SciELO, y 1 en Elsevier.

Los tipos de estudios seleccionados en esta revisión de literatura incluyeron: 2 Ensayos clínicos controlados (ECC), 1 Ensayo clínico aleatorizado (ECA), 3 estudios de cohorte, 4 de casos y control, 4 estudios transversales, 2 prospectivos, 10 estudios retrospectivos, 6 revisiones y finalmente 1 estudio cualitativo.

Las variables a investigar fueron: edad, género, etnia y complicación osteomuscular más frecuente.

Resultados

Los estudios incluidos en esta revisión, consideraron una población total de 5.192 pacientes con LLA, con una distribución por género de 51% masculino, 60% de los participantes se encontraban en el rango de 6-10 años de edad, la etnia del total de la población estudiada fue caucásica, 70% de las publicaciones se destacan por abordar las complicaciones de la quimioterapia en el sistema óseo.

La morbilidad esquelética en pacientes con LLA se puede presentar al inicio, durante y posteriormente a su tratamiento, manifestándose con dolor articular, pérdida de movilidad articular, fracturas, contracturas y deformidades;¹³ en un estudio realizado por Leite et al¹⁰ con una muestra de 108 pacientes tratados por LLA, 51% manifestó quejas musculoesqueléticas y 87% reportó cuadro febril asociado; un estudio realizado por Barbosa et al,¹⁷ con 61 pacientes diagnosticados con LLA, determinó en 62% de los participantes, dolor en las extremidades con predominio de rodillas, tobillos y codos, y en 39 % dificultad para caminar, sin evidenciar cambios hematológicos al inicio de la enfermedad, coincidiendo con lo reportado por Campos et al,⁸ señalando además la necesidad de realizar exámenes complementarios, como hemogramas seriados, con el fin de evitar el atraso en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad

Los corticoides hacen parte esencial de la quimioterapia dentro del tratamiento de la LLA y en altas dosis, pueden ocasionar complicaciones musculoesqueléticas incluyendo: debilidad muscular, miopatías, osteoporosis, fracturas y osteonecrosis (ON), la dexametasona se ha relacionado con el desarrollo de ON en niños mayores de 10 años afectando especialmente las

articulaciones que soportan peso como cadera y rodilla; el diagnóstico es realizado por medio de resonancia magnética y puede desarrollarse en el curso de la enfermedad, durante o después del tratamiento, ocasionando limitaciones en el rango de movimiento, disminución de cartílago intra articular y finalmente colapso de la articulación.^{8, 18, 19}

Marchese et al,¹⁴ evaluaron en 33 niños con LLA, la relación entre el grado de ON, dolor, rango de movimiento y funcionalidad; 60 % presentó ON bilateral de rodilla, con mayor número de casos en los rangos de edad de 5 - 10 años, el dolor y disminución en la flexión activa de cadera, pueden sugerir ON de cadera, sin embargo pacientes asintomáticos pueden desarrollar ON de rodilla; Estos resultados se asemejan a los encontrados por Kawedia et al,¹⁸ en un estudio con 364 pacientes 60 % reportó ON grado 0, 39 % eran asintomáticos con ON grado 1, y sólo el 3 % reportó síntomas con ON grado 2 - 4.

Dentro de los factores predictores para incrementar el riesgo de desarrollar ON, en pacientes con LLA se incluyen edad mayor a 10 años, género femenino e intensidad en el tratamiento de quimioterapia.^{18, 20, 21}

La osteoporosis está asociada con la administración, de dosis elevadas de metotrexato y corticoides, ocasionando una significativa reducción de la densidad mineral ósea y alteración en el funcionamiento de la hormona de crecimiento, con consecuencias sobre el metabolismo óseo.⁹

En un estudio realizado por Fischer et al,²² luego del primer mes de quimioterapia con 14 niños diagnosticados con LLA y un grupo control, de 14 niños sanos, encontraron en el grupo de niños con LLA disminución de la densidad mineral en columna y cadera, menor tejido magro y mayor porcentaje de grasa corporal; de otro lado, Follin et al,²³ en un estudio realizado con 44 pacientes con LLA tratados con quimioterapia y radiación

craneal, comparados con dos subgrupos control, con y sin terapia con hormona de crecimiento, con sus respectivos grupos control, determinaron la relación entre el déficit de la hormona de crecimiento y la disminución de la densidad ósea en el cuello femoral, lo que conlleva a un alto riesgo de osteoporosis prematura en esta población.

La obesidad ha sido reportada como un efecto tardío del uso crónico de corticoides en sobrevivientes con LLA,²³ y representa un factor de riesgo para complicaciones articulares incluso en la infancia;⁸ en un estudio realizado por Alves et al.²⁴ con 120 niños y adolescentes tratados por LLA con quimioterapia en un tiempo aproximado de dos años y medio, 14 % presentaron sobrepeso al momento del diagnóstico y al término del tratamiento el porcentaje de niños con sobrepeso se triplicó. Gelelete et al.²⁵ analizaron 116 niños sin sobrepeso y 65 con sobrepeso, diagnosticados con LLA y tratados con el protocolo Berlin-Frankfurt-Munich (BFM), que fueron clasificados en riesgo alto, intermedio y estándar, obteniendo resultados que confirman que el sobrepeso y obesidad son predictores de recaída de la enfermedad en pacientes de riesgo intermedio y alto; Janiszewski et al.²⁶ estudiaron 52 hombres y 62 mujeres jóvenes sobrevivientes de LLA, con sus respectivos grupos control que fueron tratados con y sin radiación craneal, encontrándose niveles más altos de leptina, mayor grasa abdominal y visceral y riesgo metabólico en el grupo de pacientes con radiación craneal, en cuanto al género las mujeres tuvieron menos masa magra y visceral, pero mayor grasa abdominal que los hombres.

El compromiso del balance fue evaluado por Wright et al.²⁷ comparando el equilibrio, actividad física y el estado general de salud, en 99 niños y jóvenes con LLA, al año de haber finalizado el tratamiento, con un grupo de 89 niños y jóvenes sin enfermedad, considerando las variables edad, riesgo de recaída, radiación craneal, tiempo

de tratamiento y sobrepeso, los resultados demostraron un pobre equilibrio en el grupo de niños tratados por LLA, con valoraciones bajas en actividad física y menor participación en actividades deportivas; estimando la obesidad, los tratamientos prolongados y la radiación craneal, como factores predictores de un pobre balance en este grupo.

La vincristina puede inducir neuropatía periférica sensoriomotora que se manifiesta con arreflexia, discapacidad sensorial, dolor, debilidad muscular y atrofia de predominio en extremidades distales, con disminución de los potenciales evocados sensitivos y motores de los nervios periféricos.²⁷

Jaimes et al.²⁸ evaluaron 24 pacientes con LLA, que recibieron tratamiento con vincristina y participaron en un programa de terapia física, de los cuales 12 fueron supervisados y los demás no; la alteración del nervio peroneo se presentó en 98 % de los casos, 96 % reportó degeneración axonal, el grupo de terapia física supervisado reportó mayores beneficios; la aplicación de neuroprotectores no modificó la evolución de la neuropatía; estos resultados coinciden con los de Anghelescu et al.²⁹ quienes evaluaron 498 pacientes tratados con protocolos de quimioterapia para LLA, analizando las siguientes variables: grupo de riesgo, edad, género, etnia, sobrepeso e inmunofenotipo, de las cuales, la etnia blanca no hispánica fue la única variable predictiva de dolor neuropático, 35% de los pacientes reportaron 207 episodios de dolor neuropático relacionado con la administración de vincristina, de localización más frecuente en miembros inferiores, espalda y mandíbula y 16 % al menos una recurrencia de dolor luego del episodio inicial.

Se aplicaron como parte del tratamiento del dolor neuropático, sin considerar su intensidad, opioides y gabapentina sin encontrarse prueba que ésta última impidiera la recurrencia del mismo.

Discusión

La ON es la complicación de la quimioterapia en el sistema musculoesquelético, de los niños y adolescentes con LLA de mayor frecuencia,^{14,19} de inicio asintomático y progresa a daño articular, de acuerdo a su etiología y tiempo de evolución, sin embargo existen otras complicaciones como las neuropatías periféricas, las artropatías, alteraciones en el crecimiento esquelético, obesidad, alteraciones en el equilibrio y osteoporosis, que generan gran repercusión en el sistema osteomuscular.^{14,20-22}

Las enfermedades mieloproliferativas de la infancia, frecuentemente se presentan con manifestaciones musculoesqueléticas que incluyen artritis, artralgia y dolor en miembros inferiores, que pueden confundirse con diversas formas de artritis juveniles, lo cual puede atrasar el diagnóstico e inicio apropiado del tratamiento;^{6,10} Tamashiro et al.³⁰ consideraron dos factores predictores para el diagnóstico de leucemia en la infancia trombocitopenia y dolor en miembros inferiores, en tanto que Jones consideró además otros factores como leucopenia e historia de dolor nocturno.³¹

La neuropatía periférica inducida por vincristina, está relacionada con la administración continua de este medicamento,²⁹ dando lugar a síntomas sensitivos, que van desde hipoestesia, leves parestesias a intensas disestesias y motores, como debilidad muscular de predominio distal (pies y manos), compromiso de la motricidad fina, disminución de reflejos osteotendinosos y mialgias,²⁸ que pueden ocasionar dispraxias e incrementar la disposición a caídas y fracturas.¹³

La estancia hospitalaria prolongada para la aplicación del tratamiento, el compromiso nutricional ocasionado por la quimioterapia y las complicaciones propias de la enfermedad, afectan el metabolismo óseo,²² y conlleva a descondicionamiento físico, que se asocia a una

serie de efectos tardíos en el niño, que incluyen disminución de la función neurológica y cognitiva, alteraciones en el crecimiento y desarrollo, compromiso cardiopulmonar, secuelas musculoesqueléticas y malignidad secundaria,³¹ lo cual genera un deterioro en la condición física durante y después del tratamiento del cáncer infantil y en última instancia, limita las posibilidades de participación en actividades recreativas y los roles del niño que dependen de la forma física adecuada.^{27,33}

Otro factor de impacto negativo en la aptitud física de los sobrevivientes de cáncer, es el síndrome de fatiga relativa al cáncer caracterizado por agotamiento relacionado con la enfermedad o su tratamiento y no como consecuencia de una actividad física, lo cual interfiere con su calidad de vida, afectando cerca del 70 al 96 % de los pacientes.³⁴

El manejo actual de pacientes con enfermedades neoplásicas incluye seguimiento y control luego de abandonar el centro hospitalario.¹² En los pacientes con LLA, éste se realiza hasta 10 años después de la fase de resolución de la enfermedad, período en el cual se manifiestan complicaciones médicas serias, por lo tanto, a la fecha, la atención se concentra no sólo en la supervivencia, sino también en la calidad de la supervivencia.³³

Conclusiones

El sistema musculoesquelético se encuentra altamente comprometido en los niños con LLA, no solo por las complicaciones propias de la enfermedad, sino también por los efectos secundarios de la quimioterapia, que ocasiona consecuencias en diferentes sistemas y pueden persistir años después de finalizado el tratamiento; estas alteraciones generan en el niño dependencia funcional, alteración en sus roles familiar, social, escolar y lúdico-recreativo comprometiendo su calidad de vida.

De otro lado el enfoque dado a la literatura revisada, no permite un claro conocimiento acerca de la prevención, evaluación y tratamiento de los efectos a mediano y largo plazo sobre el sistema músculo-esquelético, lo que hace necesario desarrollar estudios que permitan determinarlos, para dar mayor orientación al grupo médico y de rehabilitación sobre las intervenciones que brinden óptimos beneficios a los niños sobrevivientes de la enfermedad y sus familiares.

Referencias

1. Mody R, Li S, Dover D, Sallan S, Leinsinger W, Oeffinger K, et al. Twenty – five year follow up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. *Blood* [Internet]. 2008 Mar [citado 2013 Jul 25]; 111(12):5515-5523. Disponible en: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/111/12/5515.long>
2. Gilart G, Gainza S, Betancourt N, Portuondo N, Lluveras M. Características clínico epidemiológicas de las leucemias en el niño. *Medisan* [internet]. 2011 Dic [citado 2013 Jul 25];15(12):1714-19. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192011001200005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
3. Emerenciano M, Koifman S, Pombo- de- Oliveira M. Acute leukemia in early childhood. *Braz J Med Biol Res* [internet]. 2007 Jun [citado 2013 Jul 25];40(6):749-60. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-879X2007000600002&script=sci_arttext
4. Veras GL, Aragao VM, Santos AM. Acute lymphoblastic leukemia in Sao Luis. Clinical features and treatment. *Rev. Bras. Med* [internet].2008 Jul [citado 2013 Jul 25];69(7):173-181. Disponible en: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=5111
5. Salinas A, Coll M, Corttina P, Jiménez JM. Leucemias agudas. *Medicine* [internet]. 2012 Nov. [citado 2013 Jul 25]; 11(21):1268-79. Disponible en: <http://www.elsevierinstituciones.com/ei/0304-5412/11/1268>
6. Campos LMA, Goldstein S, Santiago R, Jesus A, Cristofani L, Odone F et al. Comprometimiento musculoesquelético como primeira manifestação de neoplasias. *Rev. Assoc. Med. Bras* [internet]. 2008 Mar-Abr [citado 2013 Jul 26]; 54(2):132-8. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v54n2/a15v54n2.pdf>
7. Pui C-H, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* [internet]. 2006 Jun [citado 2013 Jul 26]; 354(2):166-178. Disponible en: <http://www.pediahemonc.org/attachments/article/68/Pui%20C%202006%20NEJM.pdf>
8. Lingui CA. Glucocorticoid therapy: Minimizing side effects. *J Pediatr (Rio J)* [internet]. 2007 [citado 2013 Jul 26]; 83(5Suppl):S163-171. Disponible en: http://www.scielo.br/pdf/jped/v83n5s0/en_v83n5Sa07.pdf
9. Martínez A, Ojembarrena A, Orellana M, Castro J, Vincent M, Gómez T. Veinte años de experiencia en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. *An Pediatr (Bar)* [internet]. 2006 Sep [citado 2013 Jul 26]; 65(3):198-204. Disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/anales-pediatria-37/veinte-a%C3%B1os-experiencia-tratamiento-leucemia-linfoblastica-aguda-13092154-originales-2006>
10. Leite E, Muniz MT, Azevedo A, Souto F, Maia A, Gondim C. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com leucemia linfóide aguda. *Rev Bras Saude Matern infant* [internet].2007 Dic [citado 2013 Jul 27]; 7(4):413-21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S1519-38292007000400009>
11. Gregory T. Armstrong, Qi Liu, Yutaka Yasui, Joseph P. Neglia, Wendy Leisenring, Leslie L. Robison, Ann C. Late mortality among 5 year survivors of childhood cancer: A summary from the childhood cancer survivor study. *J Clin oncol* [internet].

- 2009 Mar [citado 2013 Jul 27]; 27(14):2328-38. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2677921/>
12. Cádiz V, Urzúa A, Campbell M. Calidad de vida en niños y adolescentes sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda. *Rev Chil Pediatr* [internet]. 2011 Abr [citado 2013 Jul 27]; 82(2):113-121. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062011000200005&lng=es
 13. Davies JH, Evans B, Jenney† M, Gregory W. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Clin Endocrinol* [internet]. 2005 Mar [citado 2013 Jul 27]; 63(1):1-9. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2005.02263.x/pdf>
 14. Marchese V, Connolly B, Able C, Booten A, Bowen P, Porter B, et al. Relationship among severity of osteonecrosis, pain, range of motion, and functional mobility in children, adolescents, and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Phys Ther* [internet]. 2008 Jun [citado 2013 Jul 27]; 88(3):341-50. Disponible en: <http://ptjournal.apta.org/content/88/3/341.long>
 15. Gilchrist L, Galantino M, Wampler M, Marchese V, Morris G, Ness, K. A framework for assessment in oncology rehabilitation. *Phys Ter* [internet]. 2009 Jun [citado 2013 Jul 27]; 89(3):286-305. Disponible en: <http://ptjournal.apta.org/content/89/3/286.long>
 16. Reglamentación del ejercicio de la profesión de fisioterapia. Ley 528/1999 de 14 de Septiembre. Diario oficial de la República, No 43.711, (09-20-99). Disponible en: http://www.mineducacion.gov.co/1621/articles-105013_archivo_pdf.pdf
 17. Barbosa CM, Nakamura C, Terreri MT, Lee ML, Petrilli SA, Hilario MO. Musculoskeletal manifestations as the onset of acute leukemias in childhood. *J Pediatr (Rio J)* [internet] 2002 Nov-Dec [citado 2013 Jul 29]; 78(6):481-84. Disponible en: <http://www.jped.com.br/conteudo/02-78-06-481/ing.asp>
 18. Kawedia J, Kaste S, Pei D, Panetta J, Cai X, Cheng C, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenetic determinants of osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* [internet]. 2011 Dic [citado 2013 Jul 29]; 117(8):2340-7. Disponible en: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/117/8/2340.long>
 19. Kari ova EJ, Wozniak A, Wu J, Neel D, Kaste S. How does osteonecrosis about the knee progress in young patients with leukemia? A 2- to 7-year study. *Clin Orthop Relat Res* [internet]. 2010 Jun [citado 2013 Jul 29]; 468(9):2454-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2919885/>
 20. Arico M, Bocolatte M, Silvestri D, Barisone E, Messina C, Chiesa R et al. Osteonecrosis on emerging complication of intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematol* [internet] 2003 Jul [citado Jul 29]; 88(7):235-241. Disponible en: <http://www.haematologica.org/content/88/7/747.long>
 21. Winkel M, Pieters R, Hop W, Kruseman H, Lequin M, Sluis I, et al. Prospective study on incidence, risk factors, and long-term outcome off osteonecrosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* [internet]. 2011 Sep [citado Jul 29]; 29(31):4143-50. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2011.37.3217>
 22. Fischer S, Neira L, Ferreiro M, Torres MT, Giadrosich V, Milinarsky A, et al. Densitometría ósea en niños leucémicos al completar el primer mes de quimioterapia. *Rev Méd Chile* [internet]. 2005 Ene [citado 2013 Jul 29]; 133(1):71-6. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872005000100009&script=sci_arttext
 23. Follin C, Link K, Wiebe T, Moëll C, Björk J, Erfurth E. Bone loss after childhood acute lymphoblastic leukemia: and observational study with and without GH therapy. *Eur J Endocrinol* [internet]. 2011 Mar [citado 2013 Ago 02]; 164(5):695-703. Disponible en: <http://eje-online.org/content/164/5/695.long>
 24. Alves JGB, Pontes C, Lins M. Excesso de peso em crianças e adolescentes sobrevivientes de

- leucemia linfoide aguda- estudio de coorte. *Rev Bras Hematol hemoter* [internet]. 2009 Nov [citado 2013 Ago 02]; 31(6):427-431. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000600010
25. Gelelete C, Pereira S, Azevedo A, Thiago L, Mundim M, Land M, et al. Overweighth as a prognostic factor in children with acute lymphoblastic leukemia. *Obesity* [internet]. 2011 Sep [citado 2013 Ago 02]; 19(9):1908-11. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/oby.2011.195/pdf>
26. Janiszewski P, Oeffinger K, Church T, Dunn A, Eshelman D, Victor R, et al. Abdominal obesity, liver fat, and muscle composition in survivor of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* [internet]. 2007 Jul [citado 2013 Ago 02]; 92(10):381-21. Disponible en: <http://jcem.endojournals.org/content/92/10/3816.long>
27. Wright M, Galea V, Barr R. Proficiency of balance in children and youth who have had acute lymphoblastic leukemia. *Phys Ther* [internet]. 2005 Ago [citado 2013 Ago 05]; 85(8):782-790. Disponible en: <http://ptjournal.apta.org/content/85/8/782.full.pdf+html>
28. Jaimes E, Ochoa L, Onoko P. Cambios electrofisiológicos de la neuropatía periférica por vincristina posteriores a un programa de terapia física en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp infant Mex* [Internet]. 2009 Dic [citado 2013 Ago 05]; 66(6):529-536. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462009000600007&lng=es
29. Anghelescu D, Faughnan L, Jeha S, Relling M, Hinds P, Sandlund J. Neuropathic pain during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2011 Feb [citado 2013 Ago 05]; 57(7):1147-1153. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3136575/>
30. Tamashiro M, Aikawa N, Campos L, Cristofani L, Filho V, Silva C. Discrimination of acute lymphoblastic leukemia from systemic-onset juvenile idiopathic arthritis at disease onset. *Clinics* [Internet]. 2011 Oct [citado 2013 Ago 08]; 66(10):1665-69. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322011001000001&lng=en&nrm=iso
31. Jones O, Spencer C, Bowyer S, Dent P, Gottlieb B, Rabinovich C. A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from Juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* [Internet]. 2006 May [citado 2013 Ago 08]; 117:840-4. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/117/5/e840.full.pdf+html>
32. Prinsen E, Bleijenberg G, ZwartsM, Hopman M, Heerschap A, Van Laarhoven H. Physiological and neurophysiological determinants of post cancer fatigue: design of a randomized controlled trial. *BMC Cancer* [Internet]. 2012 Jun [citado 2013 Ago 08]; 12(256):1-7. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/12/256>
33. Huang T, Kness K. Exercise interventions in children with cancer: A review. *Int J Pediatr* [Internet]. 2011 Sep [citado 2013 Ago 08]; 326-333. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/ijped/2011/461512/>
34. Blaney J, Lowe-Strong A, Rankin J, Campbel A, Allen J, Gracey K. The cancer rehabilitation journey: Barriers to and facilitators of exercise among patients with cancer-related fatigue. *Phys Ther* [Internet]. 2010 Ago [citado 2013 Ago 08]; 90(8):1135-1147. Disponible en: <http://ptjournal.apta.org/content/early/2010/06/17/ptj.20090278>