

ARTÍCULO ORIGINAL

Cambios electrofisiológicos de la neuropatía periférica por vincristina posteriores a un programa de terapia física en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda

Electrophysiological changes of peripheral neuropathy with vincristine after a physical therapy program in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia

Ernesto Díaz-Jaimes, Laura Peñaloza-Ochoa, Patricia Midory Parada-Onoko

Resumen

Introducción: Dentro de los fármacos utilizados para el tratamiento de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) se encuentra la vincristina, medicamento cuyo efecto más temido es la afección de los nervios periféricos; al depender ésta de tiempo y dosis, produce a largo plazo una discapacidad física que limita las actividades básicas de la vida diaria (AVD). **Objetivo:** Demostrar que los pacientes con LLA sometidos a un programa de terapia física supervisada presentan mejoría que se confirma con el estudio de velocidades de neuroconducción (VNC) tanto de nervios motores como de nervios sensoriales.

Métodos: Estudio experimental, comparativo, longitudinal, prospectivo realizado en el departamento de Rehabilitación del Hospital Infantil de México. Se incluyeron 24 pacientes que reunieron los criterios de inclusión. Se dividieron en dos grupos: 1) supervisado, en el que recibieron un programa de terapia física de forma regular y supervisada por 3 meses, y 2) no supervisado en el que recibieron el programa habitual de terapia física. En ambos grupos se realizaron estudios de VNC previa y posteriormente a los programas de terapia física. Se compararon la latencia, amplitud y velocidad de neuroconducción de los nervios sensoriales y motores.

Abstract

Background: Vincristine is among the drugs used for the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Because it is time- and dose-dependent, it is a drug whose most-feared effect is affectation of the peripheral nerves. It produces long-term physical incapacity that limits activities of daily living. We undertook this study to demonstrate that ALL patients who were enrolled in a supervised program of physical therapy presented confirmed improvement using the nerve conduction velocity (NCV) test of motor and sensorial nerves.

Methods: This was an experimental, comparative, longitudinal, and prospective study carried out in the Department of Rehabilitation of the Hospital Infantil of Mexico «Federico Gomez.» Twenty four patients who fulfilled the inclusion criteria were included. Patients were divided into two groups: group 1—supervised group who received a program of regular, supervised physical therapy for 3 months and group 2—unsupervised group who received a regular program of physical therapy. In both groups, NCV studies were carried out prior to and subsequent to the physical therapy regime. Latency, amplitude and NCV of sensorial and motor nerves of the four extremities were compared.

Departamento de Rehabilitación, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D.F., México.

Fecha de recepción: 27-01-09

Fecha de aceptación: 07-08-09

Resultados: La media de edad fue de 7.7 años, el género masculino representó el 75% de los pacientes. El nervio peroneo presentó afección en el 98% de los casos y la degeneración axonal fue la neuropatía más frecuente (96%). La relación de los resultados obtenidos en los estudios de VNC del primero y segundo estudio de ambos grupos fue estadísticamente no significativa ($P > 0.01$), mientras que la relación en los estudios de VNC entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($P < 0.01$). Concluimos que el programa de terapia física para pacientes con leucemia y neuropatía por vincristina realizado de forma regular, con adecuada supervisión y vigilancia, presenta mayores beneficios que pueden ser medidos de forma objetiva en los estudios de VNC.

Palabras clave: Leucemia linfoblástica aguda, vincristina, nervios periféricos, velocidades de neuroconducción, terapia física.

Results: The peroneal nerve was affected in 98% of the cases and axonal degeneration was the most frequent neuropathy appearing in 96% of subjects. Relationship of the results obtained in the NCV studies (both prior and subsequent) in both groups was statistically non-significant ($P > 0.01$), whereas the relationship of the NCV studies between groups was statistically significant ($P < 0.01$). Under appropriate supervision and monitoring, the physical therapy program for patients with leukemia and neuropathy treated regularly with vincristine displays major benefits that are able to be measured objectively by NCV studies.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, vincristine, peripheral nerves, nerve conduction velocity test, physical therapy.

Introducción

Las enfermedades hematológicas malignas suponen el mayor porcentaje de cáncer en la infancia, el 31% de todas las enfermedades neoplásicas en los niños de raza blanca y el 24% en niños afroamericanos.^{1,2} La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad maligna que produce acumulación de células linfoides inmaduras de la médula ósea (linfoblastos) que desplazan a los elementos hematopoyéticos normales.³⁻⁵ Estas células se liberan en sangre periférica a través de la cual se dispersan por todo el cuerpo infiltrando todos los sistemas orgánicos.^{1,2} Es la neoplasia pediátrica más común y supone el 80% de todos los casos de leucemia aguda detectados en niños.^{4,6} En el Hospital Infantil de México Federico Gómez se presentaron más de 326 casos de diagnóstico reciente, durante el periodo del 2000 al 2008; en los últimos dos años se presentaron 62 casos.

Ante esta incidencia, el objetivo del tratamiento es la erradicación del clono leucémico al reemplazar la médula ósea, lo que permite la repoblación por células madre normales. Dentro de los múltiples fármacos utilizados para el tratamiento se encuentra la vincristina, medicamento cuyo efecto más temido es la afección de los nervios periféricos; esto

da lugar a síntomas motores, sensitivos o autónomos. Estos síntomas suelen ser difusos, simétricos y de predominio distal. La debilidad muscular puede limitarse a zonas distales o extenderse en casos crónicos. El espectro de síntomas sensitivos va desde la completa pérdida de la sensibilidad y sensación de hormigueo ligero a una importante disestesia.⁷⁻⁹ Este efecto se exagera por la combinación con otros anticancerígenos.¹⁰

Existen diferentes modalidades de tratamiento, y depende de la respuesta y la severidad de la enfermedad, dónde es posible disminuir la neuropatía;^{10,11} aunque esto produce a largo plazo una discapacidad física que limita las actividades básicas de la vida diaria (AVD), lo que dificulta la rápida reintegración del paciente a su entorno social.¹² La dosis y la duración del tratamiento con vincristina están en relación directa con el daño, el cual es evidente tanto clínica como electrofisiológicamente.¹³

Un método no invasivo, objetivo, cuantificable y práctico para obtener información sobre la función nerviosa, con la finalidad de observar los cambios fisiopatológicos que ocurren en los pacientes con neuropatía, es la medición de las velocidades de neuroconducción (VNC).¹⁴ Los cambios se caracterizan por presentar daño axonal y pérdida neuronal con des-

mielinización. El daño axonal reduce la amplitud de los potenciales de acción, mientras que la desmielinización produce latencias prolongadas y eventualmente también puede producir decremento en la amplitud. Todo esto se ve reflejado en la disminución en las velocidades de neuroconducción.¹²

La fisioterapia consiste en el tratamiento de problemas con posibilidad de mejora que no pueden revertirse ni tratarse, pero siempre identificando el problema específico durante la evaluación. El aspecto importante de la fisioterapia en las neuropatías agudas son la prevención de las contracturas, el control del dolor y la asistencia respiratoria. En las neuropatías crónicas son importantes las remisiones tempranas para aconsejar sobre las actividades para mantener la deambulación y evitar complicaciones prevenibles como las deformidades del pie entre otras. Por lo tanto el manejo está basado en ejercicios de fortalecimiento, estiramientos, movilizaciones y alivio del dolor.¹⁵

El objetivo principal es demostrar que los pacientes que fueron sometidos a un programa de terapia física supervisada presentan mejoría que se confirma con el estudio de velocidades de neuroconducción, tanto de nervios motores como de nervios sensoriales.

Métodos

El presente es un estudio de carácter experimental, comparativo, longitudinal y prospectivo. El universo de trabajo fueron los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que acudieron al departamento de Rehabilitación del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de inclusión. Se incluyeron pacientes pediátricos de 4 a 16 años de edad, que cuenten con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, que hayan recibido quimioterapia con vincristina en el HIM FG y que cuenten con estudio de VNC previo y posterior al programa de terapia física. Se excluyeron los pacientes que presentaron inmunosupresión importante, que por condiciones generales no pudie-

ron ingresar al programa de terapia física, que no recibieron manejo con vincristina o que se encontraban en etapa de vigilancia, y aquellos que no recibieron la plática de inducción al programa de terapia física. Se eliminaron los pacientes que terminaron las sesiones de quimioterapia antes de la programación de su segundo estudio de VNC, los que no completaron el estudio de VNC en cualquiera de sus etapas, los que presentaron efectos adversos a la quimioterapia que pusieron en peligro su vida, aquellos que abandonaron voluntariamente el programa, los que presentaron menos de 3 asistencias al programa de terapia física o los que murieron.

Se captaron 78 pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda durante el periodo del 2006 al 2008. Vía telefónica se contactó un total de 30 pacientes que reunieron los criterios de inclusión. Recibieron una plática informativa del estudio y de la importancia de llevar a cabo un programa de terapia física supervisado, con la finalidad de sensibilizar a los pacientes sobre la necesidad de un programa en casa. Así mismo, firmaron una carta de consentimiento informado para participar en el estudio.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos. El primero, denominado grupo supervisado, se formó con los pacientes que aceptaron participar en el estudio y cumplieron con los siguientes aspectos: acudieron a la plática inicial de sensibilización, ingresaron al programa de terapia física y recibieron enseñanza para realizarlo en casa. Recibieron un folleto como guía. También acudieron cuando menos en tres ocasiones a la revisión y supervisión del programa de terapia física.

El segundo se denominó grupo no supervisado, y se formó con los pacientes que aceptaron participar en el estudio y que cumplieron con la plática inicial de sensibilización, pero por diferentes circunstancias se encontraban incapacitados para asistir a las revisiones y supervisiones del programa de terapia física; sin embargo, acudieron a la consulta de rehabilitación donde se les envió al programa habitual de terapia física.

En ambos grupos se realizaron estudios de VNC en el departamento de Rehabilitación del HIM Federico Gómez, previo al inicio del programa de terapia física, por parte del personal especializado del área del electrodiagnóstico. Todos fueron realizados y analizados por el mismo médico especialista. Se valoraron los siguientes parámetros: 1) amplitud, 2) latencia y 3) velocidad de conducción nerviosa de los potenciales de acción. Los nervios valorados fueron: a) motores (mediano y cubital para miembros superiores y tibial y peroneo para miembros inferiores), y b) sensoriales (mediano y cubital para miembros superiores y sural para miembros inferiores). El equipo con el que se realizaron los estudios fue un electromiógrafo Nicolet (modelo Viking Select de 4 canales). En cuanto a las especificaciones técnicas de los aparatos para cada una de las velocidades realizadas, se tomaron como base los estándares recomendados por la Federación Internacional de Neurofisiología Clínica (International Federation of Clinical Neurophysiology IFCN). Los resultados obtenidos fueron comparados y analizados en base a los rangos de referencia establecidos por Jones y cols. para pacientes pediátricos.¹⁶

La supervisión del programa física estuvo a cargo de una licenciada en Terapia Física durante los 6 meses que duró. Al finalizar el periodo establecido de terapia física, se programó el segundo estudio de VNC en ambos grupos, con tres meses de diferencia entre cada uno. Éste se realizó bajo las mismas condiciones anteriores y se valoraron los mismos parámetros del potencial de acción nervioso de los nervios motores y sensoriales de las cuatro extremidades.

El programa de terapia física para el grupo supervisado consistió en 4 fases: 1) fase de calentamiento, 2) fase de entrenamiento, 3) fase de estiramientos y enfriamientos y 4) uso de texturas para manejo de sensibilidad. El número de repeticiones y la resistencia estaba en relación a la edad y a las características propias del paciente, teniendo una media de 10 repeticiones por cada ejercicio.

El análisis de los datos se realizó en el programa estadístico SPSS 11.5. Se llevó a cabo una estadística descriptiva en base a medidas de tendencia central y de dispersión (media y desviación estándar, respectivamente) para las variables cuantitativas. Se determinaron frecuencias para las variables cualitativas. Asimismo, las relaciones entre la dosis, la administración del neuroprotector, la relación entre las diferencias de los estudios del mismo grupo y la relación entre los estudios entre los dos grupos se analizaron con la *t Student*.

Resultados

Un total de 30 pacientes ingresaron al estudio. Se eliminaron 6 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión. El grupo supervisado se conformó por 13 pacientes y el grupo no supervisado por 11 pacientes.

La edad de ambos grupos osciló entre los 4 y 16 años con una media de 7.7 años en ambos grupos. La media en el grupo supervisado fue de 7.6 años y la media del grupo no supervisado fue 8.8 años.

El género más frecuente en ambos grupos fue el masculino, que representaba el 75% del total que correspondió a 18 pacientes. Mientras que el género femenino representó el 25%, correspondiendo a 6 pacientes.

La media de ciclos de vincristina para cada paciente fue de 11. La dosis promedio para ambos grupos fue de 1.5 mg en cada ciclo. Un total de 10 pacientes recibieron tratamiento farmacológico con neuroprotector y representaban el 41% del total de pacientes en ambos grupos. En el grupo supervisado recibieron tratamiento 2 pacientes (15%) mientras que en el grupo no supervisado recibieron tratamiento 8 pacientes (72%).

Resultados de los estudios de electrodiagnóstico

En el grupo supervisado el 15% de los pacientes presentaron afección sensorial durante el primer estudio y 4% durante el segundo. La afección en la

latencia de los nervios motores se vió afectada un 46% durante la primera valoración y 11% durante la segunda. La afección en la amplitud motora se presentó en el 48% de los casos en el primer estudio y 48% durante el segundo. Las velocidades de neuroconducción se vieron afectadas en el 38% durante el primer estudio y 4% durante la segunda valoración. El tipo de neuropatía más frecuente en ambos estudios fue la degeneración axonal, ya que representó el 84% del total de los casos, 46% presentados durante el primer estudio y 38% durante la segunda valoración. La neuropatía mixta caracterizada por degeneración del tipo axonal y desmielinizante se presentó en el 7% con casos en ambos estudios, mientras que el 3% presentó neuropatía incipiente durante el segundo estudio.

En el grupo no supervisado el 18% presentó afección sensorial en el primer estudio y 18% en el segundo. Con respecto a la latencia motora el 60% de los pacientes presentaron afección en el primer estudio y 35% en el segundo estudio. La amplitud del potencial de acción se vio afectada en el 90% de los pacientes en el primer estudio y 86% en el segundo estudio. La velocidad de conducción se afectó en el 53% durante el primer estudio y 40% durante el segundo. El tipo de neuropatía más frecuente en ambos estudios fue la degeneración axonal, ya que representó el 81% del total de los casos, 45% presentados durante el primer estudio y 36% durante la segunda valoración. La neuropatía tipo desmielinizante se presentó en el 9% de los casos, ambos durante el primer

estudio, mientras que la neuropatía sensorio-motora mixta se presentó en el 9% de los casos también durante el primer estudio.

La relación entre la dosis de vincristina y los cambios en los estudios de VNC fue estadísticamente no significativa ($P > 0.01$). La relación entre los cambios en las VNC y la administración de neuroprotector fue estadísticamente no significativa ($P > 0.01$). La relación de los resultados obtenidos en los 3 parámetros del potencial de acción en ambos estudios del grupo supervisado fue estadísticamente no significativa ($P > 0.01$). La relación encontrada en los resultados de ambos estudios del grupo no supervisado fue estadísticamente no significativa ($P > 0.01$). Finalmente la relación en los estudios de VNC obtenidos en ambos grupos estudiados fue estadísticamente significativa ($P < 0.01$) (Cuadro 1 y 2).

Discusión

Las leucemias son las neoplasias más comunes durante la infancia y constituyen un problema de salud dadas las secuelas que condicionan; éstas limitan la reintegración del paciente a su entorno social, las afecciones periféricas durante el tratamiento son bien conocidas y dan diferentes manifestaciones clínicas. En este estudio consideramos que un programa fisiátrico supervisado, enfocado al manejo de neuropatías, condiciona mejoría en los pacientes y se demuestra con los estudios de VNC de nervios sensoriales y motores.

Cuadro 1. Medias obtenidas en el grupo supervisado y no supervisado en las latencias, amplitud y velocidades de neuroconducción de los nervios motores

Nervios Grupos	Latencia ms				Amplitud uV				VCN m/s			
	GS*		GNS**		GS		GNS		GS		GNS	
Estudios	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°
Mediano	2.6	3.2	4.4	3.5	5.5	5	4.7	4.8	45.5	47.3	55.5	58.7
Cubital	2.2	2.6	2.8	2.6	4.1	4.3	5.4	4.5	47.4	51.6	60.5	52.7
Tibial	3.2	3.2	3.4	3.5	9	8.8	7.7	7.6	42.2	42.4	47.4	48.5
Peroneo	3.2	3.8	4.6	4.8	1.5	1.5	1.2	1.1	42.4	41.6	48.1	47.8

* GS: Grupo supervisado (n =13); ** GNS: Grupo no supervisado (n =11)

Cuadro 2. Medias obtenidas en el grupo supervisado y no supervisado en las latencias, amplitud y velocidades de neuroconducción de los nervios sensoriales

Nervios Grupos	LATENCIA ms				AMPLITUD μ V				VCN m/s			
	GS*		GNS**		GS		GNS		GS		GNS	
Estudios	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°	1°	2°
Mediano	2.5	2	2.2	2.2	26.4	25.5	19	21	41.7	39.9	49.2	41.3
Cubital	1.6	1.9	2.1	2.1	17.3	20.1	17.2	14.8	35.7	38.7	46.6	43.1
Sural	1.9	1.7	1.9	2	14.1	14	13.6	13.1	41	35.5	45.8	43.8

* GS: Grupo supervisado (n =13); ** GNS: Grupo no supervisado (n =11).

En relación a la distribución de género, los pacientes de este estudio son predominantemente masculinos en ambos grupos, coincidiendo con lo reportado por Donat y Goldberg, quienes afirman que la población masculina es más susceptible de presentar leucemia de 1.2 a 1.3 veces más que el género femenino.^{2,7} La media de edad de nuestros pacientes es de 7.7 años, mayor a la reportada en la literatura como pico máximo de aparición de la enfermedad y está en relación a que la mayoría de nuestros pacientes tienen por lo menos un año de haber sido diagnosticados por primera vez.

El tipo de leucemia que se presentó con mayor frecuencia en nuestros pacientes fue la L2, lo que no corresponde a lo descrito por Biondi, quien refiere que la LLA L1 constituye, con gran diferencia, el tipo más común de células en niños que padecen leucemia.³

Los pacientes estudiados se encontraron con manejo continuo, recibiendo ciclos de vincristina de forma regular. Ueberall refiere que los cambios encontrados estaban en relación con el número de ciclos de administración del fármaco.¹⁷

La dosis promedio de vincristina que recibieron nuestros pacientes fue de 2 mg dosis única. Ésta se encuentra en relación al peso y la edad del paciente al momento de iniciar el ciclo de quimioterapia. No encontramos relación estadísticamente significativa entre la cantidad administrada de vincristina y el grado de afección en los parámetros de las VNC, aunque siempre existió una disminución en la amplitud y latencia en todos los casos; esto coincide con lo reportado por Hartman y cols. que no en-

contraron diferencias entre la dosis y los cambios en las VNC y los datos clínicos;¹⁸ mientras que Verstappen y cols. observaron una marcada diferencia de la dosis acumulativa entre los cambios electrofisiológicos y clínicos.¹⁹

El 41% de nuestros pacientes recibieron en algún momento manejo farmacológico con algún neuroprotector. Éste fue indicado posteriormente al tratamiento con vincristina, por presentar sintomatología importante. No encontramos diferencias significativas en los resultados de las VNC entre los pacientes que recibieron tratamiento y en los que no, independientemente del manejo de terapia física. Esto concuerda con lo descrito por Harila-Saari quien comparó las VNC en tres grupos con manejo farmacológico diferente, pero respetando siempre la dosis de vincristina, y observó que éstas se mantenían prolongadas sin ser significativamente diferentes entre ellas.¹⁴ También concuerda con lo descrito por Verstappen y cols. quienes refieren que, a pesar de no cuantificar los cambios en el cuadro clínico, no observaron mejoría de los estudios de electrodiagnóstico.¹⁹

Se encontró afección sensorial y motora en el 96% de los pacientes desde el primer estudio, lo que coincide con lo reportado por Vainionpaa y cols. quienes confirmaron la presencia de neuropatía en más del 90% de los pacientes estudiados, que inició desde el primer ciclo y persistió aún después de dos años de la última administración.²⁰

El tipo de neuropatía que se presentó con mayor frecuencia en nuestro estudio fue la degeneración axonal, que corresponde a la afección en la ampli-

tud del potencial de acción nervioso. Esto concuerda con lo descrito por Harila-Saari quien observó que los cambios que se presentan en las neuropatías por vincristina se caracterizan por presentar daño axonal y pérdida neuronal con desmielinización.¹⁴ El daño axonal reduce la amplitud de los potenciales de acción, mientras que la desmielinización produce latencias prolongadas y eventualmente también produce decremento en la amplitud. Todo esto se ve reflejado en la disminución de las velocidades de neuroconducción. Por otro lado, Ueberall mostró que la degeneración axonal es la principal alteración que se observa en los estudios histopatológicos, tanto en modelos animales como humanos, y de forma secundaria, también se observan cambios en la conformación de la mielina.¹⁷ Esta condición permanece aun después de terminar el tratamiento.

Nuestro estudio mostró mayor afección en los nervios motores que sensoriales. El nervio que presentó mayor afección en los 3 parámetros valorados en las VNC fue el peroneo, seguido del mediano y el tibial. Estos datos no concuerdan con lo descrito por Verstappen y cols. quienes afirman que los cambios sensoriales se presentan con mayor frecuencia ya que existe mayor sensibilidad de las fibras delgadas mielínicas y amielínicas, que corresponden tanto a fibras sensoriales como a fibras del sistema nervioso autónomo.¹⁹

En nuestro estudio observamos que no existió diferencia significativa al comparar los resultados obtenidos de los estudios de VNC en cada grupo. Esto puede relacionarse con la diferencia del tiempo en el que se realizaron los estudios. El tiempo promedio de regeneración nerviosa es de aproximadamente 1 mm/día¹² y está en relación a las condiciones que provocaron la neuropatía. Con la administración recurrente de vincristina, el período de regeneración nerviosa no se lleva a cabo, por lo que los cambios de los estudios electrodiagnósticos son imperceptibles.

Encontramos que la diferencia en la relación de las VNC entre el grupo supervisado y el grupo no

supervisado se debió a la adecuada supervisión del programa de terapia física que se realizó de forma regular con apego al programa de casa; éste presentó mayores beneficios que aquel que se realizó en forma esporádica, sin revisión y sin supervisión regulares; estas diferencias pudieron ser cuantificadas por medio de estudios de electrodiagnóstico.

La medición de las VNC es un método objetivo, cuantificable y práctico para obtener información sobre la función nerviosa con la finalidad de observar los cambios fisiopatológicos que ocurren en los pacientes con neuropatía.

Los pocos cambios evidenciados en los estudios de VNC pueden estar en relación al poco tiempo que duró el programa de terapia física y al número de pacientes.

Por lo tanto, proponemos realizar estudios con las mismas características. Sugerimos aumentar el período de tiempo para la realización de los estudios de VNC, por lo menos a meses, con la finalidad de permitir mayor regeneración nerviosa que pueda ser reflejada en todos los parámetros del potencial de acción.

Este trabajo nos permitió concluir lo siguiente: 1) el programa de terapia física para pacientes con leucemia y neuropatía por vincristina realizado de forma regular, con adecuada supervisión y vigilancia, presenta mayores beneficios que pueden ser medidos de forma objetiva en los estudios de VNC; 2) el nervio afectado con mayor frecuencia en las neuropatías por vincristina es el peroneo; 3) la disminución en la amplitud del potencial de acción tanto en nervios sensoriales como motores es el parámetro más afectado en los estudios de VNC y expresa degeneración axonal característica de este tipo de neuropatía; 4) la dosis de vincristina y la administración de neuroprotectores no modificaron la evolución de la neuropatía.

Autor de correspondencia: Ernesto Díaz-Jaimes
Correo electrónico: diaz_jaimes@hotmail.com

Referencias

1. Cervera Bravo A. Cáncer. Panorámica general. Aspectos básicos de la epidemiología, etiología, genética y diagnóstico. *Pediatría de Atención Primaria* 2005;27:63-79.
2. Donat J. Características generales del cáncer pediátrico. *Viure en Salut* 73 2006;12:4-5.
3. Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui CH. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood* 2000;96:24-33.
4. Kara M, Kelly MD. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Hematology/Oncology Secrets*. Philadelphia: Hanley and Belfus Inc.; 2002. p. 109-114.
5. Ferro Delgado MT, Cabello Albendea P. Bases genéticas y herencia en oncología pediátrica. *Hematología y Oncología Pediátrica*. Madrid: Ergon; 2005. p. 239-249.
6. Carroll EL, Bhojwani D, Min DJ, Raetz E, Relling M, Davies S, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2003;102-131.
7. Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, Dalton VK, Gelber RD, Lehmann L, et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol* 2003;21:3616-3622.
8. Ferrís Tortajada J, Ortega García JA, Marco Macías A, García Castell J. Medio ambiente y cáncer pediátrico. *An Pediatr (Barc)* 2004;61:42-50.
9. Hutchinson RJ, Gaynon PS, Sather H, et al. Intensification of therapy for children with lower-risk acute lymphoblastic leukemia: long-term follow-up of patients treated on Children's Cancer Group Trial 1881. *J Clin Oncol* 2003;21:1790-1797.
10. Bromberg MB. Peripheral neurotoxic disorders. *Clin Neurobehav Toxicol* 2000;18:681-689
11. Postma TJ, Heimans JJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. The impact of chemotherapy induced peripheral neuropathy, clinical studies and quality of life. *Thela Thesis*, Amsterdam; 1998. p 7-12
12. Kimura J. Polyneuropathies: Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle. *Principles and Practice*. Philadelphia: FA Davis. 1989; p 462-481.
13. Carbone PP, Bono V, Freie E, Brindley CO. Clinical studies with vincristine. *Blood* 1963;21:640-647
14. Harila-Saari A, Vainionpaa LK, Kovala TT, Tolonen EU, Lanning BM. Nerve lesions after therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1998;82:200-207.
15. Stokes M. *Fisioterapia en la Rehabilitación Neurológica*. España: Elsevier Mosby.2006; p 277-279.
16. Jones HR, Bolton CF, Harper CM. *Pediatric clinical Electromyography*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven. 1996; p 21-34.
17. Ueberall MA, Skirl HM, Straußburg DW. Neurophysiological findings in long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia in childhood treated with the BFM protocol 81 SR-A/B. *Eur J Pediatr* 1997;156:727-733.
18. Hartman A, Van den Bos C, Stijnen T, Pieters R. Decrease in motor performance in children with cancer is dependent of the cumulative dose of vincristine. *Cancer* 2006;106:226-232.
19. Verstappen CCP, Koepen S, Heimans JJ, Huigene PC, Scheulsen ME, Strumber D, Kiburg B, Postman TJ. Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening. *Neurol* 2005;64:1076-1077.
20. Vainionpaa L, Kovala T, Tolonen U, Lanning M. Vincristine therapy for children with acute lymphoblastic leukemia impairs conduction in the entire peripheral nerve. *Pediatr Neurol* 1995;13:314-318.