



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

POSGRADO DE PEDIATRÍA

PREVALENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTEMICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL
HIDALGO.

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

KADLYA NORELY LEYVA LARRAGA

ASESOR:

DR. RODOLFO DELGADILLO CASTAÑEDA

AGUASCALIENTES, AGS., ENERO DEL 2012.

AGRADECIMIENTOS

Primeramente a Dios agradeciendo por las experiencias vividas, por darme la fuerza necesaria para seguir adelante sobre todo en los momentos difíciles.

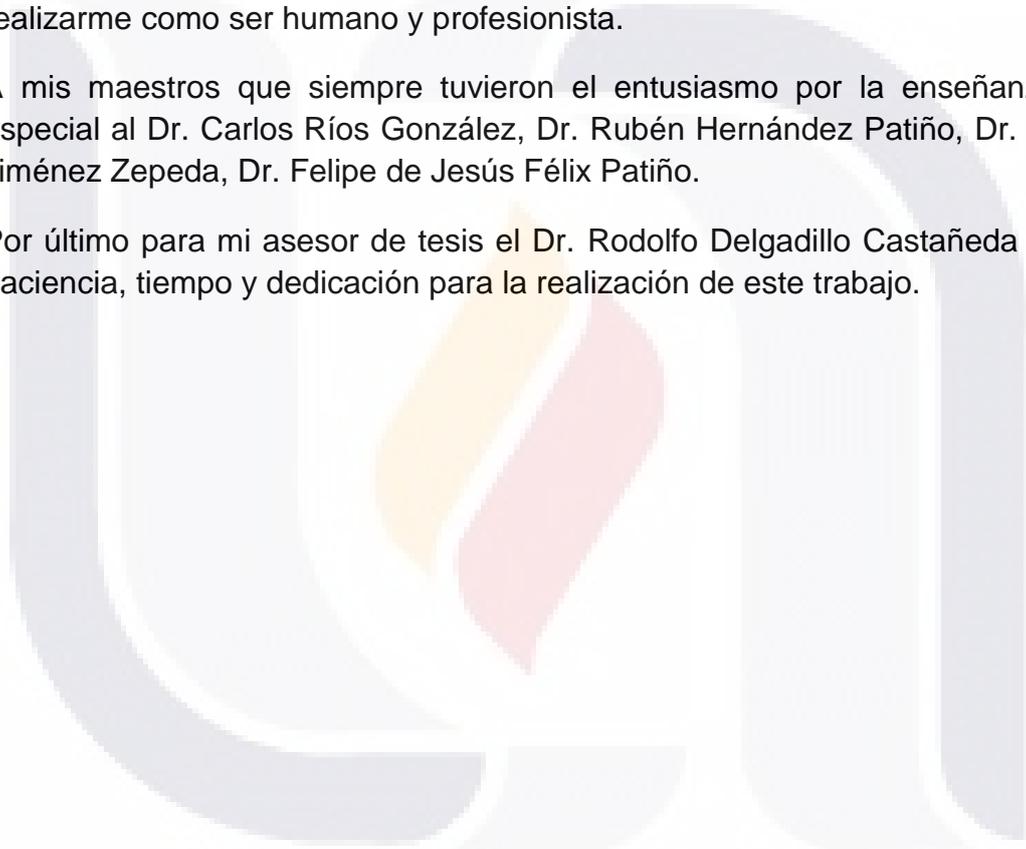
A mis padres con la mayor gratitud por los esfuerzos realizados para que yo culminara mi especialidad, siendo para mi la mayor de las herencias

A mi madre por su apoyo cariño y comprensión.

A mi padre que ha guiado mi vida con consejos y con energía para poder realizarme como ser humano y profesionista.

A mis maestros que siempre tuvieron el entusiasmo por la enseñanza, en especial al Dr. Carlos Ríos González, Dr. Rubén Hernández Patiño, Dr. Rafael Jiménez Zepeda, Dr. Felipe de Jesús Félix Patiño.

Por último para mi asesor de tesis el Dr. Rodolfo Delgadillo Castañeda por su paciencia, tiempo y dedicación para la realización de este trabajo.



TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

DEDICATORIA

A mis padres Guillermina y Jesús por el apoyo incondicional que siempre me han brindado y sin el cual no hubiera sido posible concluir mis objetivos.



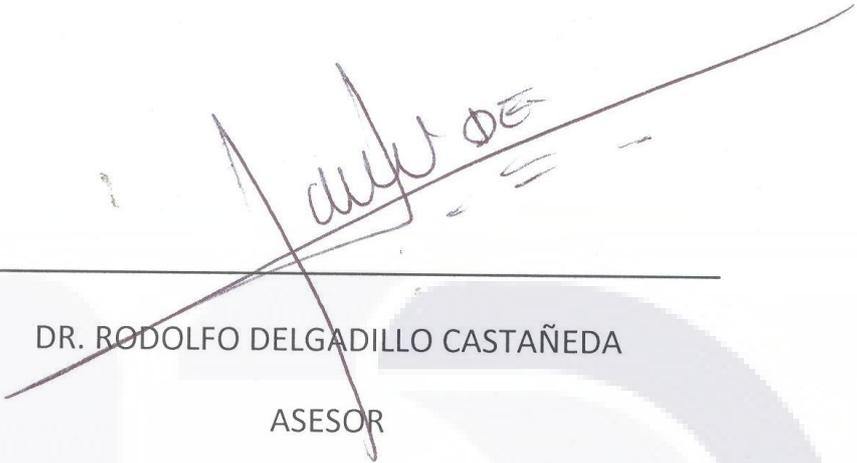
TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

AUTORIZACION PARA IMPRESIÓN DE TESIS

He participado con la Dra. Kadlyya Norely Leyva Larraga en la elaboración de este trabajo de tesis y la autorizo para su impresión y presentación ante la Universidad Autónoma de Aguascalientes y el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.



DIRECTORIO


DR. RODOLFO DELGADILLO CASTAÑEDA

ASESOR


DRA LUCILA MARTINEZ MEDINA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA


DRA. OFELIA TORRES CORONADO

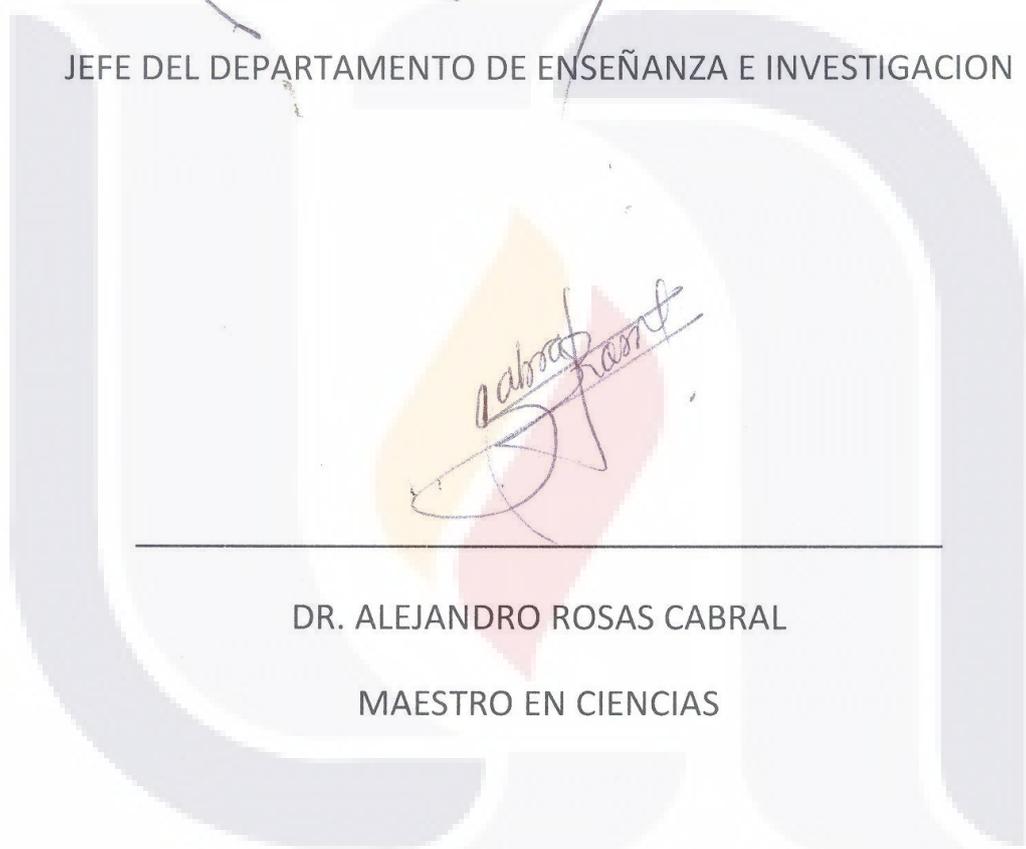
TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE PEDIATRIA

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS



DR. FELIPE FLORES PARKMAN SEVILLA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



DR. ALEJANDRO ROSAS CABRAL

MAESTRO EN CIENCIAS

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

KADLYA NORELY LEYVA LARRAGA
ESPECIALIDAD PEDIATRÍA
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis Titulado:

“PREVALENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTEMICA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA AGUDA EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Pediatría

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

**ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”**

Aguascalientes, Ags., 20 de Enero de 2012.

**DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar
c.c.p. Archivo

RESUMEN

Introducción

Poco ha sido escrito respecto de la presencia de hipertensión arterial en niños con enfermedades hematológicas malignas. Este estudio fue realizado para determinar la prevalencia y los factores predictores del desarrollo de hipertensión arterial en niños con diagnóstico reciente de Leucemia linfoblastica aguda.

Material y Métodos

El estudio fue llevado a cabo en nuestra institución el Centenario Hospital Miguel Hidalgo en el que se incluyeron todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblastica aguda de 1 a 16 años de edad, en un periodo comprendido de diciembre del 2001 a diciembre del 2011.

Retrospectivamente los valores de presión arterial fueron medidos al momento del diagnóstico y al año después de haber iniciado tratamiento. La Hipertensión arterial fue definida como la presencia de Tensión arterial sistólica o presión arterial diastólica mayor a la percentila 95 para la edad, género y talla. Además también se determinó la presencia de insuficiencia renal aguda al año de edad, insuficiencia renal se definió como la presencia de una Tasa de filtración glomerular estimada por debajo de los rangos establecidos para edad y talla.

Resultados

Se identificó que el 37% de los pacientes presentaron hipertensión arterial sistólica y 29% hipertensión arterial diastólica al momento del diagnóstico, en comparación con el 29% con hipertensión sistólica y el 23% con hipertensión diastólica al año de iniciado el tratamiento. Ninguno de los pacientes recibió manejo anti-hipertensivo. Se encontró una prevalencia de insuficiencia renal al año de iniciado el tratamiento de 12%, insuficiencia renal se definió como la presencia de una Tasa de filtración glomerular estimada por debajo de los rangos establecidos para edad y talla. No se identificaron factores predictores para el desarrollo de hipertensión arterial, no encontrándose correlación entre las variables de estudio y el desarrollo de hipertensión arterial.

Conclusión

Se requiere de estudios prospectivos para determinar los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de la hipertensión arterial en pacientes pediátricos con leucemia, y así establecer bases para la creación de guías terapéuticas que permitan disminuir las complicaciones asociadas a la hipertensión arterial.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

INDICE

Contenido	Pág.
Planteamiento del problema	1
Introducción	2
Justificación	13
Objetivos	14
Tipo de estudio	15
Criterios	16
Definición de Variables	17
Material y Métodos	19
Análisis estadístico	20
Resultados	21
Discusión	37
Conclusiones	39
Anexo	40
Glosario	41
Bibliografía	42

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El manejo inadecuado de hipertensión arterial sistémica en cualquier paciente, puede contribuir a la disminución de la filtración glomerular, y más aun, cuando el paciente está expuesto a nefrotóxicos potenciales de desarrollar nefritis intersticial.

El presente proyecto de investigación pretende establecer la prevalencia de hipertensión en niños con leucemia linfoblástica aguda, debido a que no se cuentan con cifras establecidas en población mexicana.



INTRODUCCION

Las leucemias agudas representan aproximadamente el 30% de todas las neoplasias malignas en menores de 15 años y 25% de las neoplasias malignas en menores de 20 años. En México se diagnostican 1000-1200 casos nuevos de leucemia al año.

La leucemia linfoblastica aguda (LLA) representa el 80% de los casos, aproximadamente 19% de los casos son leucemia mieloide aguda (LMA) y solo 1% es leucemia mieloide crónica (LMC).

Existe un pico de incidencia de LLA entre los 2 y 3 años de edad, el cual disminuye alrededor de los 8 a 10 años de edad. En contraste la LMA es mas frecuente en los 2 primeros años de vida, disminuyendo hasta su nadir alrededor de los 9 años de edad, para volver a incrementar lentamente durante la adolescencia.

Actualmente de 75-85% de los niños con LLA y 50-60% de los niños con LMA logran una sobrevida a largo plazo, debido al mejor entendimiento de la patogénesis de la enfermedad y a la existencia de escalas para estratificación de riesgo.

Avances en el cuidado de los niños durante el tratamiento así como el trasplante de células madre han contribuido a mejorar la sobrevida de los niños con leucemia.

Dentro de los retos en el tratamiento se encuentran el uso de nuevas estrategias para el tratamiento de las recaída, lo que por ende produce un pronóstico sombrío y el uso de tratamientos menos agresivos en niños con estratificación de bajo riesgo, en los cuales las complicaciones del tratamiento a largo plazo son más evidentes.

Clásicamente estos niños se presentan con pancitopenia, palidez y fatiga, anemia o epistaxis, equimosis y petequias debido a trombocitopenia. (75% de los pacientes tienen trombocitopenia al momento del diagnostico). La cuenta leucocitaria puede estar elevada o baja (20% se presentan con leucocitos > 50,000 y 50% < 10,000/uL.) Si se encuentran neutropenicos pueden presentar infecciones graves o incluso sepsis. Se presentan linfadenopatías en 50% de los casos y aproximadamente 25% presentan dolor óseo, debido a expansión de la medula ósea por células malignas y alargamiento de los nervios del periostio. Niños con masas mediastinales (usualmente asociada a leucemia de células T), se presentan con tos u otros síntomas respiratorios. La presencia de células leucémicas dentro de SNC puede manifestarse como cefalea o alteraciones de lo pares craneales. Manifestaciones poco comunes incluyen en LLA una masa testicular aislada y en el caso de LMA Cloromas.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

La presentación de los signos y síntomas de leucemia aguda pueden ser sutiles y presentarse a lo largo de semanas o meses, frecuentemente se refiere fatiga y suele asociarse fiebre intermitente lo que puede ser fácilmente atribuido a infecciones virales.

Las anomalías en la exploración física, como la presencia de linfadenopatías o hepato-esplenomegalia o la persistencia de los síntomas por más de 2-3 semanas obligan a realizar una Biometría hemática completa.

La evaluación de todo niño que presente síntomas sugestivos o una BH anormal debe incluir un perfil bioquímico completo en búsqueda de disfunción renal y hepática, elevación de ácido úrico, Potasio y fósforo, lo cual sugeriría la presencia de síndrome de lisis tumoral. Se debe determinar los tiempos de coagulación y fibrinógeno en búsqueda de coagulopatía y se debe realizar cultivos en búsqueda de focos de infección en pacientes con fiebre y sospecha de sepsis. La radiografía de tórax es obligatoria para establecer la presencia de masas mediastinales, lo que puede complicar el manejo de estos pacientes por dificultad respiratoria.

El diagnóstico se realiza mediante aspirado de médula ósea y biopsia, lo cual típicamente revela el remplazo de las células precursoras hematopoyéticas por blastos. Se requiere la presencia de 25% de blastos en la médula ósea para establecer el diagnóstico de Leucemia. Una vez establecido se debe practicar una punción lumbar para descartar la presencia de células leucémicas en SNC, en los niños se debe descartar la infiltración testicular mediante ultrasonido o biopsia debido a que el tratamiento se modifica dependiendo si están afectados estos sitios conocidos como santuarios (testículo y SNC).

La leucemia aguda se clasifica en 2 grandes grupos: LLA Y LMA. Históricamente la clasificación de FAB (French-American-British) divide a la LLA en 3 subgrupos, LLA L1, a L3 y a la LMA en 8 subgrupos de LMA M0 a M7.

La clasificación de la OMS de 1999 sugiere que para la LLA esta clasificación no es relevante porque no predice el inmunofenotipo ni el pronóstico.

En contraste para la LMA la clasificación de FAB permanece vigente.

La precisión del diagnóstico por morfología se incrementa considerablemente con la incorporación del inmunofenotipo de la superficie celular, este estudio es particularmente importante para la estratificación del riesgo en leucemias agudas.

Las leucemias agudas se dividen en 3 subtipos basadas en el inmunofenotipo:

- Células Pre-B (70-80%)

- Células B maduras (2-5%)
- Células T (15%)

TABLA 1

FACTORES PRONOSTICOS EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA

PRONOSTICO	LLA
Favorable	1-10 años Leucos < 50 000/uL Inmunofenotipo (PreB) Anormalidades Genéticas Hiperdiploidia Translocación 12;21 Trisomias 4,10,17 Enfermedad residual mínima al día 8 de la inducción.
Desfavorable	Edad > 1 año o > 10 años Leucos > 50 000/uL Inmunofenotipo (Células T) Hipodiploidia T (4;11)(9;22) Falla a la inducción
CHMH	

Fases del Tratamiento

Los pacientes oncológicos por lo general debe contar con un acceso vascular central, que puede ser usado para administrar medicamentos y para la toma de muestras.

El tratamiento en general se divide en 3 fases;

1. **Inducción a la remisión:** Para pacientes con riesgo estándar (1-10 años, Leucos < 50,000/uL) incluye 3 medicamentos, corticoesteroide oral diario (Prednisona o dexametasona) por 28 días, 4 dosis de Vincristina intravenosa a la semana y una dosis de L-asparaginasa intramuscular. Esto es combinado con profilaxis a SNC y metotrexate intratecal. En pacientes de alto riesgo se añade una antraciclina (Daunorrubicina o doxorubicina). Cerca del 98% de los pacientes logra la remisión morfológica, definida como <5 % de lastos en medula ósea y con recuperación de las 3 líneas de hematopoyesis y con BH normal a los 29 días de la inducción con este régimen. Aquellos que tiene 5-25%

de blastos en medula ósea reciben 2 semanas más de quimioterapia y aquellos niños que tienen más de 25% de blastos en medula ósea presentaron falla a la inducción, estos niños tienen pobre pronóstico deben ser considerados para trasplante de medula ósea.

Varias complicaciones se pueden desarrollar durante la inducción, la mayoría secundaria al uso de quimioterapia. El uso prolongado de esteroides puede resultar en hipertensión, hiperglucemia, ganancia de peso y gastritis. El uso de L-asparaginasa puede resultar en alteración de los factores de la coagulación, debido a que interfiere con la producción hepática de proteínas, pudiendo dar lugar a sangrado o trombosis, puede también causar anafilaxis, pancreatitis. El uso de antraciclinas requiere monitoreo de la función cardíaca, la vincristina puede causar neuropatía periférica, estreñimiento e íleo. Finalmente el riesgo de infección y del desarrollo de síndrome de lisis tumoral son más altos durante la inducción

2. Consolidación, mantenimiento e intensificación

Posterior a lograr la primera remisión, la intensidad de las fases de consolidación, mantenimiento e intensificación dependen de la estratificación del riesgo, características clínicas, inmunofenotipo y respuesta al tratamiento.

En general la consolidación se caracteriza por tratamiento intensivo que incluye Ciclofosfamida, Citarabina, 6 mercaptopurina, asparaginasa y vincristina,

Para pacientes de bajo riesgo la consolidación puede incluir solo vincristina y tratamiento con antimetabolitos. Dependiendo de la estratificación del riesgo la consolidación puede durar entre 4 y 8 semanas.

La consolidación es seguida por una fase de mantenimiento, que dura 8 semanas e incluye tratamiento con antimetabolitos y 6 mercaptopurina oral diaria, metotrexate semanal, vincristina intermitente y bolos de glucocorticoides mientras continúe la profilaxis a SNC con metotrexate. Para pacientes de alto riesgo la consolidación se intensifica mediante la administración de metotrexate y L-asparaginasa.

Esta fase es seguida de una Intensificación, la cual incluye una re-inducción y una re-consolidación. Los pacientes de alto riesgo deben recibir una segunda fase de mantenimiento y posteriormente una intensificación antes de continuar a la terapia de mantenimiento.

Para todos los pacientes un objetivo secundario de esta fase del tratamiento es llegar a los sitios santuario. En niños se debe buscar intencionadamente masas testiculares y en caso de que existan se debe practicar biopsia para demostrar la infiltración. En este caso el tratamiento incluye tratamiento con radiación en ambos testículos.

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
3. Mantenimiento. Consiste en la administración de 6 mercaptopurina oral diaria, metotrexate semanal, vincristina 1 vez por mes y dexametasona en pulsos. El mantenimiento se continua hasta completar 2 años de tratamiento, desde el inicio del mantenimiento para las niñas y hasta completar 3 años en los niños.

El éxito de la quimioterapia tiene su costo. Aunque con los tratamiento actuales la mortalidad continua en descenso, un número mayor de sobrevivientes sufren los efectos a largo plazo del tratamiento. Existen grupos que dan seguimiento a los efectos a largo plazo de la quimioterapia, intentando modular la intensidad del tratamiento y maximizar su eficacia, para así minimizar las secuelas.

Todos los niños sobrevivientes de cáncer deben tener seguimiento de por vida, debido a que se esperan complicaciones por toxicidad a nivel de múltiples órganos, como a nivel renal. Hay estudios que reportan que estos pacientes tienen mas riesgo de desarrollar hipertensión arterial que el resto de la población de la misma edad.⁽²³⁾

La definición de Hipertensión arterial en niños y adolescentes está basada en la distribución normal de la presión sistólica y la presión diastólica que es menor a la percentila 90 para la edad, género y talla. Se define como el promedio de la presión sistólico y/o la presión diastólica que es mayor o igual a la percentila 95 para la edad, género y talla en 3 o más ocasiones.⁽¹⁾

El promedio de la presión sistólica y/o presión diastólica que es mayor o igual a la percentila 90, pero menor a la 95, se designa como “alta normal”, y es considerada como un indicador de alto riesgo para desarrollar hipertensión arterial.

Esta condición es considerada como pre-hipertensión en adultos como lo dice el reporte de JNC-7, por lo que todo paciente pediátrico que cuente con cifras de TA mayores de 120/80 o mayor a la percentila 90 pero menor de la percentila 95, debe considerarse pre-hipertenso y deberán recomendarse actividades preventivas y cambios en el estilo de vida

Todos los niños mayores de 3 años deben de tener al menos 1 toma de TA por cada visita al médico.

Para los niños menores de 3 años existen circunstancias especiales, ante las cuales deben de tener su toma de TA, las cuales se enuncian en la siguiente tabla.

TABLA 2

CONDICIONES EN LAS CUALES TODO PACIENTE MENOR DE 3 AÑOS DEBE DE TENER DETERMINACION DE TENSION ARTERIAL

Historia de prematuridad, Peso muy bajo al nacer o otra complicación neonatal que requiere manejo en UCIN
Cardiopatía congénita
Infecciones de vías urinarias recurrentes, hematuria o proteinuria
Enfermedad renal conocida o malformaciones de vías urinarias
Historia familiar de enfermedades renales congénitas
Trasplante de órgano sólido
Malignidad o trasplante de medula ósea
Tratamiento con medicamentos que se sabe eleven la presión arterial
Enfermedades sistémicas asociadas con hipertensión (Neurofibromatosis, esclerosis tuberosa)
Evidencia de hipertensión intracraneal

Las tablas de presión arterial usadas para establecer el diagnóstico de hipertensión arterial están basadas en mediciones manuales, por lo tanto el método preferido para la toma de la presión arterial es la auscultación.

La presión arterial en niños debe ser medida con un esfigmomanómetro estándar, usando un estetoscopio colocado sobre el pulso de la arteria braquial, con brazalete adecuada para el tamaño del brazo del paciente.

Idealmente el niño al que va a tomarse la presión arterial, debe evitar consumir alimentos o bebidas estimulantes, debe estar sentado tranquilamente por 5 minutos, con su espalda recargada, los pies en el piso y el brazo derecho descansando a nivel del corazón.

Se prefiere el brazo derecho en mediciones repetidas para la comparación con tablas estándar por la posibilidad de coartación de la aorta, lo que puede dar lugar a falsas cifras de presión arterial (menores) en el brazo izquierdo.

La toma correcta de presión arterial en niños requiere el uso de un manguito adecuado para el tamaño de la extremidad superior del paciente.

Por convención un manguito apropiado es aquel en que el ancho de su parte inflable sea al menos 40% de la circunferencia del brazo en un punto medio entre el olecranon y el acromion. Además la longitud de la parte inflable debe cubrir del 80-100% de la circunferencia del brazo, por lo tanto la relación ancho: largo de la parte inflable del manguito debe ser 1:2.

Debido a que no todos los manguitos son manufacturados con las dimensiones correctas existen tablas con las dimensiones estándar recomendadas para niños.

TABLA 3

DIMENSIONES RECOMENDADAS PARA MANGUITOS PARA TOMA DE PRESION ARTERIAL EN NIÑOS

RANGO DE EDAD	ANCHO (cm)	LARGO (cm)	CIRCUNFERENCIA MAXIMA DEL BRAZO
Recién nacido	4	8	10
Lactante	6	12	15
Preescolar	9	18	22
Adolescente	10	24	26
Adulto	13	30	34
Adulto mayor	16	38	44
Muslo	20	42	52

CHMH

La presencia de presión arterial elevada debe de ser confirmada en visitas posteriores antes de hacer el diagnostico de hipertensión arterial.

La confirmación de una presión arterial elevada es importante porque una presión arterial alta tiende a caer en mediciones subsecuentes como resultado de:

1. Reducción de la ansiedad del paciente
2. Regresión a la media

La presión arterial no es estática, varia, incluso bajo condiciones de reposo, por lo tanto con excepción de los casos de hipertensión severa, una caracterización más precisa de los niveles de presión arterial de una persona es un promedio de múltiples mediciones de su presión arterial tomadas durante semanas o meses.

En niños y adolescentes el rango normal de presión arterial está determinada por el tamaño corporal y la edad.

La presión arterial esta basada en el género, la edad y la talla para proveer una clasificación mas precisa de acuerdo al tamaño corporal.

Aunque ya se menciona que la percentila 95 se toma como punto de corte para establecer el diagnostico de Hipertensión arterial, las decisiones terapéuticas deben ser tomadas de acuerdo al grado o severidad de la hipertensión arterial.

Debido a esto se agrego a las tablas la percentila 99, para facilitar las decisiones en cuanto al plan de manejo.

LA diferencia entre la percentila 95 y 99, es apenas de 7-10 mmHg, siendo muy pequeña particularmente para diferenciar a los pacientes que tienen hipertensión leve a moderada o severa, por lo que se debe clasificar a los pacientes en estadios.

Estadio I: Presión arterial mayor a la percentila 95 a 5 mmHg por encima de la percentila 99.

Estadio II: Presión arterial que es más alta de 5 mmHg por arriba de la percentila 99.

Una vez confirmada mediante mediciones repetidas, la hipertensión arterial en estadio I permite un tiempo para la evaluación del paciente, antes de iniciar el tratamiento, los pacientes con hipertensión arterial en estadio II, necesitan una evaluación más rápida para el inicio más temprano de tratamiento.

TABLA 4.

CLASIFICACION DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES, CON RECOMENDACIONES TERAPEUTICAS

	PERCENTILA DE TAS O TAD	FRECUENCIA DE MEDICION DE TA	CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA	TRATAMIENTO FARMACOLOGICO
Normal	<90th	Toma de TA a la siguiente visita programada	Fomentar alimentación adecuada, horas de sueño y actividad física.	-
Pre-hipertensión	90-< 95th O si la TA excede 120/80 aun cuando sea menor a la percentila 90	Toma de TA en 6 meses	Reducción de peso, educación nutricional y actividad física.	Ninguno, a menos que presente otra comorbilidad (DM, enfermedad renal crónica, falla cardiaca o hipertrofia ventricular izquierda).
Hipertensión arterial Estadio I	95-99th + 5 mmHg	Toma de TA en 1 o 2 semanas o antes si el pacientes esta	Reducción de peso, educación nutricional y actividad física.	Iniciar tratamiento

		sintomático. Si persiste elevada en 2 ocasiones, enviar para manejo especializado en 1 mes.		
Hipertensión arterial Estadio II	>99th + 5 mmHg	Enviar para manejo especializado en 1 semana o de inmediato si el paciente esta sintomático.	Reducción de peso, educación nutricional y actividad física.	Iniciar tratamiento
CHMH				

TABLA 5

INDICACIONES PARA INICIO DE TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO EN NIÑOS
Hipertensión sintomática Hipertensión secundaria Hipertensión con daño a órgano blanco Diabetes (tipo 1 y 2) Hipertensión persistente a pesar de medidas no farmacológicas.
CHMH

Por otro lado la hipertensión arterial, comúnmente se asocia con anormalidades metabólicas como dislipidemia, obesidad y resistencia a la insulina, ^(2,3) factores que pueden incrementar el riesgo de morbi-mortalidad por padecimientos cardiovasculares o cerebro-vasculares en los pacientes pediátricos con padecimientos onco-hematológicos. ⁽⁴⁾

Los efectos a corto plazo de la Hipertensión arterial severa pueden dar lugar a complicaciones que pongan en peligro la vida como la disección aortica, hemorragia intracraneal, falla cardiaca y encefalopatía, ^(5,6) sobre todo en pacientes con Leucemia aguda, incluso con hipertensión moderada, durante la primer semana de tratamiento. Esto se ha asociado con el desarrollo de

anormalidades en la TFG y enfermedad de parénquima renal en niños desde 3 a 110 meses después del término del tratamiento con quimioterapia.

Aunque la hipertensión es un efecto secundario de algunos agentes quimioterapéuticos como los esteroides, hay series que reportan niños con Hipertensión severa al momento del diagnóstico de la enfermedad de base.

Hay un sin número de drogas y agentes quimioterapéuticos que son actualmente considerados como medicamentos causantes de nefritis intersticial en los niños. Factores predisponentes como la edad del paciente, farmacogenética, enfermedades concomitantes, dosis de la toxina, son determinantes en el insulto renal.^[7,8] La gran mayoría de los autores definen como insuficiencia renal aguda (IRA) como una declinación abrupta de la función renal reversible con retención de azoados, sin embargo en pacientes pediátricos siendo tratados con medicamentos quimioterapéuticos, la IRA es secundaria a múltiples factores, siendo la nefrotoxicidad uno de los principales.

La incidencia, prevalencia y etiología de la falla renal en los niños con medicamentos quimioterapéuticos, no están bien definidas. En estudios retrospectivos reportan desde un 8% a 30%.^[9,10]

La quimioterapia intensiva puede afectar múltiples órganos y sistemas como el endocrino, cardíaco, respiratorio, nervioso y renal.^(15,16)

Los protocolos modernos y el monitoreo estrecho del paciente han disminuido la posibilidad de daño renal agudo y fatal, sin embargo la posibilidad de nefrotoxicidad progresiva o a largo plazo no debe de ser tomada a la ligera.

Típicamente la creatinina sérica y su depuración se utilizan para la evaluación de la función renal. Sin embargo estudios recientes sugieren que la Cistatina C es un marcador más sensible de la tasa de filtración glomerular.

A diferencia de la depuración de Cr de 24 hrs, la cual no es precisa especialmente en niños, la medición de las concentraciones de Cistatina C no se afecta por el tratamiento antineoplásico, aunque hay reportes de concentraciones más elevadas de cistatina C durante el uso de esteroide en estos pacientes^(17,18,19). Sin embargo en nuestro medio no se cuentan con los recursos para costearla.

Los riñones están particularmente expuestos a daño potencial por tóxicos; comprenden menos del 1% del peso corporal y reciben 20 a 25% del gasto cardíaco.⁽²⁰⁾

En LLA la discapacidad renal puede resultar de infiltración leucémica o síndrome de lisis tumoral o bien puede ser secundaria a quimioterapia o al tratamiento de sostén.^(15,16)

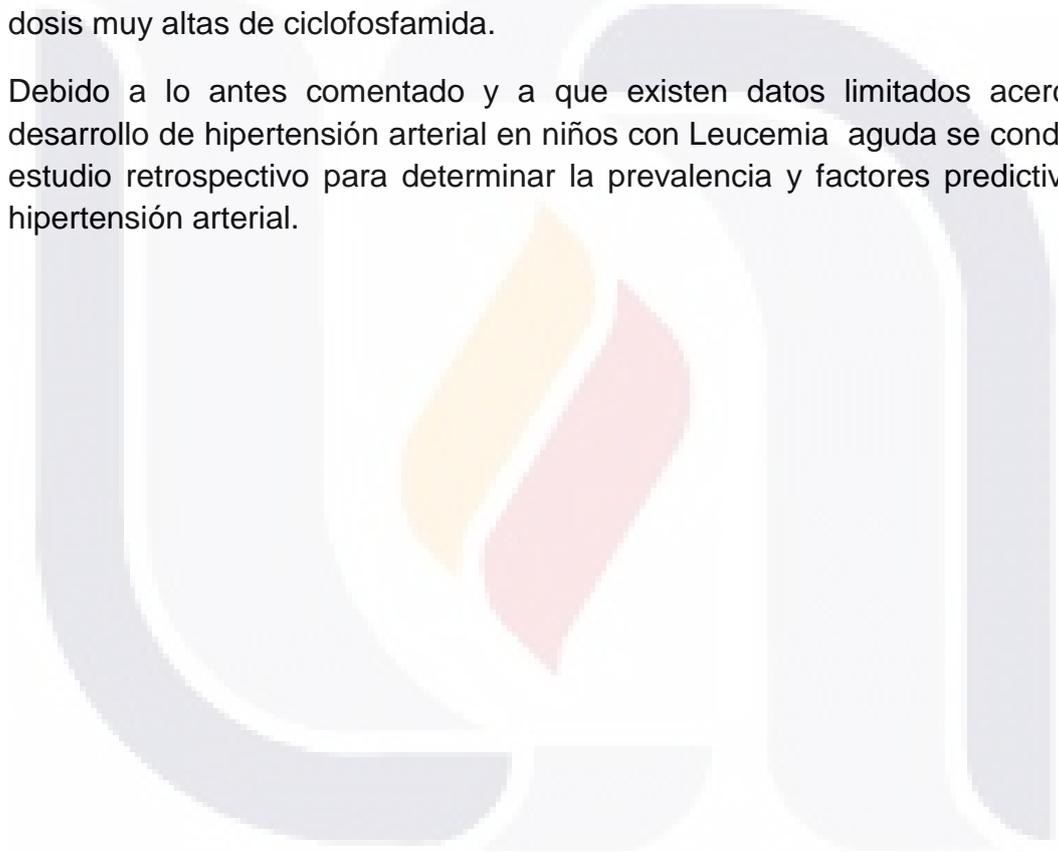
TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

El metotrexate en altas dosis ($>1\text{g/m}^2$) tiene el efecto más vulnerable sobre la función renal. Este se puede precipitar en los túbulos renales y puede causar daño renal agudo. Por otra parte el uso concomitante de otros citostaticos, con menos efectos nefrotóxicos y otras nefrotoxinas como aminoglucósidos, vancomicina o anfotericina B pueden Favorecer el desarrollo de daño renal. (15,16,20,22,).

La ciclofosfamida induce cistitis hemorrágica que se manifiesta como hematuria micro o macroscópica.

Otra anormalidad consiste en el síndrome de secreción inapropiada de H. antidiuretica. Esta se observa usualmente en niños tratados con vincristina o dosis muy altas de ciclofosfamida.

Debido a lo antes comentado y a que existen datos limitados acerca del desarrollo de hipertensión arterial en niños con Leucemia aguda se condujo un estudio retrospectivo para determinar la prevalencia y factores predictivos de hipertensión arterial.



JUSTIFICACION

La leucemia aguda LA es la enfermedad neoplásica más frecuente en niños a nivel mundial y es la causa de muerte más común en niños menores de 15 años, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, por lo que se considera un problema de salud pública. Se ha estimado que en cifras absolutas la leucemia aguda y el cáncer se presentan cinco veces más frecuentemente en países en vías de desarrollo que en naciones desarrolladas. En la República Mexicana sólo se dispone de datos aislados provenientes particularmente de instituciones de la Ciudad de México y hay muy poca información sobre la frecuencia de las neoplasias malignas en los estados. En México, en base al censo de población nacional de 2005 que reveló una población de 103 millones de habitantes, de los cuales 42% eran niños menores de 15 años de edad, se calculó una incidencia de cáncer de 130 casos nuevos/millón de niños/año, lo que de acuerdo a los datos del censo representarían 4160 casos de cáncer/año y, de LA, entre 1000 y 1200 casos nuevos/año, en niños de población abierta.

Estos pacientes requieren de manejo multidisciplinario una vez hecho el diagnóstico, siendo la piedra angular del tratamiento el manejo con quimioterapia, con el cual se pueden presentar complicaciones de las cuales las más frecuentes están las infecciones sobreagredas y la presencia de daño a nivel de corazón, hepático y renal.

Una de condiciones poco estudiadas en estos pacientes, es la presencia de Hipertensión arterial, existen estudios en donde se sugiere que es secundaria al tratamiento quimioterapéutico, sin embargo no hay datos concluyentes.

Por otra parte no existen guías en donde se establezca el manejo de la hipertensión arterial en estos pacientes, ni está claro el tiempo por el cual se debe de dar seguimiento posterior al término de la quimioterapia.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL: Conocer la prevalencia de hipertensión arterial sistémica en el paciente pediátrico con diagnóstico de leucemia aguda en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

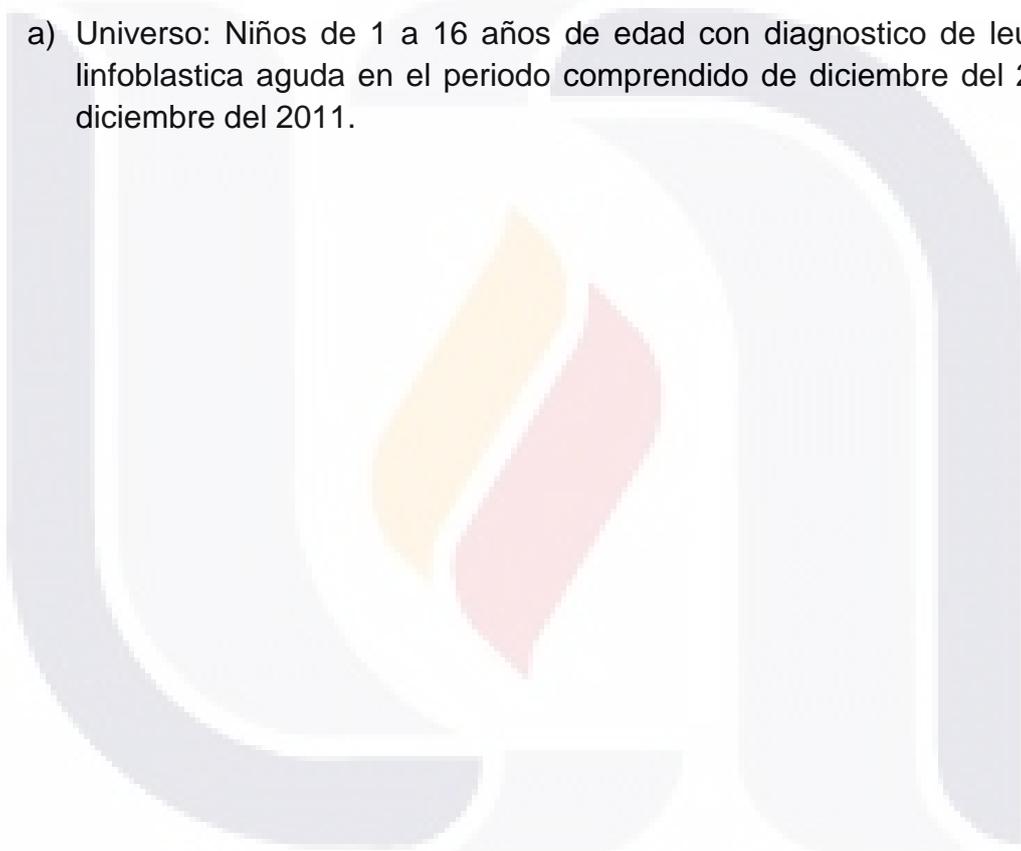
OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Identificar la prevalencia de proteinuria y/o hematuria al año del tratamiento con quimioterapia.
2. Identificar el impacto de los medicamentos quimioterapéuticos en la filtración glomerular.
3. Determinar la prevalencia de insuficiencia renal en los pacientes con leucemia en tratamiento con quimioterapia.
4. Determinar el impacto en la sobrevida de los pacientes pediátricos con Leucemia linfoblasticca aguda que padecen hipertensión arterial.
5. Establecer las bases para la creación de un nuevo estudio que establezca los factores asociados al desarrollo de hipertensión arterial.

TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO

- Retrospectivo
- Longitudinal
- Observacional
- Descriptivo

a) Universo: Niños de 1 a 16 años de edad con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el periodo comprendido de diciembre del 2001 a diciembre del 2011.



CRITERIOS

INCLUSIÓN:

1. Paciente pediátrico con diagnóstico de Leucemia aguda establecido en el Centenario Hospital Hidalgo.
2. Edad de 1 a 16 años.

EXCLUSION:

1. Pacientes que no hayan recibido tratamiento de quimioterapia inicial en nuestra institución.
2. Hipertensión acompañada por síntomas o signos de lesión del sistema nervioso central, incluyendo apoplejía, convulsiones o encefalopatía, en 6 meses previos a la inclusión en el estudio
3. Insuficiencia renal crónica.
4. Diabetes mellitus
5. Cardiopatía previamente diagnosticada.
6. Ingesta de diuréticos.
7. Ingesta crónica de AINES
8. Hipertensión arterial sistémica conocido.
9. Tratamiento previo con anti-hipertensivos.
10. Estenosis de arteria renal

ELIMINACION:

1. Paciente que no asista a tratamiento de quimioterapia
2. Paciente que no se haya medido su presión arterial durante sus visitas.
3. Expediente incompleto.

DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE:

1. Hipertensión arterial sistémica
2. Insuficiencia renal
3. Sobrevida

VARIABLE INDEPENDIENTE:

1. Edad
2. Genero
3. Peso
4. Talla
5. Tipo de Leucemia
6. Esteroide
7. Quimioterapia
8. Hemoglobina
9. Cuenta de leucos
10. Estado actual

CLASIFICACION DE LAS VARIABLES:

Hipertensión arterial; Nominal dicotómica: si o no

Insuficiencia renal: nominal dicotómica: si o no

Proteinuria y/o hematuria: nominal dicotómica: si o no

Edad; cuantitativa continua

Género; nominal dicotómica: femenino o masculino

Peso; nominal ordinal: normal, peso bajo, sobrepeso y obesidad

Dosis de esteroide; nominal dicotómica: 40 mg/m²/d o 60 mg/m²/d

Hemoglobina: cuantitativa continúa

Cuenta de leucos: cuantitativa continúa.

DEFINICION OPERACIONAL.

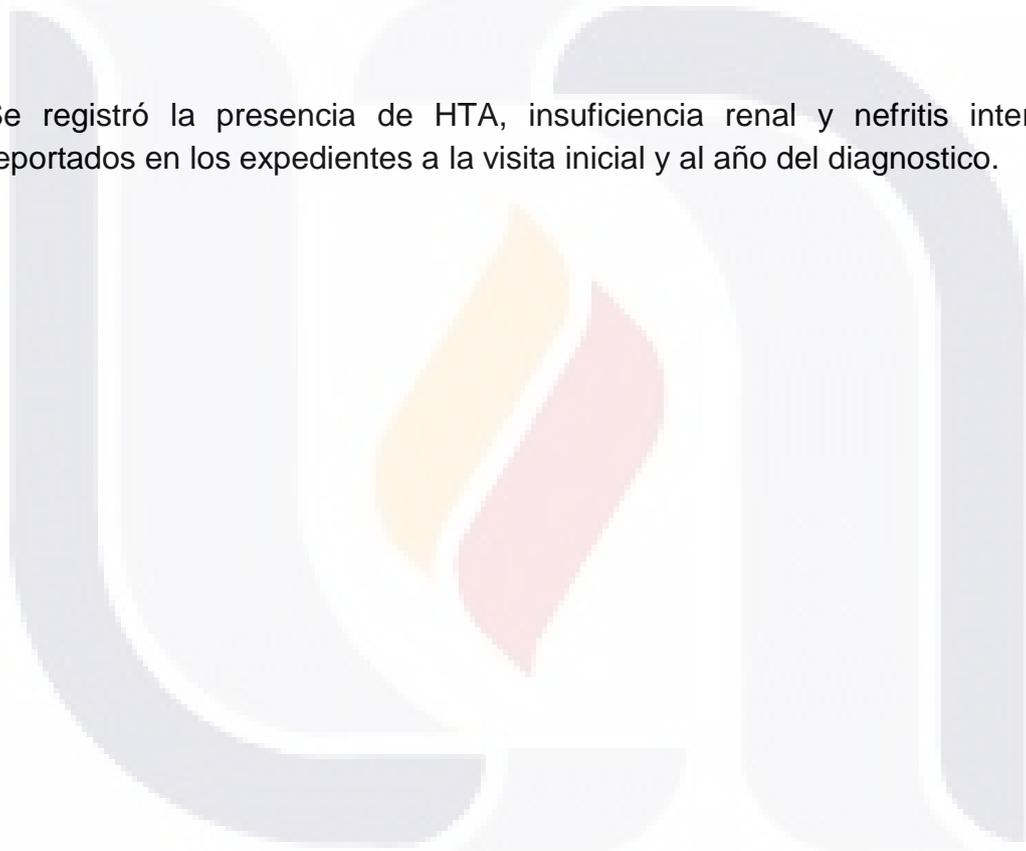
HTA: Presión arterial sistólica o diastólica mayor a la percentila 95, para la edad, genero y talla.

Insuficiencia Renal: presencia de una Tasa de filtración glomerular estimada por debajo de los rangos establecidos para edad y talla.

Sobrevida: Meses de vida después del diagnostico.

EVALUACION DE LA PRESION ARTERIAL SISTEMICA

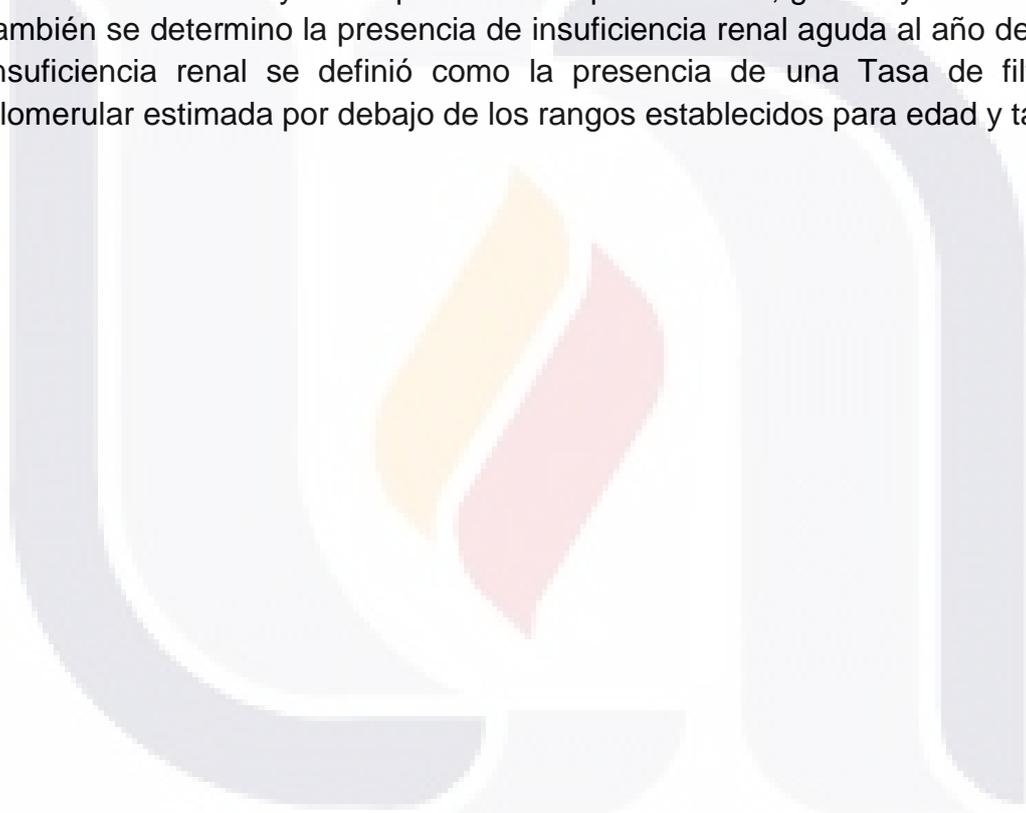
Se registró la presencia de HTA, insuficiencia renal y nefritis intersticial, reportados en los expedientes a la visita inicial y al año del diagnostico.



MATERIAL Y METODOS

El estudio fue llevado a cabo en nuestra institución una vez aprobado por el subcomité de enseñanza e investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo en el que se incluyeron todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de 1 a 16 años de edad, en un periodo comprendido de diciembre del 2001 a diciembre del 2011.

Retrospectivamente se revisaron los expedientes de los pacientes antes mencionados para obtener los valores de presión arterial al momento del diagnóstico y al año después de haber iniciado tratamiento. La Hipertensión arterial fue definida como la presencia de Tensión arterial sistólica o presión arterial diastólica mayor a la percentila 95 para la edad, género y talla. Además también se determinó la presencia de insuficiencia renal aguda al año de edad, insuficiencia renal se definió como la presencia de una Tasa de filtración glomerular estimada por debajo de los rangos establecidos para edad y talla.



TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

ANALISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizo el programa SPSS 20

1. Estadística descriptiva
2. T de Student's para pruebas pareadas
3. Chi square o prueba exacta de Fisher
4. Kaplan Meier para sobrevida (Long Rank)
5. $p < 0.05$



RESULTADOS

- Se incluyeron 52 niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, con un promedio de edad de 5.8 con un rango de 1 a 15 años. (Figura 1)
- Una vez realizado el análisis estadístico se observó que 71% eran del género masculino y 29% del género femenino. (Figura 2)
- Del total de los pacientes 58% tenían peso normal, 13 % con peso bajo, 15% con obesidad y 15% con sobrepeso. (Figura 3)
- 67% de los pacientes tenían diagnóstico de LLA L1, 29% tenían diagnóstico de LLA L2 y solo 4% tenían diagnóstico de LMA M4. (Figura 4)
- 92% de los pacientes se encontraba bajo régimen terapéutico con protocolo de quimioterapia SJ XIII B, 6 % con protocolo Total VX y un 2% inicio tratamiento con protocolo XV realizándose cambio al XII B. (Figura 5)
- 52 % de los pacientes recibían esteroide a dosis de 60 mg/m²/d y 48 % a 40 mg/m²/d. (Figura 6)
- El 12% de los pacientes desarrolló insuficiencia renal al año de tratamiento con quimioterapia. (Figura 7)
- El 54 % de los pacientes tenían exámenes generales de orina basales normales, el 8% presentaba hematuria o proteinuria significativas y el 38% de los pacientes no contaba con determinaciones de análisis de orina. (Figura 8)
- Se encontró una prevalencia de Hipertensión arterial sistólica al momento del diagnóstico de 37%. (Figura 9)
- Se encontró una prevalencia de Hipertensión arterial diastólica al momento del diagnóstico de 29%. (Figura 10)
- En comparación se encontró una prevalencia de hipertensión arterial sistólica al año del tratamiento con quimioterapia de 29%. (Figura 11)
- Se encontró una prevalencia de hipertensión arterial diastólica al año del tratamiento de 23% (Figura 12)

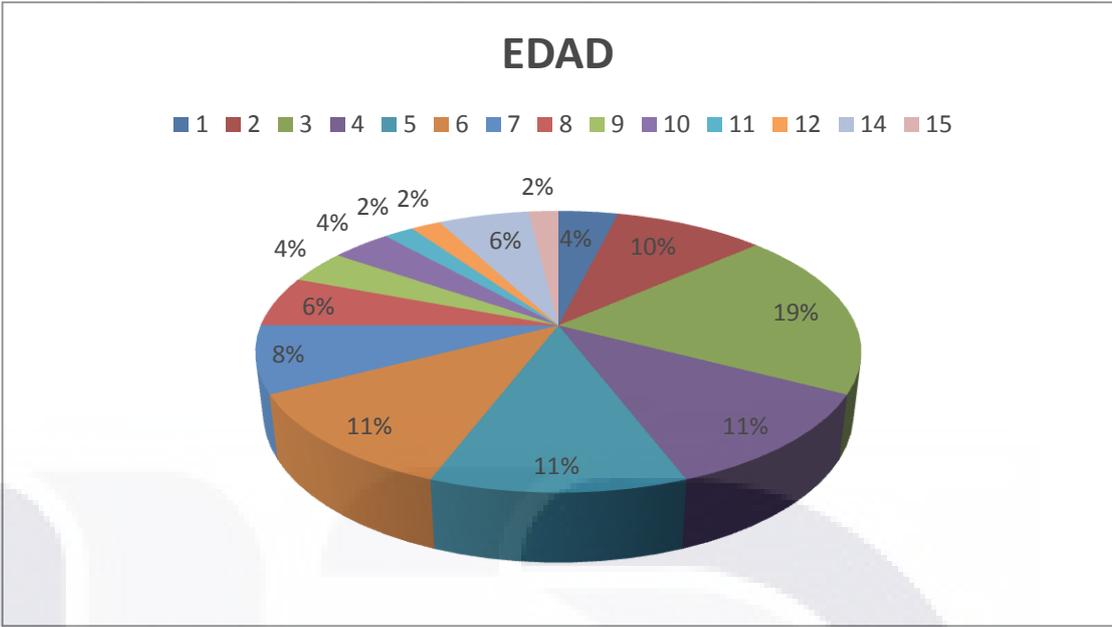


Figura 1. Distribución por edades

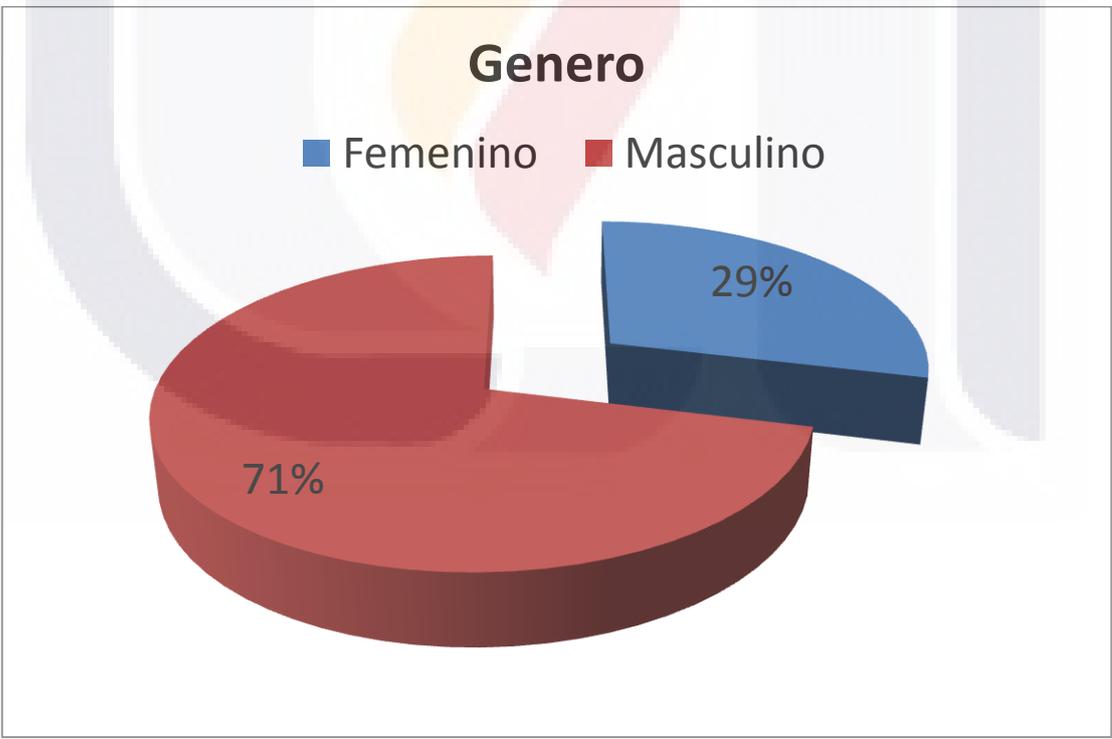


Figura 2. Distribución por género.

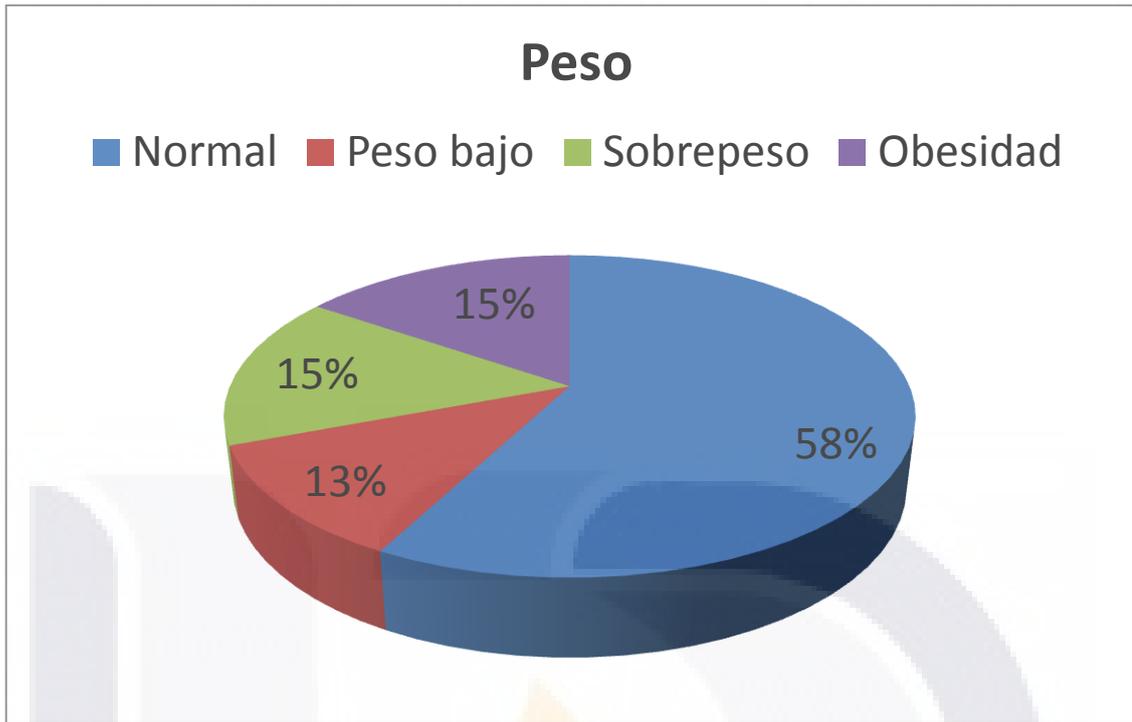


Figura 3. Distribución por peso

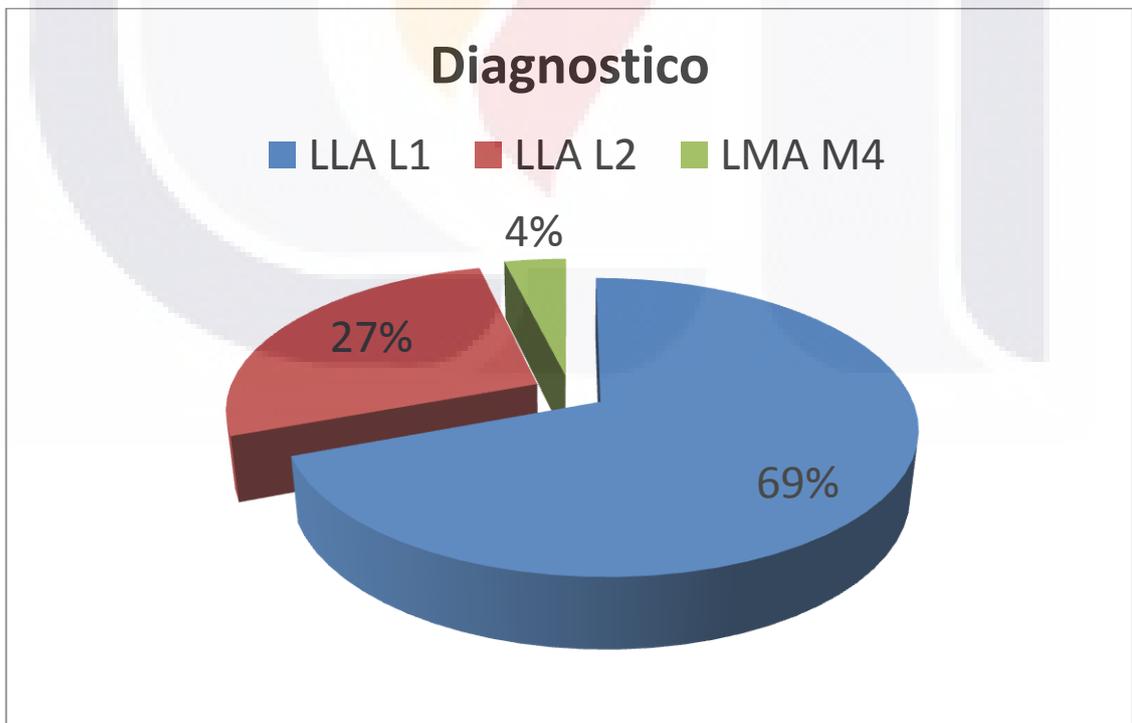


Figura 4. Distribución por diagnostico.

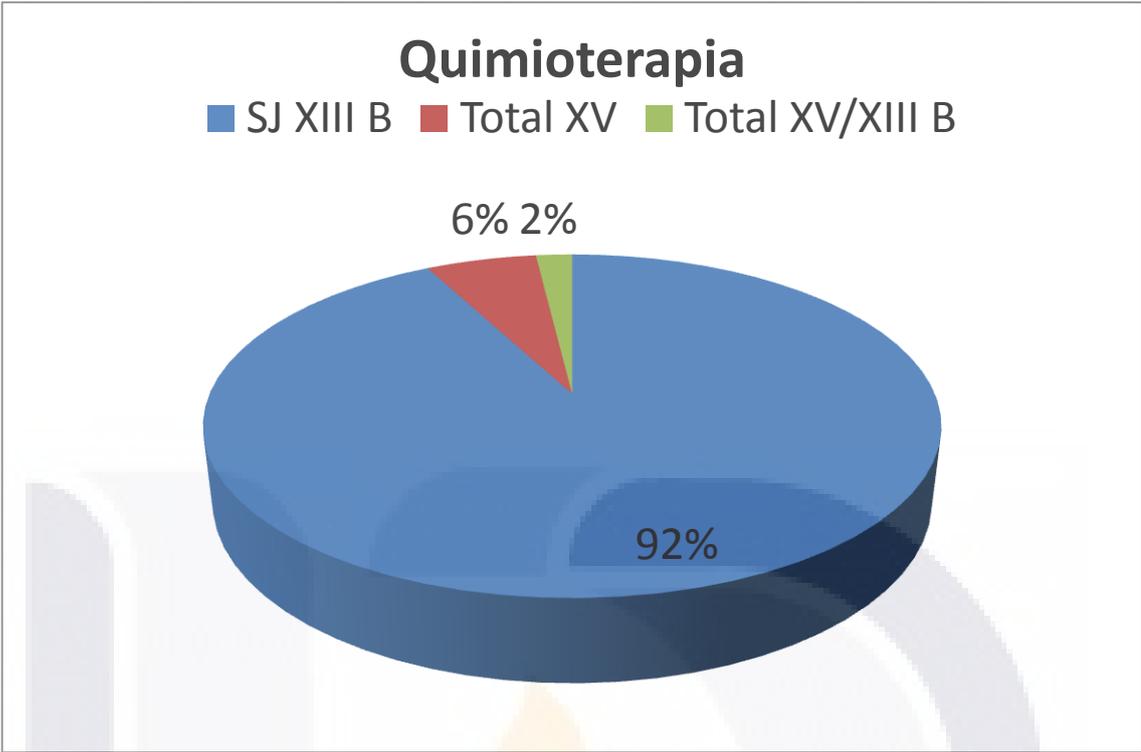


Figura 5. Distribución por tipo de quimioterapia empleada.

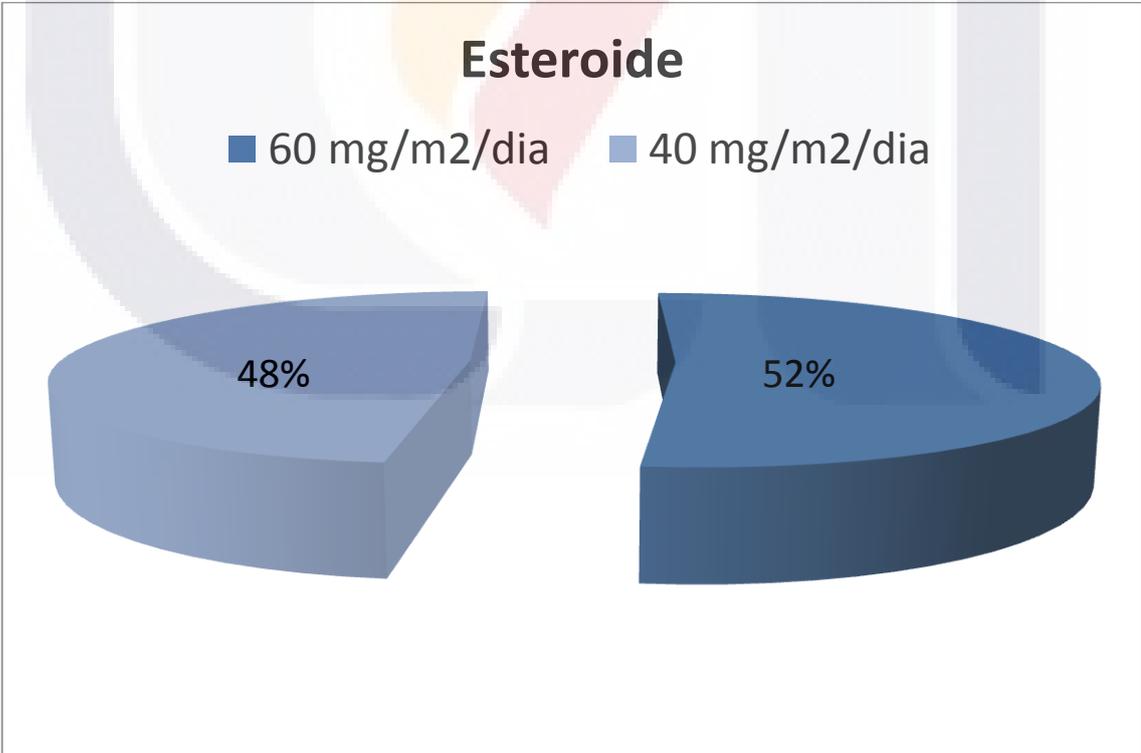


Figura 6. Distribución por dosis de esteroide usado.

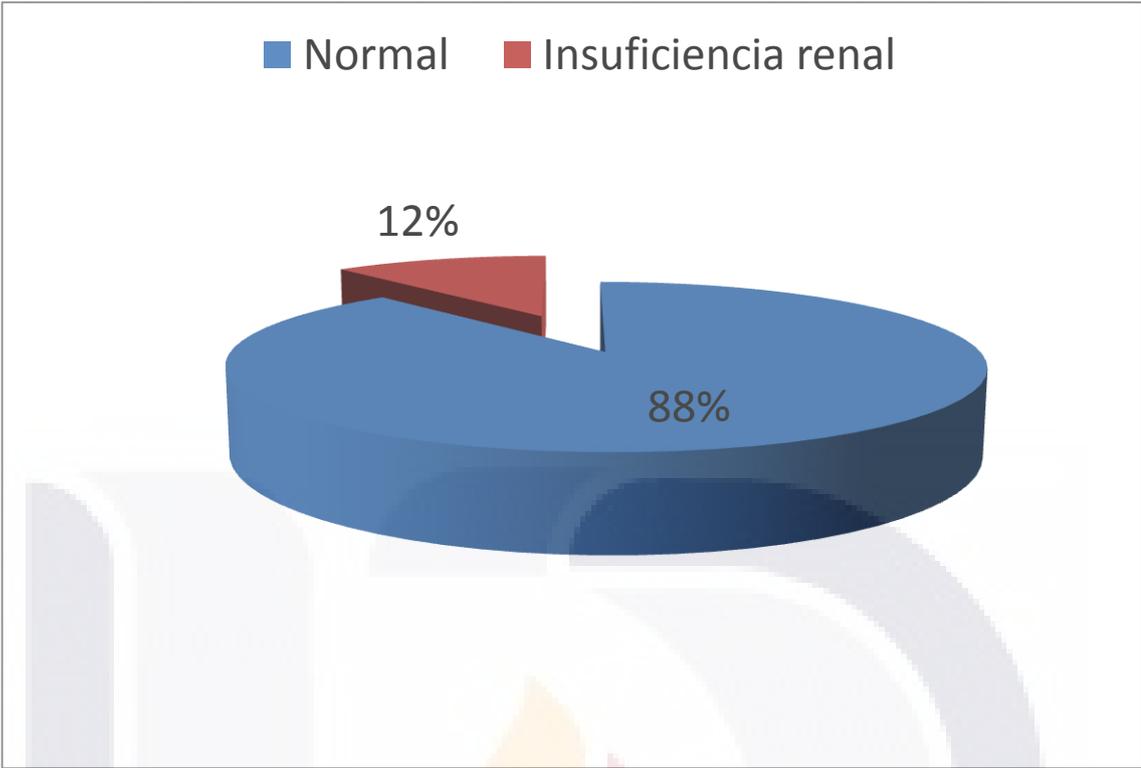


Figura 7. Tasa de filtración glomerular al año.

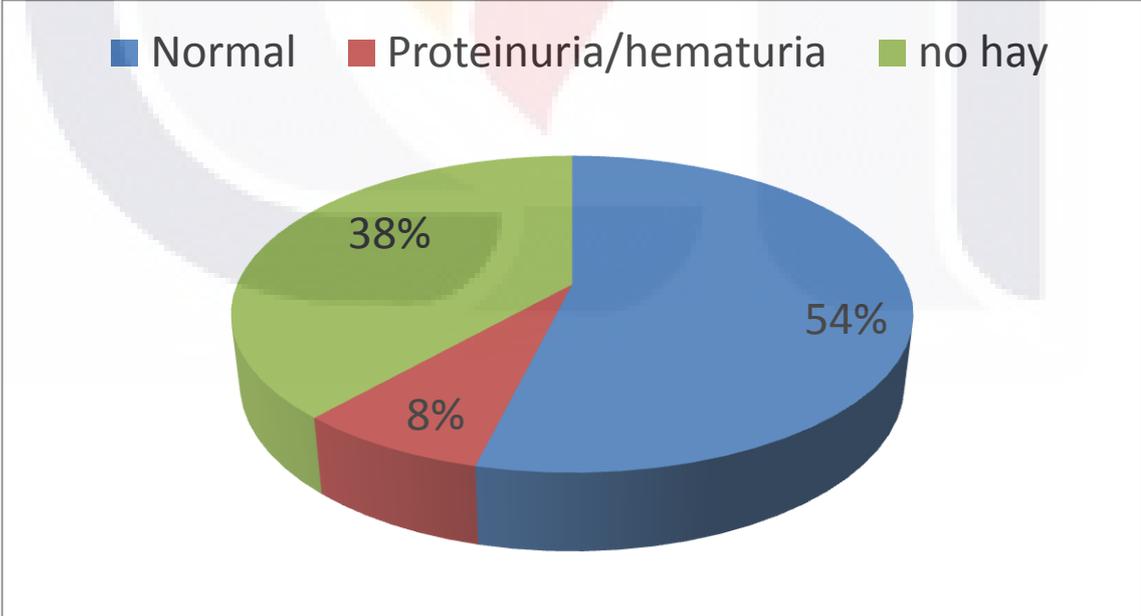


Figura 8. Examen General de Orina

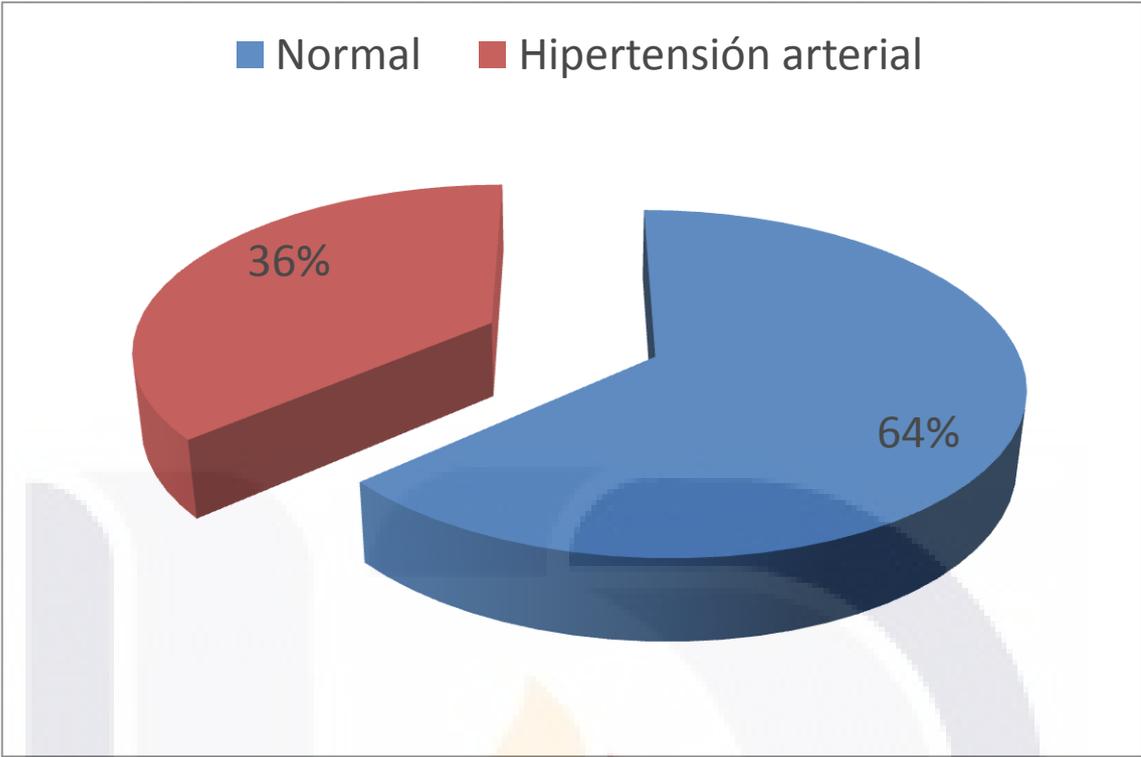


Figura 9. TA Sistólica basal

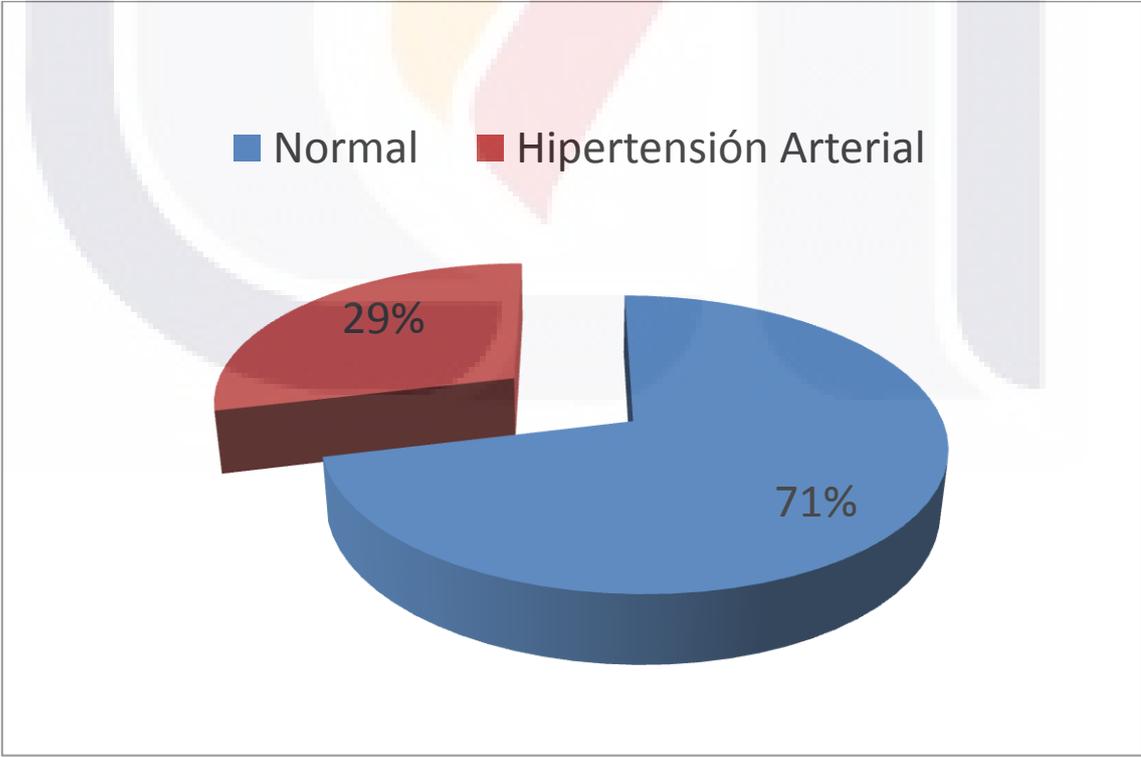


Figura 10. TA Diastólica basal

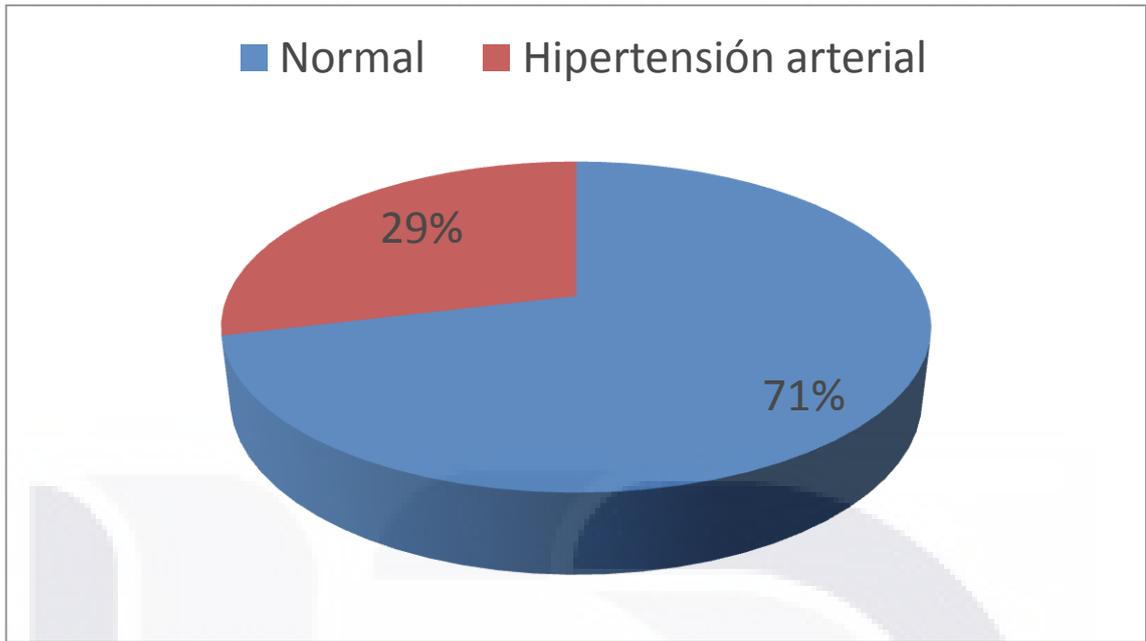


Figura 11. TA Sistólica al año

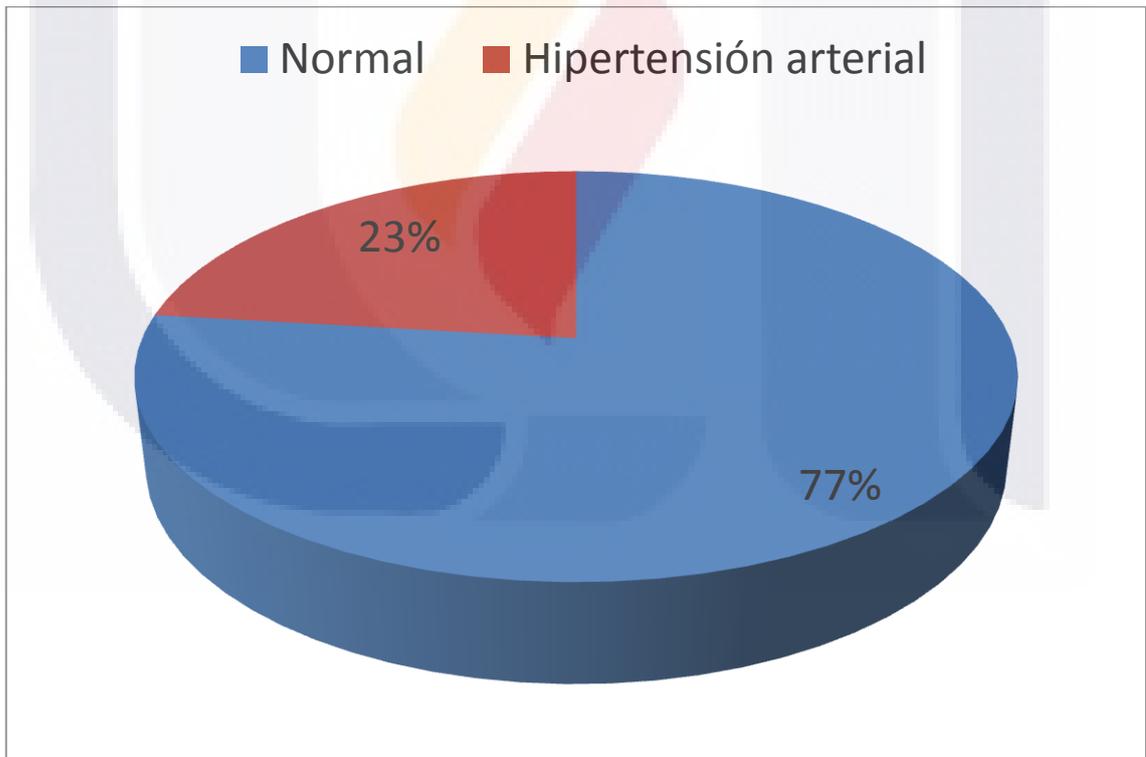


Figura 12. TA Diastólica 1 año

El promedio de la TA sistólica basal fue mayor que el promedio de la TA sistólica al año, con una prueba de T student pareada con un valor de p 0.049 (Tabla 1)

Tabla 1. Promedio de la TA sistólica

TA sistólica basal	111.92 mmHg
TA sistólica al año	106.71 mmHg

p 0.049

El promedio de la TA basal basal fue mayor que el promedio de la TA diastólica al año, con una prueba de T student pareada con un valor de p 0.567 (Tabla 2)

Tabla 2. Promedio de la TA diastólica

TA diastólica basal	65.2 mmHg
TA diastólica al año	63 mmHg

p 0.567

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Con el análisis univariado de los diferentes factores que pudieron influir en el desarrollo de HT tanto en la PAS y PAS no se encontró diferencia significativa en ninguno de ellos. (Tabla 3 y 4)

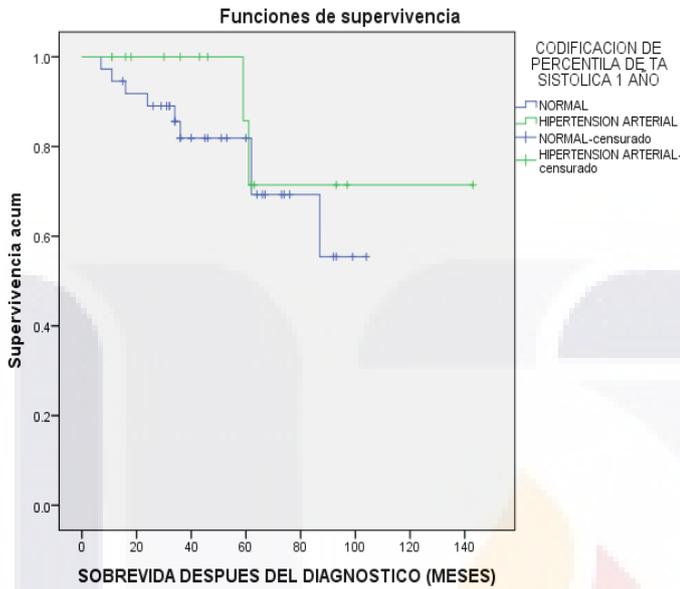
Tabla 3. Factores predictivos en función de la TA Sistólica al año

Factor	p
Genero	0.257
Edad	0.344
Etiología	0.379
Quimioterapia	0.287
Esteroide	0.249
Peso	0.4

Tabla 4. Factores predictivos en función de la TA Diastólica al año

Factor	p
Genero	0.831
Edad	0.344
Etiología	0.653
Quimioterapia	0.783
Esteroide	0.127
Peso	0.23

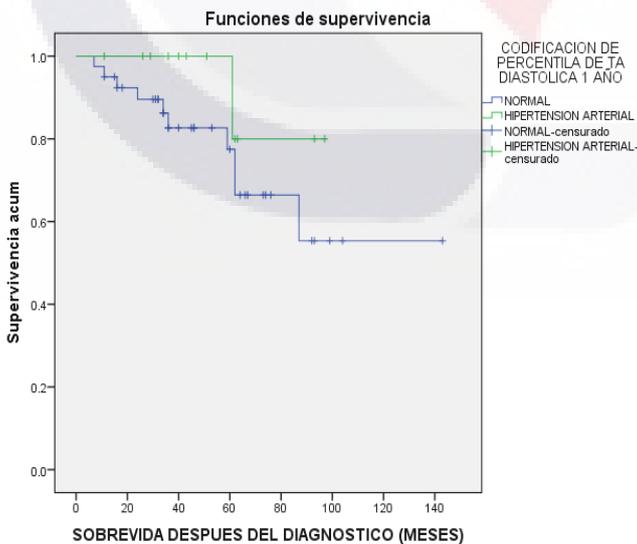
En los pacientes con HTA la sobrevida fue la misma que para los pacientes con TA normal a los 44 meses del tratamiento, pero a más de 140 meses la sobrevida de los pacientes no es afectada por el desarrollo de hipertensión arterial. (Figura 13)



p 0.399

Figura 13. Meses de Sobrevida en función de la Presión sistólica al año

No hay diferencia significativa en la sobrevida a los 44 meses tanto con Hipertensión arterial sistólica o diastólica. (Figura 14)



p 0.238

Figura 14. Meses de Sobrevida en función de la Presión diastólica al año

La sobrevida de los pacientes con HTA dependiendo de su peso corporal no impacto en ninguno de los 3 grupos a los 44 meses del diagnostico. (Figura 15)

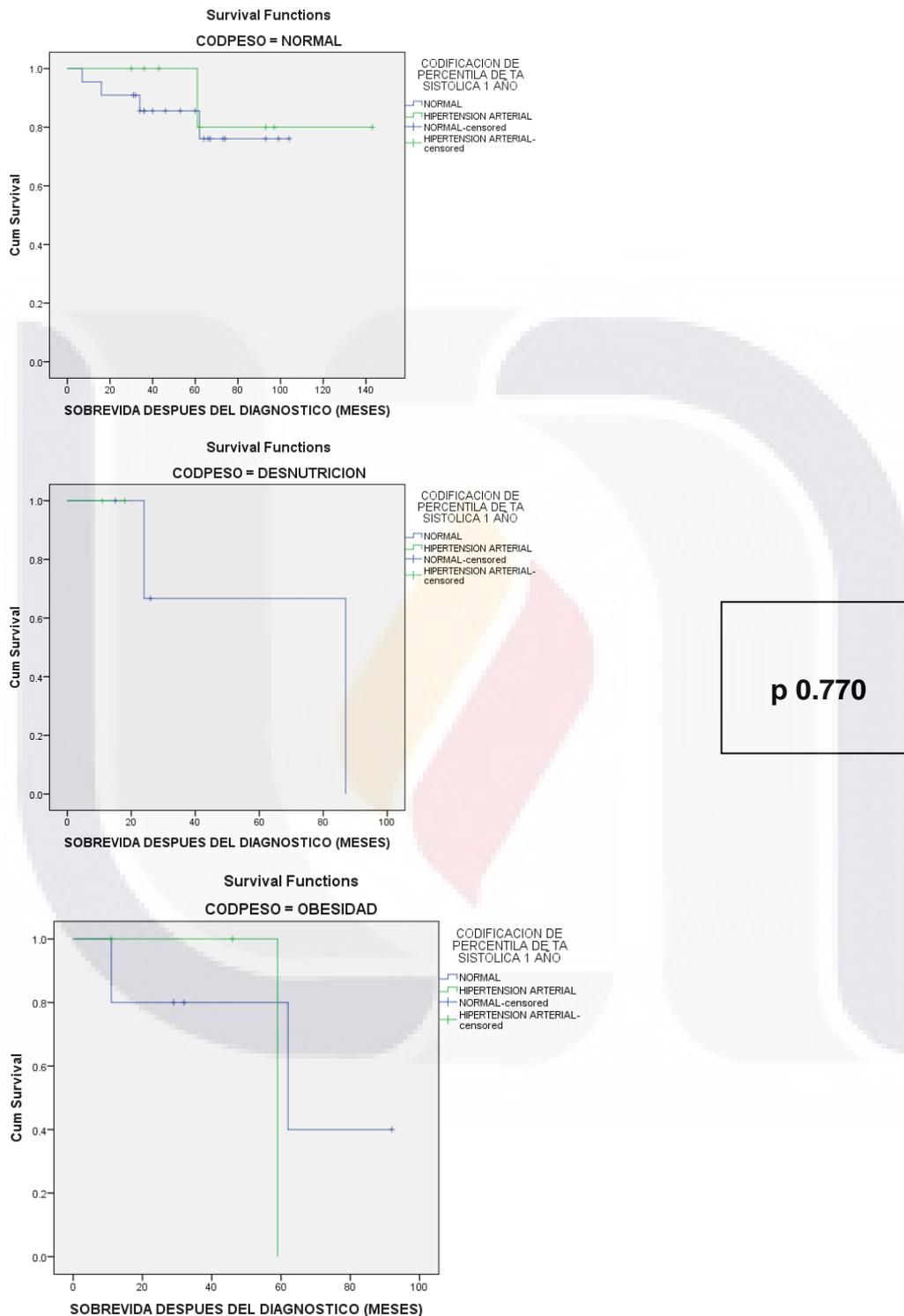


Figura 15. Meses de Sobrevida en función de la Tensión arterial Sistólica al año y el peso corporal.

No hubo impacto en la sobrevida de los pacientes con Hipertensión diastólica dependiendo de su peso corporal en ninguno de los 3 grupos a los 44 meses del diagnostico. (Figura 16)

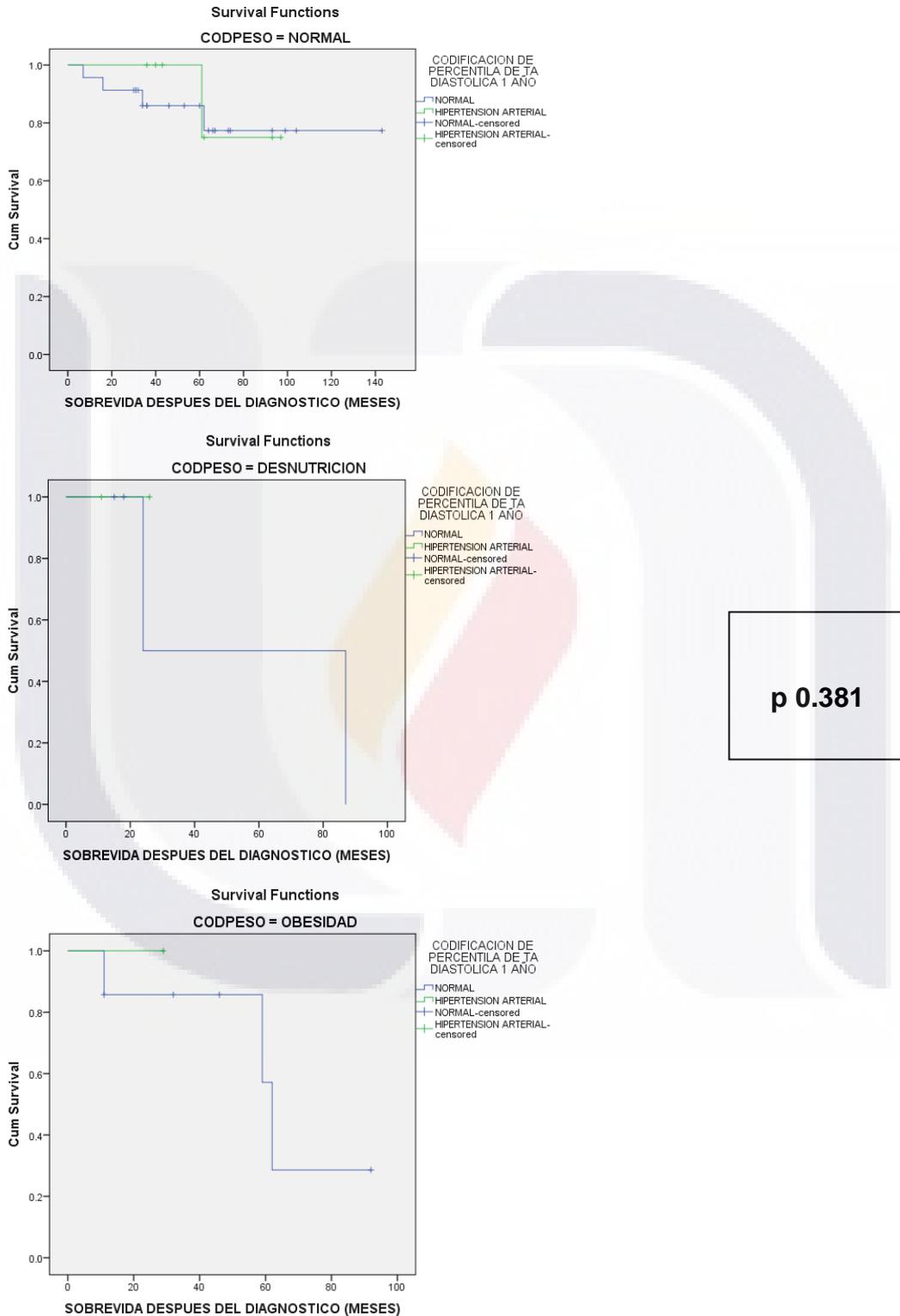


Figura 16. Meses de Sobrevida en función de la Tensión arterial Diastólica al año y el peso corporal.

La sobrevida de los pacientes con uso de esteroide a diferentes dosis no afecta la sobrevida. (Figura 17-18)

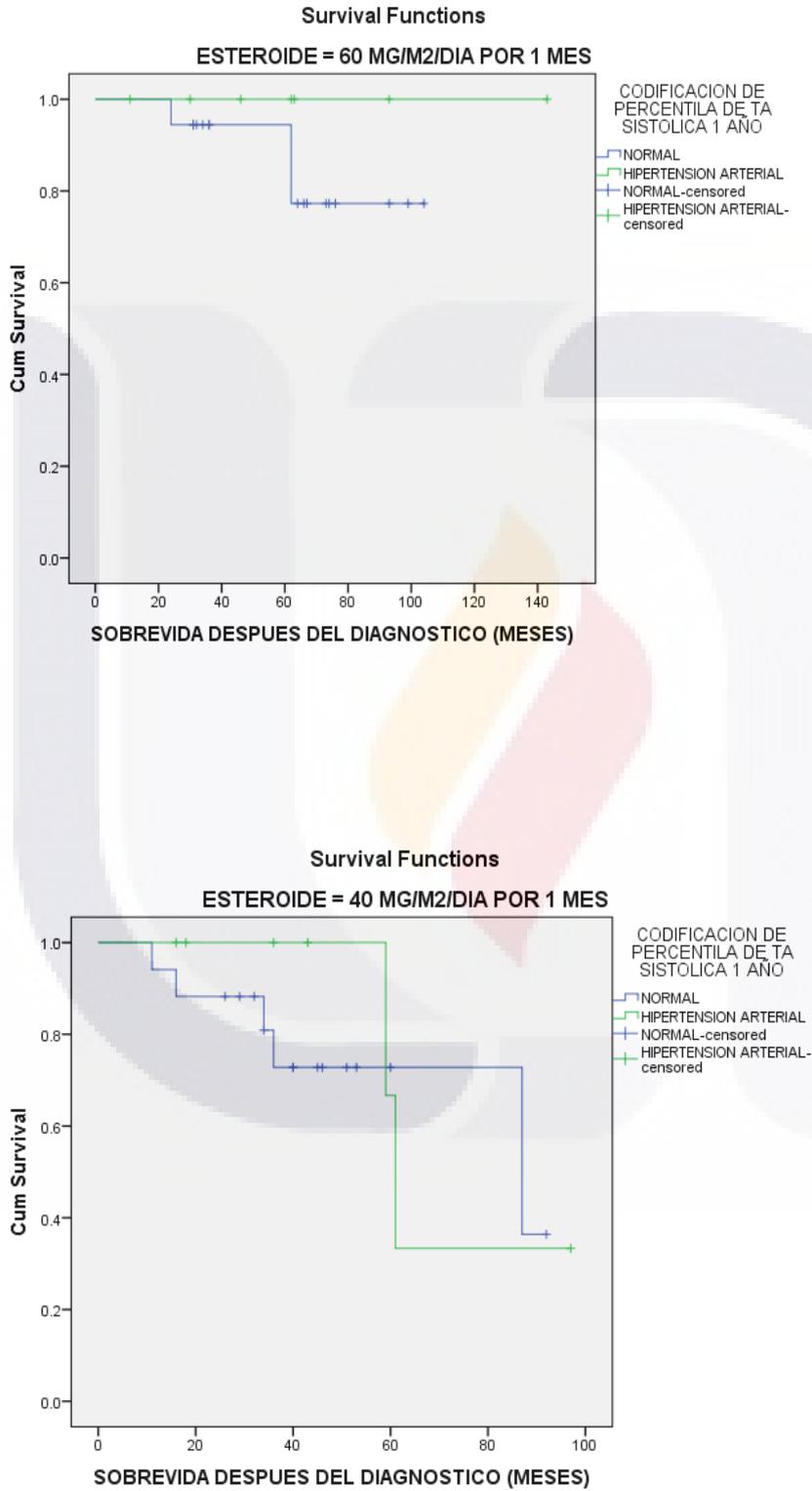
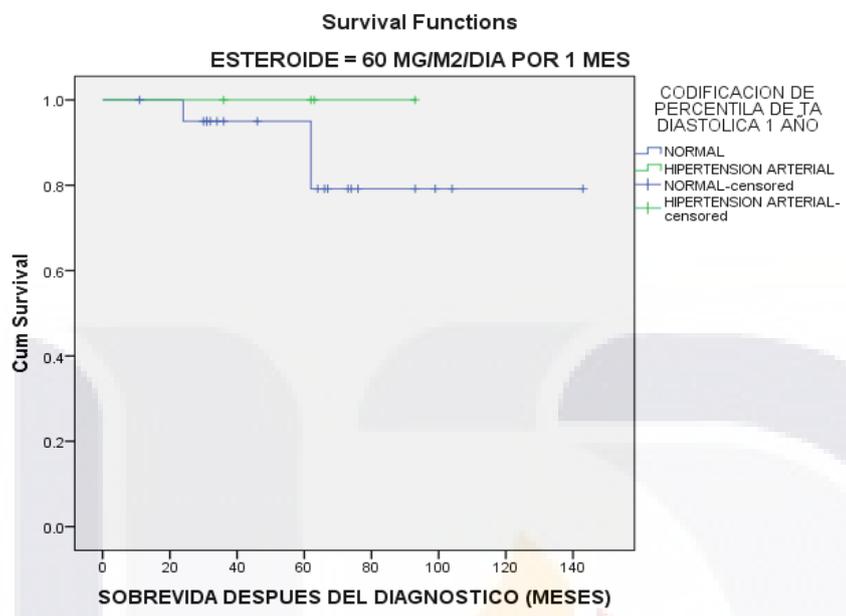


Figura 17. Meses de sobrevida en función de la Tensión arterial sistólica al año y el uso de esteroide a diferentes dosis.



p 0.123

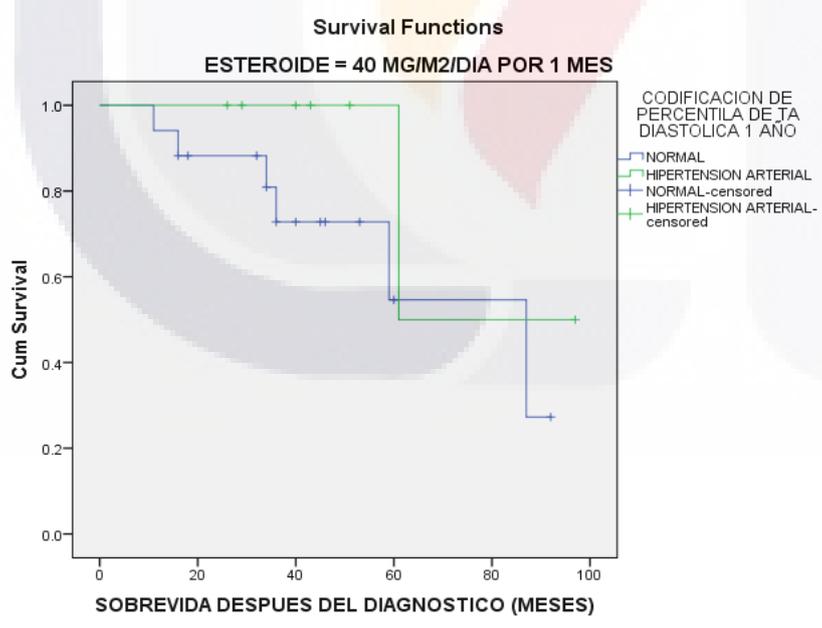


Figura 18. Meses de sobrevida en función de la Tensión arterial diastólica al año y el uso de esteroide a diferentes dosis.

Los pacientes con Hipertensión arterial sistólica al año desarrollan menos insuficiencia renal que los pacientes con presiones arteriales normales. (Figura 19)

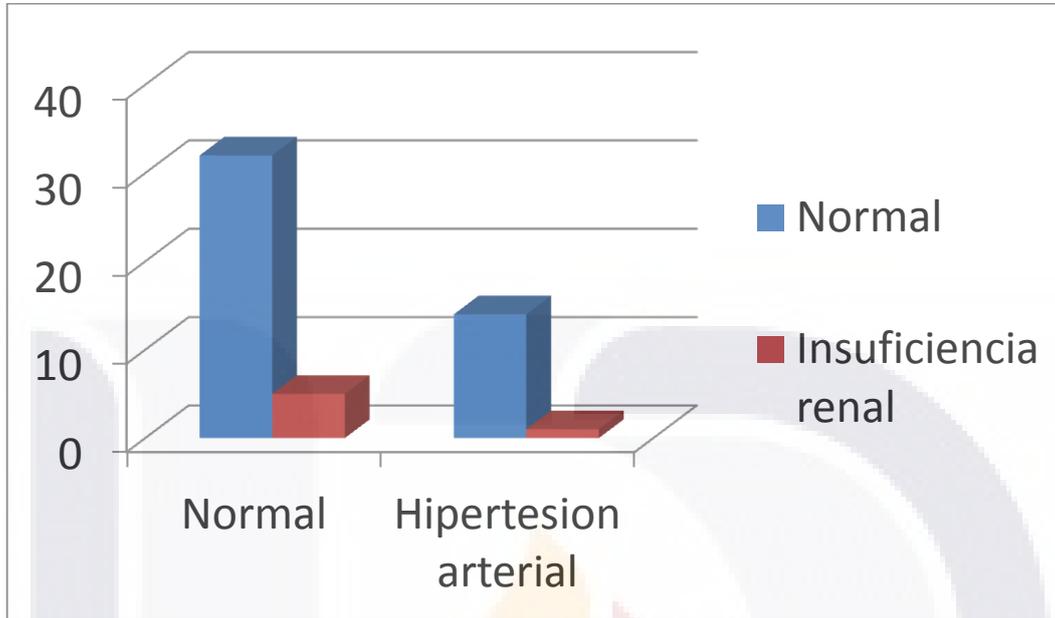


Figura 19. Relación entre el desarrollo de Insuficiencia renal y la Hipertensión arterial

Los pacientes con Hipertensión arterial sistólica al año desarrollan menos insuficiencia renal que los pacientes con presiones arteriales normales. (Figura 20)

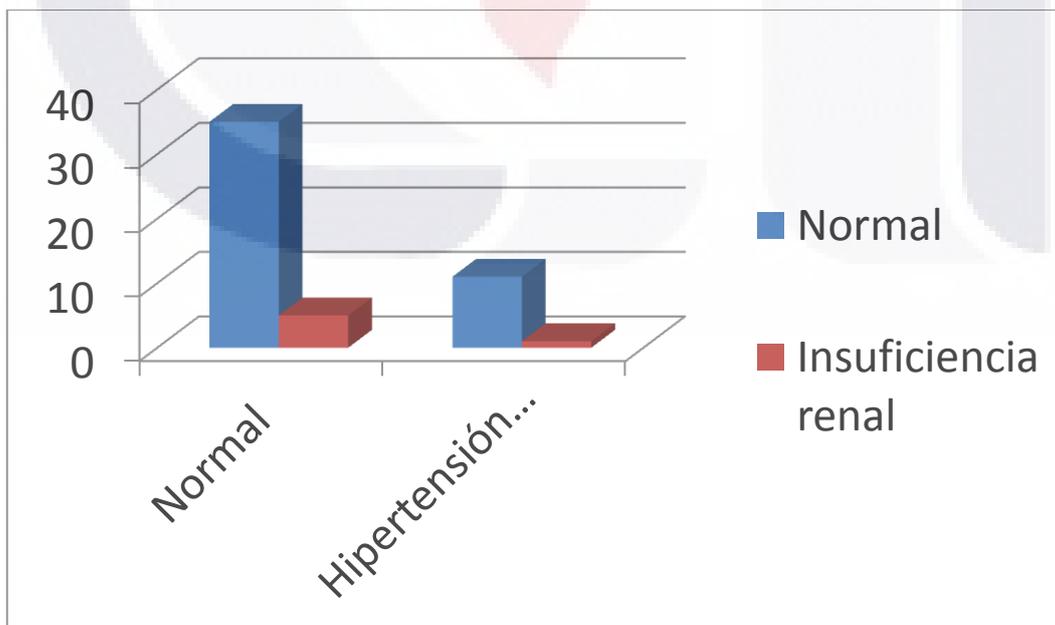


Figura 20. Relación entre el desarrollo de Insuficiencia renal y la Hipertensión arterial diastólica.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Los pacientes con Hipertensión arterial sistólica tuvieron menor cantidad de leucocitos al año de iniciado tratamiento con un diferencia significativa de 0.013. No hubo impacto en cuanto a cifras de Hb y urea.

Tabla 5. Variables numéricas en relación con Hipertensión arterial sistólica al año

Variable	P
Hemoglobina 1 año	0.759
Leucos 1 año	0.013
Urea 1 año	0.982

No hubo diferencia significativa en cuanto la prueba de muestras independientes y la hipertensión arterial diastólica al año del tratamiento.

Tabla 6. Variables numéricas en relación con Hipertensión arterial diastólica al año

Variable	P
Hemoglobina 1 año	0.405
Leucos 1 año	0.939
Urea 1 año	0.203

DISCUSION

Este estudio fue diseñado para evaluar el subregistro de hipertensión arterial que actualmente existe en pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia.

Se usó un diseño retrospectivo, en donde se encontró que al momento del diagnóstico estos pacientes tienen hipertensión arterial en alrededor del 30% de los casos.

En la actualidad existen pocos estudios en donde se evalúa la presencia de Hipertensión arterial durante la presentación inicial y la inducción a la quimioterapia en niños con leucemia, ninguno de ellos llevado a cabo en población mexicana. ^(11, 12)

Louis y cols. Reportan una prevalencia de hipertensión arterial al momento del diagnóstico de 60%, la cual incrementa a 67 % posterior al uso de quimioterapia. ⁽¹³⁾

En el estudio llevado a cabo por Attard-Montalto y cols, se siguieron 30 niños con diagnóstico de leucemia y se encontró que un 46% presentaron hipertensión en algún punto entre la presentación de la enfermedad y el término de la inducción a la remisión con quimioterapia. En este mismo estudio, se encontró que la mayoría de los pacientes presentó elevación de la presión arterial debido al uso de quimioterapia. ⁽¹²⁾

También existen estudios que reportan que todos los niños que se encuentran con hipertensión arterial antes del inicio de la quimioterapia, continuaron siendo hipertensos alrededor de 2-18 meses posteriores. ⁽¹²⁾

Para fines de este estudio se usó la definición de Hipertensión arterial referida en el Cuarto reporte de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la Hipertensión arterial en niños y adolescentes, en donde la Hipertensión arterial se define como el promedio de la presión sistólica y/o diastólica que es mayor o igual a la Percentila 95 para el género, edad y talla, en 3 o más ocasiones. ⁽¹⁾

Olgar y colaboradores en un estudio reciente demostraron que la infiltración leucémica a nivel renal fue un factor de riesgo significativo para el desarrollo de hipertensión arterial en los pacientes con Leucemia recién diagnosticados, debido a que se requieren estudios de imagen para determinar esta condición, nuestro estudio no puede determinar cómo esta infiltración puede contribuir al desarrollo de hipertensión arterial en estos pacientes, sin embargo existen estudios que documentan mediante autopsia, la presencia de infiltración renal lo que puede contribuir a la presencia de Hipertensión arterial, obstrucción de vías urinarias, anormalidades metabólicas y/o infección. ⁽¹¹⁾

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Posterior al inicio del tratamiento con quimioterapia, las anomalías en la presión arterial son multifactoriales, y causadas por enfermedad renal intrínseca en conjunto con el uso de esteroide, el uso de quimioterapéuticos que causan nefrotoxicidad, incremento de la carga renal de sodio y agua, anemia, dolor y estrés provocados por la enfermedad per sé.

En nuestro estudio no se identificaron factores predictores para el desarrollo de hipertensión arterial, no encontrándose correlación entre las variables de estudio y el desarrollo de hipertensión arterial.

Se identificó una prevalencia de Insuficiencia renal crónica del 12% al año de iniciado el tratamiento, sin embargo no se encontró una relación significativa entre la presencia de insuficiencia renal y el desarrollo de hipertensión arterial.

Se encontró una relación significativa entre los pacientes con hipertensión arterial y la presencia de leucopenia al año del tratamiento, sin embargo no se pudo identificar una explicación obvia.

Dentro de las limitaciones de este estudio podemos mencionar, el diseño retrospectivo, en el que no podemos estar seguros de la técnica apropiada en cuanto a la toma de Presión arterial.

Por otro lado, debido a que las tomas de presión arterial son llevadas a cabo dentro del hospital, bajo condiciones de estrés, el efecto de tal estrés y el rol de la hipertensión de "bata blanca" debe ser considerado como un factor que contribuye a las anomalías en la presión arterial. ⁽¹⁴⁾

Por último, las más recientes guías para el diagnóstico de Hipertensión arterial, recomiendan el reporte de elevación de la presión arterial en 3 ocasiones para poder realizar el diagnóstico de Hipertensión arterial, sin embargo no fue esta la definición utilizada, debido a la naturaleza de nuestro grupo de estudio.

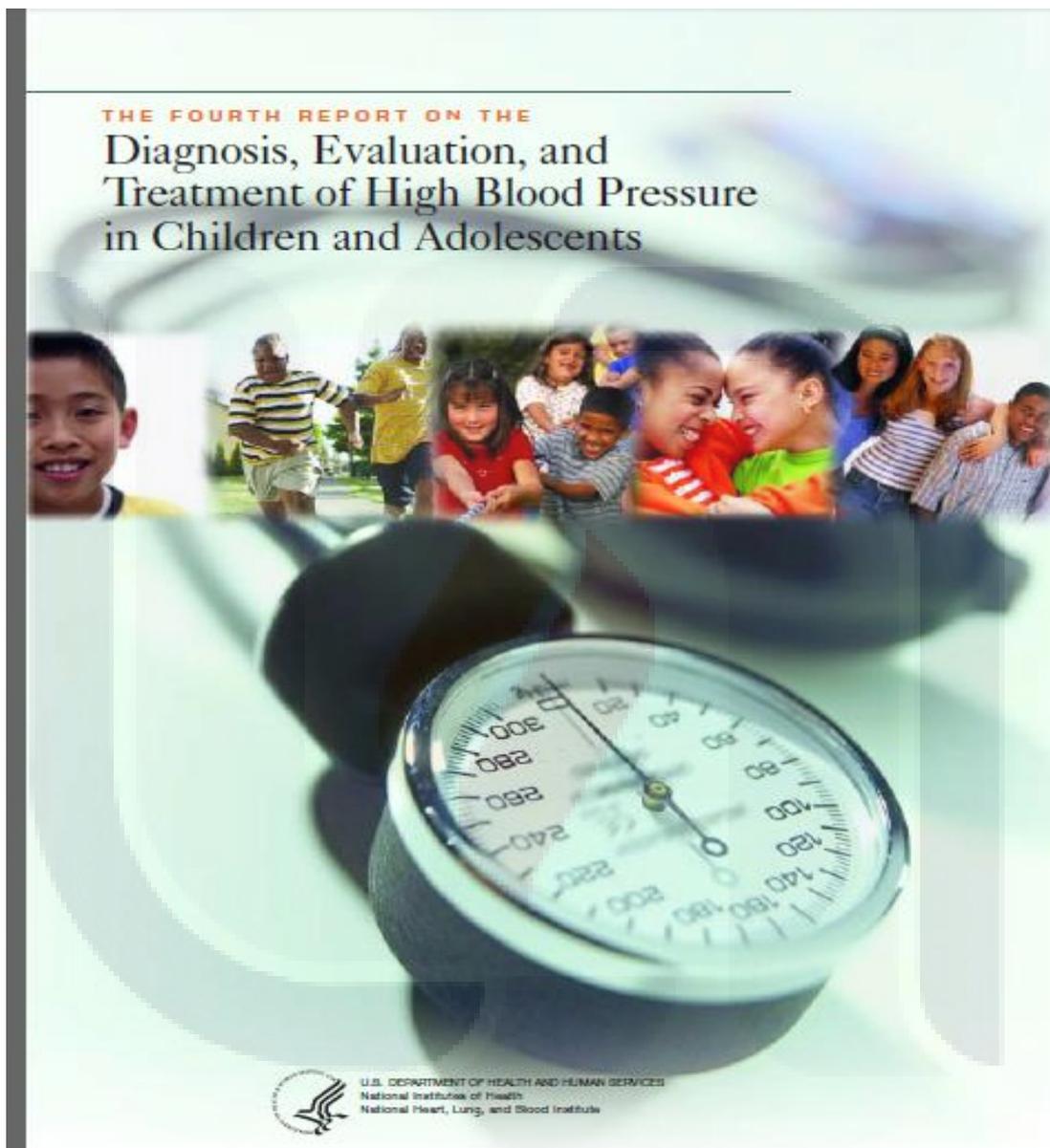
A pesar de estas limitaciones, se logró obtener evidencia de la alta prevalencia de hipertensión arterial en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia, incluso antes del tratamiento con quimioterapia.

Se requiere de estudios prospectivos para determinar los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de la hipertensión arterial en pacientes pediátricos con leucemia, y así establecer bases para la creación de guías terapéuticas que permitan disminuir las complicaciones asociadas a la hipertensión arterial.

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de Hipertensión arterial en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo al momento del diagnóstico fue de 37 % con hipertensión arterial sistólica y de 29 % con hipertensión arterial diastólica.
2. La prevalencia de Hipertensión arterial en pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo al año del tratamiento fue de 29 % con hipertensión arterial sistólica y de 23 % con hipertensión arterial diastólica.
3. Se requiere de estudios prospectivos para determinar los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de la hipertensión arterial en pacientes pediátricos con leucemia, y así establecer bases para la creación de guías terapéuticas que permitan disminuir las complicaciones asociadas a la hipertensión arterial.
4. Se requiere la concientización y entrenamiento del personal médico y de enfermería en cuanto a la importancia de la toma adecuada y de manera estandarizada de la presión arterial para la detección oportuna de este padecimiento pudiendo así disminuir las complicaciones a largo plazo y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

ANEXO



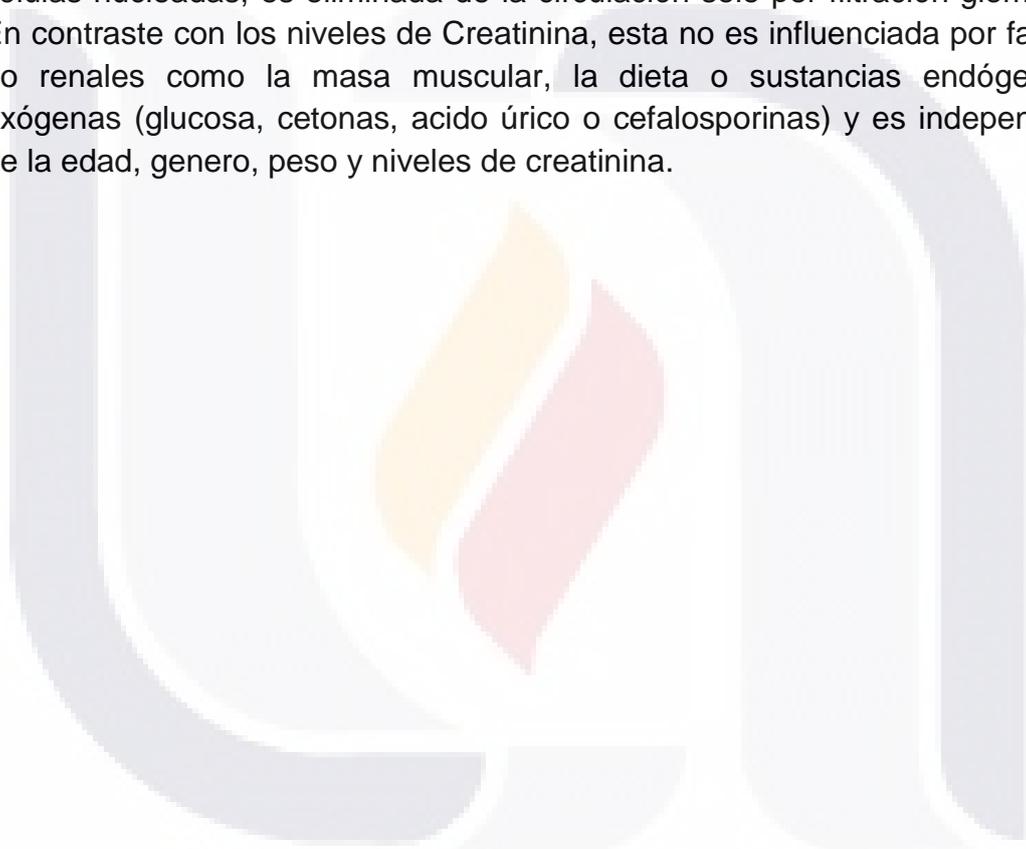
GLOSARIO

Leucemia aguda: es la enfermedad neoplásica más frecuente en los niños. Está caracterizada por la proliferación y el crecimiento incontrolado de células linfoides o mieloides inmaduras.

Hipertensión arterial: Presencia de Tensión arterial sistólico o presión arterial diastólica mayor a la percentila 95 para la edad, género y talla

Insuficiencia Renal: Presencia de una Tasa de filtración glomerular estimada

Cistatina C: Es una proteína de bajo peso molecular, producida por todas las células nucleadas, es eliminada de la circulación solo por filtración glomerular. En contraste con los niveles de Creatinina, esta no es influenciada por factores no renales como la masa muscular, la dieta o sustancias endógenas o exógenas (glucosa, cetonas, ácido úrico o cefalosporinas) y es independiente de la edad, género, peso y niveles de creatinina.



BIBLIOGRAFIA

1. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; **114**(S2): 555-576.
2. Kannel, W.B., Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996. **275**(20): p. 1571-1576.
3. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS (2002) Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 51:204–209
4. Vogt BA, Birk PE, Panzarino V, Hite SH, Kashtan CE (1999) Aortic dissection in young patients with chronic hypertension. *Am J Kidney Dis* 33:374–378
5. Cooney MJ, Bradley WG, Symko SC, Patel ST, Groncy PK (2000) Hypertensive encephalopathy: complication in children treated for myeloproliferative disorders-report of three cases. *Radiology* 214:711–716
6. Black HR (2004) The paradigm has shifted to systolic blood pressure. *J Hum Hypertens* 18(Suppl 2):S3–S7
7. Sorof JM, Urbina EM, Cunningham RJ, Hogg RJ, Moxey-Mims M, Eissa MA, Rolf C (2001) Screening for eligibility in the study of antihypertensive medication in children: experience from the Ziac Pediatric Hypertension Study. *Am J Hypertens* 14:783–787
8. Gilboa N, Lum GM, Urizar RE (1983) Early renal involvement in acute lymphoblastic leukemia and nonHodgkin's lymphoma in children. *J Urol* 129:364–367
9. Koren G (1989) The nephrotoxic potential of drugs and chemicals. *Med Toxicol* 4:59–72
10. Laterza OF, Price CP, Scott MG (2002) Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 48:699–707
11. Olgar S, Yetgin S, Cetin M, Aras T (2006) Can renal leukemic infiltration cause hypertension in children? *J Pediatr Hematol Oncol* 28:579–584
12. Attard-Montalto SP, Saha V, Ng YY, Kingston JE, Eden OB (1994) High incidence of hypertension in children presenting with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 11:519–525
13. Louis, C.U. and L. Butani, High blood pressure and hypertension in children with newly diagnosed acute leukemia and lymphoma. *Pediatr Nephrol* 2008; **23**(4): 603-9.
14. Sorof JM (2000) White coat hypertension in children. *Blood Press Monit* 5:197–202.
15. Peterson WP, Reams R (1996) Renal and electrolyte abnormalities due to chemotherapy. In: Perry MC (eds) *The chemotherapsource book*. Williams & Wilkins, Baltimore, pp727–744
16. Rossi R, Kleta R, Ehrich JHH (1999) Renal involvement in children with malignancies. *Pediatr Nephrol* 13:153–162
17. Al-Tonbary YA, Hammad AM, Zaghloul HM, El-Sayed HE, Abu-Hashem E (2004) Pretreatment cystatin C in children with malignancy: can it predict chemotherapy-induced glomerular filtration rate reduction during the induction phase? *J Pediatr Hematol Oncol* 26:336–341
18. Stabuc B, Vrhovec L, Stabuc-Silih M, Cizej TE (2000) Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: use in cancer patients before and during chemotherapy. *Clin Chem* 46:193 197
19. Bardi E, Bobok I, Olah AV, Olah E, Kappelmayer J, Kiss C (2004) Cystatin C is a suitable marker of glomerular function in children with cancer. *Pediatr Nephrol* 19:1145–1147
20. Seidel H, Moc PJ, Nygaard R, Nygaard K, Brede W (1994) Evaluation of serious adverse events in patients treated with protocols including methotrexate infusions. *Pediatr Hematol Oncol* 11:165–172
21. Koch Nogueira PC, Hadj-Aissa A, Schell M, Dubourg L, Brunat-Mentigny M, Cochat P (1998) Long-term nephrotoxicity of cisplatin, ifosfamide, and methotrexate in osteosarcoma. *Pediatr Nephrol* 12:572–575
22. Wingard JR, Kubilis P, Lee L, Yee G, White M, Walshe L, Bowden R, Anaissie E, Hiemenz J, Lister J (1999) Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis* 29:1402–1407
23. Rakel RE, Bope ET. *Conn's Current Therapy* 2008. Section 6; Acute Leukemia in Children, 446-453.