

Elena Guadalupe Corella Aznar

Evaluación de la miocardiopatía
subclínica, factores de riesgo
cardiovascular y calidad de vida
en supervivientes de leucemia
aguda infantil

Departamento

Pediatría, Radiología y Medicina Física

Director/es

AYERZA CASAS, ARIADNA
SAMPER VILLAGRASA, MARIA PILAR

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**EVALUACIÓN DE LA MIOCARDIOPATÍA
SUBCLÍNICA, FACTORES DE REISGO
CARDIOVASCULAR Y CALIDAD DE VIDA EN
SUPERVIVIENTES DE LEUCEMIA AGUDA
INFANTIL**

Autor

Elena Guadalupe Corella Aznar

Director/es

**AYERZA CASAS, ARIADNA
SAMPER VILLAGRASA, MARIA PILAR**

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Pediatría, Radiología y Medicina Física

2019



**Departamento de
Pediatría, Radiología
y Medicina Física**

Universidad Zaragoza

Facultad de Medicina

**EVALUACIÓN DE LA MIOCARDIOPATÍA SUBCLÍNICA,
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y
CALIDAD DE VIDA EN SUPERVIVIENTES DE
LEUCEMIA AGUDA INFANTIL**

Elena Guadalupe Corella Aznar



**Departamento de
Pediatria, Radiología
y Medicina Física**
Universidad Zaragoza

Tesis doctoral

**EVALUACIÓN DE LA MIOCARDIOPATÍA SUBCLÍNICA,
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y
CALIDAD DE VIDA EN SUPERVIVIENTES DE
LEUCEMIA AGUDA INFANTIL**

presentada por

Elena Guadalupe Corella Aznar

Licenciada en Medicina

Para optar al grado de

DOCTORA POR LA

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Directores:

Ariadna Ayerza Casas

M^a Pilar Samper Villagrasa

Zaragoza, noviembre 2018.

Esta tesis se ha elaborado como un compendio de publicaciones cuyas referencias bibliográficas son las siguientes:

- 1) Corella Aznar EG, Ayerza Casas A., Calvo Escribano C., Jimenez Montañes L., Labarta Aizpun JI., Samper Villagrasa P. Echocardiographic evolution of left ventricular function in childhood leukemia survivors *Curr Probl Cancer* 2018;42(4):397-408.
- 2) Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Jimenez Montañes L, Calvo Escribano C, Labarta Aizpun JI, Samper Villagrasa P. Use of speckle tracking in the evaluation of late subclinical myocardial damage in survivors of childhood acute leukemia. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018; 34(9): 1373-81.
- 3) Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Samper Villagrasa P, Rodriguez Vigil C, Jiménez Montañés L, Calvo Escribano C, Labarta Aizpun JI. Evolution of cardiometabolic risk among childhood acute leukemia survivors. *Nutr Hosp* 2016;33(3):549-55.
- 4) Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Carboné Bañeres A, Calvo Escribano C, Labarta Aizpun JI, Samper Villagrasa, P. Quality of life and chronic health conditions in childhood acute leukemia survivors. *Med Clin (Barc)* 2018. Aceptado para publicación el 17/05/2018.

Doña Pilar Samper Villagrasa, Doctora y Profesora de Pediatría en el Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza y Doña Ariadna Ayerza Casas, Doctora y Facultativo Especialista de Área de Pediatría en El Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza

Certifican:

Que la Tesis Doctoral titulada ” Evaluación de la miocardiopatía subclínica, factores de riesgo cardiovascular y calidad de vida en supervivientes de leucemia aguda infantil “, recogida en la presente memoria y de la que es autora Doña Elena Guadalupe Corella Aznar, licenciada en Medicina, ha sido realizada bajo nuestra dirección en el Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física.

Que la presente memoria se corresponde con el Proyecto de Tesis Doctoral presentado y aprobado previamente por el correspondiente órgano responsable y cumple las condiciones exigidas para que la autora pueda optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, firmamos el presente certificado

En Zaragoza, noviembre 2018.

Dra. Ariadna Ayerza Casas

Dra. M^a Pilar Samper Villagrasa

**SOLICITUD
DE TESIS DOCTORAL COMO
COMPENDIO DE PUBLICACIONES**

DATOS PERSONALES:

APELLIDOS CORELLA AZNAR NOMBRE ELENA GUADALUPE
D.N.I. 730050708 TFNO. 625012602 E-MAIL elena_corella88@hotmail.com
DOMICILIO JACINTO BENAVENTE 1, CASA 9,5ºB
C.P. 50006 LOCALIDAD ZARAGOZA PROVINCIA ZARAGOZA PAIS ESPAÑA
TÍTULO DE LA TESIS: EVALUACIÓN DE LA MIOCARDIOPATÍA SUBCLÍNICA, FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y CALIDAD DE VIDA EN SUPERVIVIENTES DE LEUCEMIA AGUDA INFANTIL.
DEPARTAMENTO EN EL QUE SE HA REALIZADO LA TESIS: MEDICINA FACULTAD DE ZARAGOZA

SOLICITA la presentación de su Tesis Doctoral en la modalidad de **COMPENDIO DE PUBLICACIONES**

El doctorando



Zaragoza, a 10 de NOVIEMBRE de 20 18

Fdo.: ELENA G. CORELLA AZNAR

PUBLICACIONES INCLUIDAS EN LA TESIS (1)

- 1) EG. Corella Aznar, A. Ayerza Casas, C. Calvo Escribano, L. Jiménez Montañés, JI. Labarta Aizpita, P. Samper Villagrasa. Echocardiographic evolution of left ventricular function in childhood leukemia survivors. *Curr Probl Cancer* 2018;42(4):397-408.
- 2) Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Jimenez Montañés L, Calvo Escribano C, Labarta Aizpita JI, Samper Villagrasa P. Use of speckle tracking in the evaluation of late subclinical myocardial damage in survivors of childhood acute leukemia. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018; 34(9): 1373-81.
- 3) Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Samper Villagrasa P, Rodríguez Vigil C, Jiménez Montañés L, Calvo Escribano C, Labarta Aizpita JI. Evolution of cardiometabolic risk among childhood acute leukemia survivors. *Nat Hosp* 2016;33(3):549-555.
- 4) Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Carboné Bañeres A, Calvo Escribano C, Labarta Aizpita JI, Samper Villagrasa, P. Quality of life and chronic health conditions in childhood acute leukemia survivors. *Med Clin (Barc)* 2018. Aceptado para publicación el 17/05/2018.

(añadir cuantas páginas sean necesarias)

“Dondequiera que el arte de la medicina es amado,
también hay un amor a la humanidad”

Hipócrates.

A mi madre

AGRADECIMIENTOS

Mi admiración y mi más sincera gratitud para todos y cada uno de los pacientes que han participado en este estudio y sus familias. Sin su generosa colaboración, este proyecto no habría sido posible. Gracias por mostrarme lo que es el coraje y la lucha diaria. Gracias porque vuestra fortaleza y esperanza son nuestro estímulo diario y vuestra sonrisa la mejor recompensa que un pediatra puede tener.

La realización de esta tesis doctoral no hubiera sido posible sin el enorme apoyo incondicional de las directoras de este trabajo, que me han guiado en este arduo camino. Por tanto, me gustaría agradecer en primer lugar a la Dra. Ariadna Ayerza, por su paciencia, motivación constante y aliento, que han hecho posible el desarrollo de esta tesis. Sus valiosos consejos y su dedicación han sido guías en mi crecimiento como pediatra y cardióloga infantil. Sin duda su entusiasmo y motivación han dejado huella en mí. Quisiera mostrar también el mismo grado de agradecimiento a la Dra. Pilar Samper, tutora y directora de este trabajo, cuyo sentido común, dedicación, capacidad crítica y rigor académico han hecho posible la realización del mismo. Gracias a ambas por la confianza depositada en mí.

Debo agradecer también de manera especial a los doctores Lorenzo Jiménez, Daniel Palanca y a la doctora Marta López por compartir el entusiasmo de este trabajo y por todos los conocimientos transmitidos. Gracias también a las doctoras Carlota Calvo, Ana Carboné, Carmen Rodríguez-Vigil y Ascensión Muñoz por su impecable labor diaria, por su absoluta y cariñosa dedicación a los pacientes de oncología infantil. Gracias por su apoyo y colaboración prestada para la realización de este proyecto.

Tampoco quiero olvidarme de mis amigas y de mis compañeras pediatras, por todos los ánimos recibidos, por estar siempre a mi lado en los éxitos y los fracasos y por saber que siempre puedo contar con ellas.

Gracias a mi familia, a mis padres y hermanos, José, Luis y Pablo, por ser fieles consejeros y guías en mi desarrollo como persona y profesional. Por mostrarme que el esfuerzo, dedicación y honestidad en el trabajo diario son las claves del éxito en la vida profesional de una persona.

Finalmente, a mi madre, por ser mi referente en la vida, un ejemplo de esfuerzo y entrega, al trabajo y a los demás. Gracias por ser mi estímulo diario, por enseñarme a poner alegría y esfuerzo en cada una de las cosas que he emprendido. Su sentido del compromiso y honestidad han sido mi mejor ejemplo a seguir. Y su cariño, templanza, y bien hacer lo que ha guiado mi éxito. Gracias por ser mi vela y mi mástil para mantener el rumbo y llegar siempre a buen puerto. Gracias a ella, he llegado a ser lo que soy.

Y por último, y de forma muy especial, a Jaime, porque además de ser mi compañero de vida, es la persona que me impulsa para crecer cada día, tanto en lo personal como en lo profesional. Sin su paciencia, cariño y apoyo incondicional este trabajo no habría sido posible. Gracias por enseñarme a apreciar lo verdaderamente importante de la vida, por ilusionarme día a día y hacer que todo sea posible. Por contagiarme tu vitalidad, que junto con tu honradez y tesón han sido mi sustento para concluir este proyecto. Pero sobretodo, gracias por ser tu, quien dará sentido al proyecto más importante de mi vida.

ÍNDICE

	<u>Páginas</u>
1. INTRODUCCIÓN	23
1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER INFANTIL EN ESPAÑA.....	23
1.2. LEUCEMIA AGUDA INFANTIL	26
1.2.1. DEFINICIÓN DE LEUCEMIA AGUDA.....	26
1.2.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS INFANTILES....	26
1.2.3. CLASIFICACIÓN LEUCEMIAS.....	28
1.2.4. GRUPOS DE RIESGO DEL LAS LEUCEMIAS AGUDAS.....	30
1.3. TRATAMIENTO LEUCEMIA AGUDA INFANTIL.....	31
1.3.1. ANTRACICLINAS COMO DIANA TERAPEÚTICA EN LA LEUCEMIA INFANTIL Y SUS EFECTOS SECUNDARIOS	34
1.4. CARDIOTOXICIDAD SECUNDARIA AL TRATAMIENTO EN SUPERVIVIENTES DE LEUCEMIA AGUDA INFANTIL.....	36
1.4.1. CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS.....	36
1.4.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS.....	38
1.4.3. FACTORES DE RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS.....	40
1.4.4. TIPOS DE CARDIOTOXICIDAD.....	44
1.4.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL DAÑO MIOCÁRDICO.....	46

1.5. ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS DE LA CARDIOTOXICIDAD	48
1.5.1. ECOCARDIOGRAFIA EN LA DETECCIÓN DEL DAÑO MIOCÁRDICO SUBCLÍNICO.....	50
1.5.1.A. Ecocardiografía 2D	50
1.5.1.B. Doppler tisular.....	52
1.5.1.C. Ecocardiografía 3D.....	52
1.5.1.D. Deformación miocárdica (strain) medida por <i>speckle tracking</i> o técnica de rastreo de puntos.	53
1.5.2. BIOMARCADORES.....	64
1.6. RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN SUPERVIVIENTES DE LEUCEMIA AGUDA INFANTIL.....	67
1.7. OTRAS COMORBILIDADES EN SUPERVIVIENTES DE LEUCEMIA AGUDA INFANTIL.....	75
1.8. PERCEPCIÓN DE CALIDAD DE VIDA EN SUPERVIVIENTES DE LEUCEMIA AGUDA INFANTIL.....	78
2. JUSTIFICACIÓN DE LA UNIDAD TEMÁTICA DE LA TESIS	83
3. COMPENDIO DE PUBLICACIONES	85
3.1. ARTÍCULO 1: “Echocardiographic evolution of left ventricular function in childhood leukemia survivors”	87
3.2. ARTÍCULO 2: “Use of speckle tracking in the evaluation of late subclinical myocardial damage in survivors of childhood acute leukaemia”	101

3.3. ARTÍCULO 3: “Evolution of cardiometabolic risk among childhood acute leukemia survivors”	113
3.4. ARTÍCULO 4: “Quality of life and chronic health conditions in childhood acute leukemia survivors”	123
4. RESUMEN	133
4.1 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	133
4.2 APORTACIONES DEL DOCTORANDO	135
4.3 METODOLOGÍA.....	142
4.3.1. <i>DISEÑO DEL ESTUDIO</i>	142
4.3.2. <i>SUJETOS DEL ESTUDIO</i>	142
4.3.3. <i>VARIABLES DE ESTUDIO</i>	143
4.3.4. <i>RECOGIDA Y ANÁLISIS DE LOS DATOS</i>	145
4.3.5. <i>ASPECTOS ÉTICOS</i>	151
4.3.6. <i>LIMITACIONES DEL ESTUDIO</i>	153
4.4 CONCLUSIONES.....	153
5. BIBLIOGRAFÍA	155
6. APÉNDICE	169

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ANP	<i>Atrial Natriuretic Peptide</i> (Péptido Natriurético Auricular)
AR	Alto riesgo
BNP	<i>Brain Natriuretic Peptide</i> (Péptido Natriurético Cerebral)
BR	Bajo riesgo
CCSS	<i>Childhood Cancer Survivors Study</i>
CS	Circunferencial strain
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
DE	Desviación estándar
ECG	Electrocardiograma
EMR	Enfermedad Mínima Residual
FA	Fracción de acortamiento
FE	Fracción de eyección
FRCM	Factor de riesgo cardiometabólico
GH	<i>Growth hormone</i> (hormona de crecimiento)
HDL	<i>High-density lipoproteins</i> (lipoproteínas de alta densidad)
HTA	Hipertensión arterial
ICAM	Molécula soluble de adhesión intercelular
ICC	Insuficiencia cardiaca congestiva
IL	Interleucina
IMC	Índice de masa corporal
INE	Instituto Nacional de Estadística
INF	Interferón
LA	Leucemia aguda
LAL	Leucemia aguda linfoblástica
LAM	Leucemia aguda mieloblástica
LDL	<i>Low-density lipoproteins</i> (lipoproteínas de baja densidad)
LS	Longitudinal strain
PCR	Proteína C reactiva
RNTI-SEHOP	Registro Nacional de Tumores Infantiles – Sociedad Española de Hemato-Oncología Pediátrica

RS	Radial strain.
RT	Radioterapia
SNC	Sistema nervioso central
STE	Speckle tracking echocardiography
TAPSE	<i>Tricuspid annular plane systolic excursion</i> (desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo)
TCIV	Tiempo de contracción isovolumétrico
TD	Tiempo de desaceleración
TDI	<i>Tissue Doppler Imaging</i> (Imagen Doppler Tisular)
TE	Tiempo de eyección
t-PA	Proteína activadora tisular del plasminógeno
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
TRIV	Tiempo de relajación isovolumétrico
TSH	<i>Thyroid stimulating hormone</i> (hormona estimulante del tiroides)
VD	Ventrículo derecho
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i> (factor de crecimiento endotelial)
VI	Ventrículo izquierdo

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER INFANTIL EN ESPAÑA

Los avances en el diagnóstico precoz y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento oncológico, han permitido un incremento significativo en las tasas de supervivencia de cáncer infantil. A pesar de que el cáncer infantil constituye solo una pequeña proporción de todas las neoplasias malignas en el mundo, su incidencia ha ido aumentando desde los años 80 hasta nuestros días^{1,2}, constituyendo en la actualidad la causa más frecuente de fallecimiento por enfermedad entre los 5 y los 14 años y la segunda entre los 0 y 4 años, en países desarrollados según el Instituto Nacional de Estadística (INE) para el año 2016³.

Actualmente en España, 1.100 niños son diagnosticados de cáncer, con una tasa de incidencia de 155,5 casos nuevos por millón de niños/as de 0 a 14 años según el Registro Nacional de Tumores Infantiles de la Sociedad Española de Hematología-Oncología Pediátrica (RNTI- SEHOP)¹. El número de casos nuevos comunicados por cada comunidad autónoma, depende principalmente del tamaño de su población infantil. Andalucía se sitúa en primer lugar, con 210,7 casos comunicados en el año 2011, seguido de Cataluña con 180,8 casos y, posteriormente, Madrid con 153,6 y Valencia con 116,1 casos².

El Hospital Infantil Universitario Miguel Servet (HUMS) es el noveno hospital de España en número de neoplasias comunicadas, según el informe estadístico de la RNTI-SEHOP del año 2017, con un total de 1021 casos confirmados desde el año 1980 (3,5%

del todas las neoplasias a nivel de España)¹. De los cuales un 25,8% corresponderían a leucemias y enfermedades mieloproliferativas.

Los datos para el año 2017 de este registro, establecen que los tumores infantiles más frecuentes son: las leucemias en un 26,7% de los casos, seguido de los tumores del sistema nervioso central (21,2%) y de los linfomas (13,1%); y en menor proporción del neuroblastoma y tumores de células nerviosas periféricas (9,8%), sarcomas de tejidos blandos (6,9%), tumores óseos (6,8%) y renales (5,9%)¹. Estas tasas de incidencia se mantienen en porcentajes muy similares en el resto de países europeos⁴ (Fig. 1).

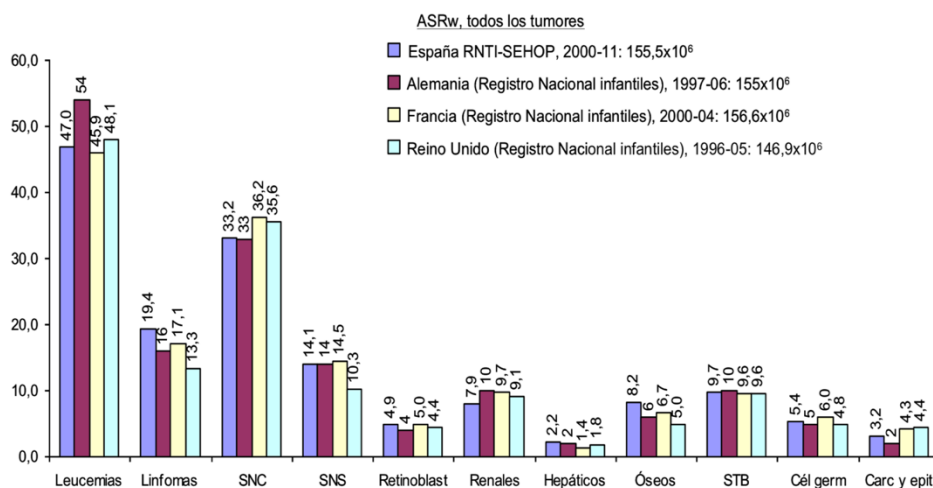


Figura 1. Incidencia del cáncer infantil en España respecto a otros países europeos. (Datos publicados por la RETI-SEHOP, octubre 2014)⁴.

La leucemia es por tanto el tumor más frecuente de la infancia con una incidencia creciente desde los años 80 hasta el año 2016, con un total de casos anuales de 122,9 entre los años 1980-1989 hasta 290 casos/año en 2016, dentro de los 1078 tumores infantiles registrados en ese año¹.

A pesar de existir una incidencia creciente de todos los tumores infantiles, la mejoría en los avances asistenciales y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas han ocasionado un aumento significativo de la supervivencia en los últimos 30 años. De tal manera que ésta se sitúa en el 84% a los 3 años y 78% a los 5 años en 2016. Y en el 58% a los 3 años y 54% a los 5 años entre los años 80 y 84 (Fig. 2)¹.

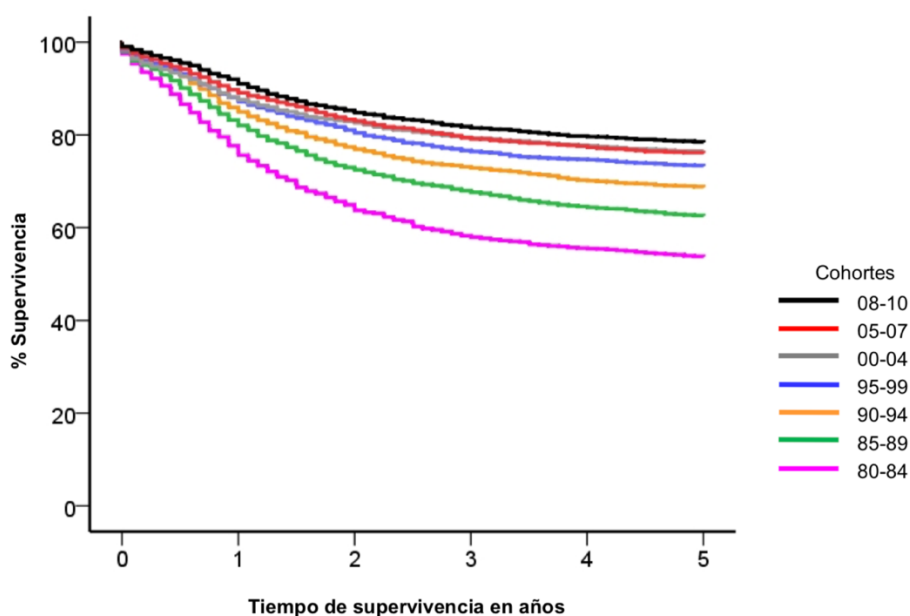


Figura 2. Supervivencia de todos los tumores infantiles a 5 años del diagnóstico por cohortes de año de incidencia. 0-14 años, 1980-2010. N total de casos=19.044. (Informe estadístico del registro nacional de tumores RETI-SEHOP, mayo 2017).

1.2. LEUCEMIA AGUDA INFANTIL

1.2.1. DEFINICIÓN DE LEUCEMIA AGUDA

La leucemia aguda (LA) es el resultado de una mutación somática en una única célula madre hematopoyética, que desencadena una proliferación clonal de células leucémicas inmaduras (blastos), que se acompaña de un fallo en la función medular e infiltración de las células blásticas en diversos órganos y tejidos. Cuando este precursor es de origen linfoide, se desarrolla una leucemia aguda linfoide (LAL), mientras que, si es de origen mieloide, se desarrollará una leucemia aguda mieloide (LAM)⁵.

1.2.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS INFANTILES

La leucemia constituye el cáncer más común en niños y adolescentes, representando casi uno de cada 3 tumores en la infancia. La incidencia por sexos se encuentra repartida entre ambos con un 56,6% en varones y un 43,4% en mujeres en España en el año 2016, siendo más frecuente en los grupos etarios de 1-4 años (44,9%) y 5-9 años (29,8%)¹.

Más de un 95% de las leucemias infantiles son agudas y cerca del 80% de origen linfoblástico, las cuales tienen su máxima incidencia entre los 1-4 años de edad¹, mientras que aproximadamente el 20% restante corresponden a leucemias de estirpe mieloide, cuya incidencia es también mayor entre los 1-4 años, pero repunta entre los 10-14 años, a diferencia de las LAL¹.

El aumento de la supervivencia global del cáncer infantil en España en los últimos años, ha tenido un incremento más exponencial si cabe en las leucemias agudas infantiles, con un elevación de la misma desde los años 80; momento en el cual la supervivencia de la leucemia infantil se situaba en el 58% a 3 años y en el 50% a los 5 años del diagnóstico; hasta el 2016, con una supervivencia del 85% a los 3 años y del 80% a los 5 años del diagnóstico (Fig. 3)¹.

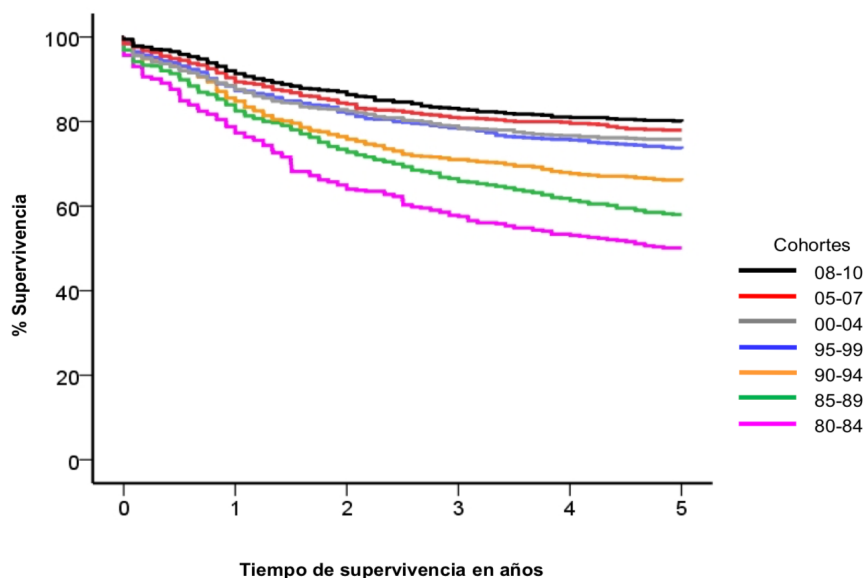


Figura 3. Supervivencia de la leucemia infantil a 5 años del diagnóstico por cohortes de año de incidencia. 0-14 años, 1980-2010. N total de casos=4876. (Informe estadístico del registro nacional de tumores RETI-SEHOP, mayo 2017)¹.

La supervivencia específica varía según el tipo de leucemia, siendo mayor en las de estirpe linfóide, la cual se sitúa en un 88% a los 3 años y 84% a los 5 años, y en un 69% y 61% respectivamente en las leucemias mieloides agudas (Fig. 4)¹.

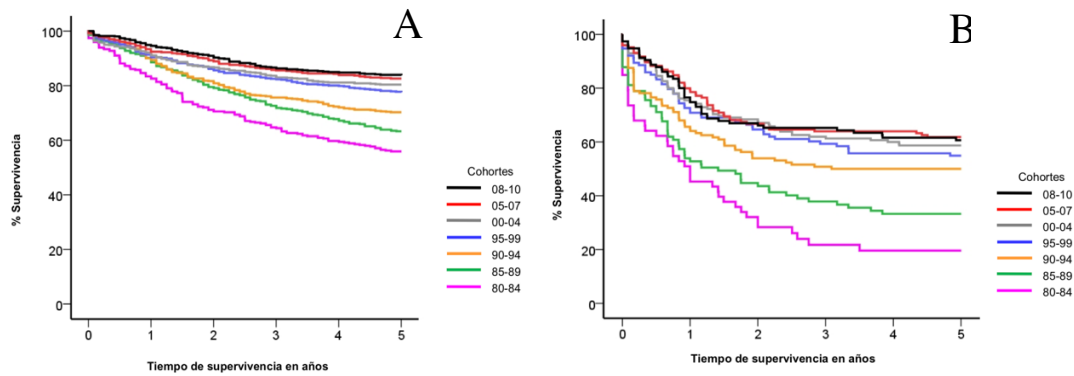


Figura 4. Supervivencia de la leucemia infantil linfoblástica (A) y mieloblástica (B) a 5 años del diagnóstico por cohortes de año de incidencia. 0-14 años, 1980-2010¹.

1.2.3. CLASIFICACIÓN LEUCEMIAS

I. Clasificación morfológica

La clasificación de las LA más ampliamente utilizada ha sido la del *Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB)*⁶, se diferencian los siguientes subtipos en función de las diferentes variedades morfológicas:

I.a.1. Leucemias agudas mieloblásticas:

- ✓ LAM M0 (mínimamente diferenciada).
- ✓ LAM M1 (mieloblástica sin maduración).
- ✓ LAM M2 (mieloblástica con maduración).
- ✓ LAM M3 (promielocítica).
- ✓ LAM M4 (mielomonocítica).
- ✓ LAM M5 (monocítica).
- ✓ LAM M6 (eritroide).

- ✓ LAM M7 (megacarioblástica).

I.a.2. Leucemias agudas linfoblásticas:

- ✓ LAL 1: linfoblastos pequeños poco dismórficos (85%).
- ✓ LAL 2: linfoblastos pleomorfos (13%).
- ✓ LAL 3: linfoblastos grandes con núcleo prominentes. Tipo Burkitt (2%).

II. Clasificación inmunofenotípica

Es la clasificación más empleada ya que proporcionan una información detallada sobre el subtipo de LAL, tiene implicaciones pronósticas e identifica antígenos en la membrana o citoplasma mediante anticuerpos⁷.

I. LAL de células B

- ✓ LAL pre-B temprana (también llamada LAL pro-B): CD 10-.
- ✓ LAL común: CD 10 +.
- ✓ LAL pre-B: cadenas μ .
- ✓ LAL de células B maduras (leucemia de Burkitt).

II. LAL de células T

- ✓ LAL pre-T: CD 1a -, CD 5+.
- ✓ LAL de células T maduras: CD 1^a+

1.2.4. GRUPOS DE RIESGO DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS

En función de los estudios realizados para la creación de los protocolos de tratamiento, se establecen una serie de criterios (la edad, la presencia de leucocitosis, la afectación extramedular, el fenotipo, la citogenética, la rapidez de respuesta al tratamiento, la respuesta al final de la inducción, la enfermedad residual y la presencia de traslocaciones de riesgo) para establecer unos grupos de riesgo (Tabla 1), cuyo tratamiento variará de unos a otros. Estos grupos de riesgo son los siguientes⁸:

Tabla 1. Clasificación por grupos de riesgo de las leucemias agudas infantiles.

BAJO RIESGO	RIESGO INTERMEDIO	ALTO RIESGO	MUY ALTO RIESGO
<ul style="list-style-type: none"> - Edad 1-9 años. - Leucocitos $<20 \times 10^9/L$. - No infiltración del SNC. - Fenotipo común. - No hipodiploidía. - Traslocación t(9;22) o reordenamientos 11q23 (MLL). 	<ul style="list-style-type: none"> - Edad entre >1-10 años. - Inmunofenotipo común (CD19+, CD10+ y ausencia de μ citoplasmática). - Leucocitos $<20 \times 10^9/L$. - Ausencia de alteración citogenética/molecular desfavorable. - No afectación extramedular - $<5\%$ de blastos en médula ósea en día +14. 	<ul style="list-style-type: none"> - Edad > 10 años. - Inmunofenotipo cualquiera, salvo el indicado en riesgo estándar. - Leucocitos $20-200 \times 10^9/L$. - Citogenética desfavorable. - Afectación extramedular. - Paciente de Riesgo Estándar con $>5\%$ de blastos en MO el día +14. 	<ul style="list-style-type: none"> - Leucocitos $>200 \times 10^9/L$. - t(9;22) o BCR/ABL. - t(4;11) o MLL. - Casi haploidía (24-29 cromosomas) o Índice DNA $<0,6$. - Paciente de Alto Riesgo con $>5\%$ de blastos en MO el día +14.

MO: médula ósea.

1.3. TRATAMIENTO LEUCEMIA AGUDA INFANTIL

Ante la práctica imposibilidad de prevención primaria, el incremento de la supervivencia del cáncer infantil reside principalmente en el máximo uso de las posibilidades diagnósticas y terapéuticas que ofrece la oncología actual. Así, desde la introducción de la quimioterapia en el tratamiento de las leucemias agudas en la década de los 40, el pronóstico de los pacientes pediátricos ha mejorado de forma significativa hasta la actualidad. Desde entonces, la quimioterapia constituye la piedra angular en el tratamiento de las leucemias infantiles, y dentro de estos agentes, las antraciclinas son una de las principales dianas terapéuticas⁹.

Con el fin de establecer las mejores estrategias de tratamiento para estos pacientes, la SEHOP ofrece protocolos de tratamiento basados en ensayos clínicos multicéntricos, que tienen como objetivo valorar la eficacia del tratamiento en base a las tasas de supervivencia libres de recaída, la supervivencia global y las tasas de remisión completa¹¹. Estos protocolos incluyen el uso combinado de distintos fármacos citostáticos, asociados a terapias intratecales y a terapias coadyuvante (radioterapia cráneo-espinal, irradiación corporal total o el trasplante de progenitores hematopoyéticos), que serán adaptados en función de las necesidades individuales, en base al tipo de tumor al que nos enfrentemos y al grado del mismo. Los protocolos empleados en el tratamiento de las leucemias agudas durante los años 1999-2006 en España y así mismo aplicados en el centro hospitalario de realización del presente estudio fueron: PETHEMA LAL BR01, PETHEMA LAL 89 PETHEMA LAL 96 y 99, SHOP-LANL 2001, HIVH-LAM-2002 y ALL REZ BRF entre otros, en función del año de diagnóstico, tipo de leucemia y grupo de riesgo de la misma.

De forma general, el tratamiento establecido para las leucemias agudas infantiles, se divide en tres fases⁸:

1. Fase de inducción: el objetivo de esta primera fase es lograr la remisión, lo cual no quiere decir la cura del cáncer, sino lograr la erradicación de más del 99% de las células leucémicas iniciales, restaurando la hematopoyesis normal y un buen estado de salud. Se especifica que un paciente se encuentra en *remisión completa* cuando no existe evidencia de enfermedad ni en la exploración física, ni el examen de sangre periférica (valores de hemoglobina $> 10\text{g/dL}$ y plaquetas $> 120000/\text{mm}^3$) ni de médula ósea, debiendo tener ésta una celularidad normal con menos del 5% de células blásticas⁸. Dentro de esta remisión completa se incluye también la ausencia de afectación del sistema nervioso central (SNC) o afectación extramedular. Obtener este estado es la base del tratamiento de las leucemias agudas y un requisito imprescindible para una supervivencia prolongada.
2. Fase consolidación: es la fase de intensificación que se lleva a cabo tras finalizar la inducción. El objetivo de la misma es erradicar las células leucémicas residuales que hayan podido ser resistentes al tratamiento de inducción, contribuyendo con ello a disminuir el riesgo de recaída.
3. Fase mantenimiento: Consiste en un tratamiento prolongado durante aproximadamente unos 2 años, con el objetivo de erradicar, si existiese, una enfermedad mínima residual (EMR). Estos tratamientos van acompañados de revisiones frecuentes para la detección de posibles recaídas.

El objetivo de estos protocolos de actuación es desarrollar estrategias que minimicen la toxicidad terapéutica con una adecuada reducción de la morbi-mortalidad. En este sentido, el tratamiento del cáncer infantil nos plantea hoy en día nuevos retos como son: aplicar terapias menos tóxicas, alcanzar con ellas mejores supervivencias y plantear nuevas estrategias en pacientes con un elevado riesgo de recaída, manteniendo siempre el objetivo riesgo/beneficio y mejorando las tasas de supervivencia.

Así la mayoría de los pacientes con diagnóstico reciente son tratados actualmente con regímenes de tratamiento con menores morbilidades, incluyendo un menor empleo de la radioterapia como profilaxis o tratamiento de la afectación del SNC, la cual está siendo sustituida en la actualidad por terapias intensivas intratecales precoces, o la administración de menores dosis acumuladas tanto de antraciclinas como de otros agentes alquilantes. Sin embargo, todo tratamiento quimioterápico es tóxico y tiene la posibilidad de interferir en la función de diversos órganos y sistemas¹⁰. Por lo tanto, los supervivientes de LA tienen un mayor riesgo que la población sana de presentar segundos tumores y morbimortalidades precoces secundarias a múltiples causas, siendo una de las más relevantes la cardiotoxicidad secundaria al daño miocárdico y a las estructuras vasculares, así como daño a otros órganos y sistemas como el endocrino, metabólico, neuromuscular, etc. Estos estados crónicos de salud presentan una incidencia acumulativa, aumentado a lo largo de los años tras haber sobrevivido al cáncer¹¹. De todas ellas, es el daño miocárdico la primera causa de morbimortalidad no oncológica en esta población¹¹.

Por otra parte, los jóvenes supervivientes de esta enfermedad se encuentran además, en un periodo de desarrollo que les hace todavía más vulnerables a los efectos secundarios de la toxicidad potencial de los tratamiento anticancerosos. Por todo ello y a

pesar de las mejoras en los nuevos protocolos de tratamiento, es esencial evaluar las diversas toxicidades a largo plazo, en estos supervivientes.

1.3.1. ANTRACICLINAS COMO DIANA TERAPEÚTICA EN LA LEUCEMIA INFANTIL Y SUS EFECTOS SECUNDARIOS

Las antraciclina son un conjunto de antibióticos citostáticos de origen bacteriano, obtenidos a partir de microorganismos del género *Streptomyces*, que farmacológicamente cuentan con un núcleo químico de antraquinona unido a un aminoazúcar. Son fármacos administrados de forma intravenosa y metabolizados a nivel hepático. Este grupo lo conforman: la doxorubicina, y su derivado sintético, epirubicina y la daunorrubicina, con su derivado idarrubicina⁹.

Tanto las antraciclina como sus derivados son uno de los principales elementos quimioterápicos que han revolucionado el tratamiento del cáncer infantil. Y constituyen la piedra angular en el tratamiento de múltiples cánceres infantiles, formando parte de todos los protocolos de tratamiento actuales junto a otros agentes quimioterápicos, en las leucemias agudas infantiles (linfoides y mieloides), así como en el tratamiento de otros tumores (e.g. linfoma Hodgkin, sarcoma de Ewing, osteosarcoma y/o neuroblastoma)⁹. Sin embargo, pese a constituir un tratamiento ampliamente utilizado para las leucemias infantiles en la actualidad, presenta numerosos efectos secundarios, siendo, de todos ellos, la cardiotoxicidad su efecto adverso más característico y grave^{12,13}.

Definimos *cardiotoxicidad* como el daño producido por los fármacos antineoplásicos sobre el músculo cardíaco originando una miocardiopatía, generalmente

dilatada, que evoluciona a insuficiencia cardíaca o simplemente una disminución ecocardiográfica de la función sistólica asintomática¹⁴. Ocasionalmente el daño miocárdico se puede manifestar como arritmias cardíacas. Hablamos de *miocardiopatía dilatada* cuando se produce afectación del músculo cardíaco consistente en una dilatación ventricular asociada a una disminución de la función sistólica (y en ocasiones diastólica) que conduce a insuficiencia.

1.4.CARDIOTOXICIDAD SECUNDARIA AL TRATAMIENTO EN SUPERVIVIENTES DE LEUCEMIA AGUDA INFANTIL

El tratamiento poliquimioterápico presente en los protocolos de tratamiento incluye múltiples agentes, muchos de ellos con discreto potencial en generar daño miocárdico, pero la frecuencia y relevancia clínica de sus efectos adversos a nivel cardíaco y cardiovascular son muy variables, como se muestra en la Tabla 2¹⁵. De todos ellos, son las antraciclinas las que encabezan el mayor potencial de cardiotoxicidad^{9,10,16}.

1.4. 1. CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS

Existe una cierta variabilidad en la incidencia de cardiotoxicidad a largo plazo secundaria a dicho tratamiento, según los diferentes estudios. Estas variaciones se pueden explicar, en parte, por la presencia de otros factores de riesgo para la aparición de cardiotoxicidad y por los diversos períodos de seguimiento de los estudios. En un estudio retrospectivo, Van Dalen et al (2006)¹⁷ describen que el riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con antraciclinas durante la infancia aumenta con el tiempo (siendo el 2% a los 2 años de seguimiento y el 5,5% a los 20 años). En los pacientes tratados con dosis superiores a 300mg/m² el aumento era casi del 10%.

Tabla 2. Quimioterápicos con potencial cardiotoxico incluidos en los protocolos de tratamiento de los pacientes con leucemia aguda infantil (linfo y mieloblástica).

Fármaco	Mecanismo principal de cardiotoxicidad	Efecto adverso
Antraciclinas (Doxorrubicina, epirrubicina, daunorrubicina, Idarrubicina) y antraquinonas (Mitoxantrona)	Radicales libres de oxígeno y topoisomerasas. Apoptosis cardiomiocitos	Agudo: taquiarritmias, miocarditis ± pericarditis Crónica: Disfunción VI, ICC con miocardiopatía dilatada
Antitubulina		
Taxanos (docetaxel, paclitaxel, cabazitaxel)		arritmias, ICC, isquemia
Alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina)	Liberación de histamina	Isquemia HTA
Epotionas (Ixabepilona)		Isquemia, disfunción VI, arritmias supraventriculares
Antimetabolitos		
Metotrexato		Isquemia, arritmias
5-Fluoracilo		Isquemia, arritmias
Capecitabina,		Isquemia, arritmias
Citarabina	Desconocido	Disfunción VI, Pericarditis
Fludarabina		Dolor torácico e hipotensión
Alquilantes y otros interacción con el ADN		
Ciclofosfamida	Interrupción función ADN	ICC, miocarditis y pericarditis
Ifosfamida		ICC, arritmias
Cisplatino		ICC, arritmias, prolongación QT, HTA, isquemia
Anticuerpos monoclonales	Diversos	
Trastuzumab		ICC
Rituximab		HTA, hipotension, arritmias
Bevacizumab		HTA, ICC, arritmias
Citoquinas (IL-2)	Diversos	Isquemia, arritmias, miocarditis
Interleucinas (INF alfa 2a y 2b)	Diversos	ICC, isquemia, arritmias, HTA

VI: ventrículo izquierdo; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; HTA: hipertensión arterial; 5-FU: 5-fluoracilo; IL: interleucina; INF: interferón¹⁵.

En cuanto a las alteraciones subclínicas, en una revisión sistemática de Kremer et al¹⁸ se describe que la incidencia de disfunción cardíaca asintomática a largo plazo varía mucho en los distintos estudios, en parte debido a la utilización de diferentes técnicas para detectarla. Esta puede llegar a ser hasta del 57% a los 6,4 años de seguimiento. Sin embargo, gran parte de estos estudios que describen la presencia de miocardiopatía a largo plazo presentan algunas limitaciones (diseño retrospectivo, sesgos de selección y número reducido de pacientes). De forma global según estudios multicéntricos, la incidencia de disfunción subclínica varía de forma significativa de unos estudios a otros, desde el 1 al 75% y el desarrollo de insuficiencia cardíaca desde el 0 hasta el 16%^{14,19,20}.

1.4.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS

Los mecanismos por los cuales las antraciclina ejercen su efecto lesivo sobre el miocardio no se encuentran bien aclarados debido a su diversidad y complejidad²¹. Estos pueden ser explicados por diversos mecanismos¹⁴:

I. Formación de radicales libres de oxígeno

El mecanismo de producción de radicales libres de oxígeno por las antraciclina se debe a las reacciones de óxido-reducción^{9,22} que se generan sobre el grupo quinona de las antraciclina, que se observan en la (Fig. 5).

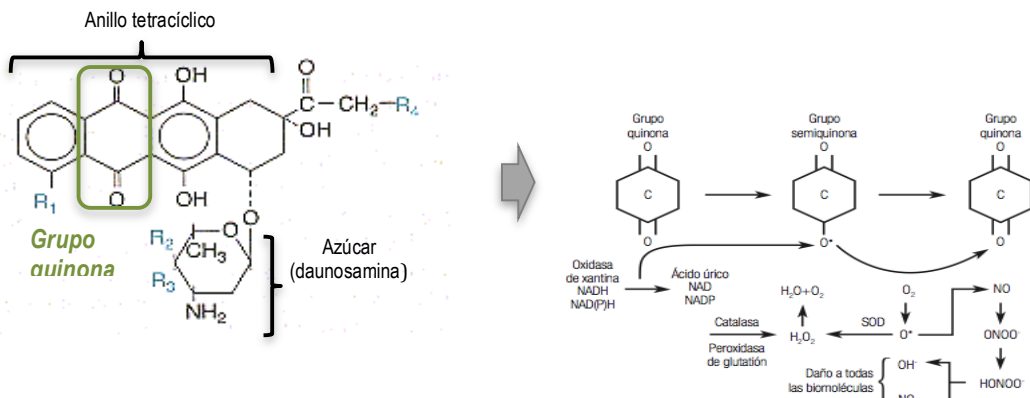


Figura 5. (I) Molécula básica de antraciclina, formada por anillo tetracíclico unido a azúcar daunosamina. El anillo tetracíclico ancla la cadena lateral que termina en un grupo hidrófilo, en caso de Doxorubicina, y de un metilo, en caso de la Darunomicina (implicada en la cascada oxido-reducción del grupo quinona de la antraciclina)²¹.

II. Formación de compuestos oxidantes del hierro

La formación de estos radicales libres ocasiona una alteración en el metabolismo del hierro intracelular, generando una liberación de grandes cantidades de hierro desde los depósitos de ferritina, y debido a que las antraciclinas son fuertes agentes quelantes (capacidad de la molécula para establecer uniones con metales) se generaran grupos antraciclina-hierro. Estos complejos ejercen su efecto nocivo a nivel mitocondrial por efecto directo sobre la cardiolipina (bifosfatidil glicerol). De este modo, el complejo antraciclina-cardiolipina fomenta la transferencia de electrones a través de los radicales libres y los peróxidos resultantes alteran la membrana mitocondrial, ocasionando el agotamiento del glutatión peroxidasa (de vital importancia para los miocitos que carecen de catalasa)²³.

III. Daño del ADN

Se trata de agentes intercalantes que, debido a su afinidad por los fosfatos del ácido desoxirribonucleico (ADN), se insertan y unen a la doble hélice de éste interfiriendo

con su correcta replicación, transcripción y reparación, ocasionando finalmente la muerte celular. Además las antraciclinas inhiben las acciones de la Topoisomerasa II²⁴ cuya función es introducir las rupturas de doble filamento en el ADN durante el proceso de replicación como un medio de disminuir el estrés de torsión.

IV. Alteración de la membrana celular

Ocasionada por la degradación oxidativa de los lípidos de la membrana, a través de la semiquinona, la cual captura electrones de los lípidos estructurales, ocasionando la inestabilidad y ruptura de la membrana celular²¹.

V. Inducción de la apoptosis

A través de los radicales libres ocasionados durante el estrés oxidativo y la activación de factores de crecimiento tumoral, las antraciclinas activan dos vías de la apoptosis celular; i) a través de receptores de membrana y ii) vía mitocondrial. Ambas vías originan la activación de caspasas intracelulares que inducen la muerte celular.

1.4.3. FACTORES DE RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS

La gravedad del daño miocárdico se correlaciona con:

- Dosis acumuladas de antraciclinas: La pérdida de miocitos (por necrosis y apoptosis) es dependiente de dosis, existiendo un incremento exponencial del riesgo a mayores dosis acumuladas de antraciclina. El riesgo es especialmente elevado a partir de dosis totales de Doxorrubicina $\geq 250 \text{ mg/m}^2$ ^{19,20}, y parece

disminuir a dosis $\leq 100 \text{ mg/m}^2$. Sin embargo, existen estudios que demuestran el desarrollo de daño miocárdico a largo plazo incluso a dosis bajas de antracilinas^{24, 25}, por lo que parece que no existe una “dosis segura” de este quimioterápico que asegure la ausencia de daño miocárdico^{9,25}. Es por ello que surge la necesidad de emplear junto a estos protocolos de poliquimioterapia agentes cardioprotectores, como el dexrazoxano^{9,10,12,26}. La equivalencia de toxicidad miocárdica para el resto de antracilinas se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Equivalencia de cardiotoxicidad entre antracilinas (ratio en base a la doxorubicina).

Doxorrubicina	Daunorrubicina	Epirubicina	Idarrubicina	Mitoxantrona
1	0,83	0,57	5	4

- Tiempo de infusión del fármaco: existe una controversia científica, a dicho respect. La literatura expone que una infusión continua o lenta tiene menor potencial tóxico que una mayor velocidad en la infusión del fármaco, ya que una mayor concentración sérica del fármaco se relaciona con una mayor probabilidad de daño miocárdico. Por el contrario, otras investigaciones realizadas, principalmente sobre población adulta manifiestan que no existen diferencias relativas a la cardiotoxicidad subclínica entre la infusión continua o su infusión en bolo^{12,27, 28}.
- Quimioterapia concomitante: se observa un aumento de la cardiotoxicidad cuando las antracilinas se administran con otros agentes, como la ciclofosfamida o ifosfamida, amsacarina, cisplatino, citarabina, metrotexato, 5-fluoracilo, etc por su efecto sinérgico sobre el daño miocárdico¹⁵.

- Radioterapia como coadyuvante al tratamiento: el impacto de la radioterapia (RT) depende del campo involucrado, la dosis total y el esquema de administración. De forma general, cualquier estructura dentro del campo irradiado puede sufrir alteraciones en su función. En el caso de los pacientes afectados de leucemia infantil, el tratamiento radioterápico incluye: la radioterapia cráneo-espinal administrada en caso de afectación del SNC o la irradiación corporal total como terapia de acondicionamiento al trasplante (menos empleada tras ser sustituida por la incorporación de nuevos tratamientos). La irradiación es susceptible de ocasionar un daño tanto funcional como estructural a nivel del miocardio, pericardio, válvulas, el sistema de conducción y las arterias coronarias^{15,20}. La fisiopatología de dicho daño es ocasionada por la fibrosis intersticial secundaria a la radioterapia, que microscópicamente se produce por un aumento del colágeno (principalmente del colágeno tipo I, frente al III)¹⁴. Esta condición ocasiona una disminución de la complianza del músculo cardíaco, favoreciendo el desarrollo de disfunción diastólica en pacientes tratados con radioterapia²⁹. El daño a nivel del sistema de conducción y de las válvulas cardíacas también es secundario a los cambios originados por la fibrosis mientras que la afectación a nivel endovascular transcurre por varias fases, siendo de ellas la inflamación local la cual origina una mayor daño a nivel endotelial. Esta inflamación crónica a nivel local, puede favorecer el desarrollo y ruptura de la placa de ateroma o al desarrollo de microtrombos, tanto a nivel del sistema vascular periférico como coronario^{22,26,29}.
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH): el daño miocárdico secundario al trasplante se asocia al desarrollo de disfunción cardíaca, insuficiencias valvulares, anomalías en la conducción miocárdica y

ateroesclerosis. El riesgo independiente del daño miocárdico secundario al trasplante es difícil de estimar, ya que viene condicionado por los regímenes de acondicionamiento empleados de forma concomitante (quimioterapia y radioterapia)^{14,20}. Es por ello que, su prevalencia de forma aislada parece estar infraestimada, sin embargo, existen estudios previos que demuestran un riesgo de daño miocárdico o cardiovascular entre 3 a 5 veces superior en estos pacientes que en aquellos que no precisaron TPH¹⁴.

Otros factores de riesgo para el desarrollo de miocardiopatía, no relacionados con el tratamiento en estos supervivientes, son¹⁴:

- Edad: Las edades extremas de la vida están sujetas a una mayor toxicidad, de tal modo que niños con edades menores a 5 años suponen un factor de riesgo acumulado a padecer un mayor deterioro de la función cardíaca^{9,21}.
- Sexo: El sexo femenino es más vulnerable^{9,30}.
- Etnia: La raza afroamericana tiene un riesgo incrementado respecto a otras razas.
- Patología cardíaca concomitante: Cualquier enfermedad cardiovascular previa, congénita o adquirida, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, cardiopatía previa (enfermedad valvular, enfermedad coronaria, hipertrofia ventricular, etc) pueden conllevar mayor riesgo⁹.
- Factores genéticos: Los últimos estudios analizan polimorfismos genéticos que puedan ser los responsables de una mayor susceptibilidad individual a padecer cardiotoxicidad a menores dosis de antraciclinas⁹.

1.4.4. TIPOS DE CARDIOTOXICIDAD

Estas manifestaciones clínicas del daño miocárdico se clasifican según el momento de aparición en^{14,24}:

- Cardiotoxicidad aguda: Ocurre durante el tratamiento o pocas horas tras su administración, y consiste principalmente anomalías electrocardiográficas (principalmente arritmias supraventriculares o prolongaciones del intervalo QT). Estos efectos son, por lo general transitorios, y ocurren hasta en un 40% de los pacientes. No suelen ser dependientes de dosis, ni suelen estar asociados con la aparición de cardiomiopatía posterior. En algunos casos, pueden evolucionar desarrollando pericarditis, miocarditis e incluso fallo cardíaco. Desaparecen al interrumpir el tratamiento.
- Cardiotoxicidad subaguda: Puede aparecer después de la administración de la última dosis en los 30 meses posteriores, con un pico de máxima incidencia a los 3 meses desde la última administración. Los efectos secundarios son debidos a una miocardiopatía dependiente de dosis que ocasionaría un descenso de la capacidad contráctil del miocardio, generalmente asintomática, pero que podría terminar con la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Este daño miocárdico originado es secundario a la pérdida de miocardiocitos, por lo que una vez instaurado será irreversible a largo plazo.
- Cardiotoxicidad crónica: Aquellas complicaciones que podrían aparecer de 5 a 10 años (incluso 20) tras finalizar el tratamiento. Esta cardiotoxicidad incluye i) la aparición de descompensaciones tardías de enfermos recuperados de una

cardiotoxicidad subaguda o ii) la progresión del daño miocárdico con el desarrollo de dilatación del VI, adelgazamiento de la pared miocárdica y descenso progresivo de la fracción de eyección. Esta disfunción miocárdica será inicialmente asintomática pudiendo evolucionar hasta llegar a desarrollar insuficiencia cardiaca. Así mismo es posible la aparición de arritmias graves, taquicardias y fibrilaciones ventriculares o bloqueos de segundo y tercer grado a largo plazo, aunque su incidencia es muy baja.

La percepción de la verdadera importancia clínica sobre las complicaciones cardiovasculares del tratamiento antitumoral se oscurece artificialmente por el hecho de que las manifestaciones cardiotóxicas puedan ser de poca gravedad (e incluso asintomáticas), a pesar de existir un daño miocárdico anatómico real. Estas complicaciones, podrían hacerse únicamente evidentes si se buscasen intencionalmente con una adecuada monitorización^{12,16}.

1.4.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL DAÑO MIOCÁRDICO

a. Insuficiencia cardíaca: es el efecto secundario más frecuente en los supervivientes al cáncer infantil, que reciben tratamiento con antraciclinas. Su incidencia en la etapa aguda es escasa (1%), aumentando hasta el 2-16% al finalizar el tratamiento y durante el primer año de seguimiento¹⁸. Este es el momento en el que se puede registrar el primer pico de incidencia de disfunción asintomática del VI, con posible alteración del patrón diastólico de forma más precoz que el sistólico (especialmente en pacientes que reciben radioterapia). Esta alteración puede pasar desapercibida si no se establecen controles periódicos. La forma crónica aparece posteriormente, pudiendo manifestarse como una miocardiopatía dilatada con deterioro asintomático de la función sistólica que puede evolucionar a ICC. El desarrollo de ICC sintomática es de mal pronóstico, pudiendo alcanzar una mortalidad hasta del 50% a los 2 años¹⁴.

b. Disfunción cardíaca subclínica: el daño miocárdico ocasiona pérdida de miocardiocitos, provocando un deterioro de la función contráctil. La reserva miocárdica innata permite asumir cierta pérdida de miocitos. Sin embargo, cuando se sobrepasa la capacidad compensatoria del miocardio, se produce la disfunción diastólica originando una reducción de la capacidad contráctil del miocardio, siendo ésta inicialmente asintomática. Constituye, por tanto, un estadio precoz del desarrollo de insuficiencia cardíaca¹⁴. La frecuencia del daño miocárdico subclínico varía ampliamente de unos estudios a otros¹⁸. Es en este estadio, en el cual se centran las estrategias diagnósticas para intentar reconocer a los pacientes en el estadio más precoz e inicial posible del daño miocárdico.

c. Arritmias e intervalo QT prolongado: Su incidencia ha sido poco estudiada. La asociación de una arritmia a un único agente quimioterápico es difícil, ya que los esquemas de tratamiento involucran múltiples drogas con diferentes mecanismos de acción. Además, existen causas extrínsecas como: alteraciones hidroelectrolíticas, estados de desnutrición y numerosos medicamentos coadyuvantes potencialmente arritmogénicas (metoclopramida, 5-Fu y el ondansetrón (importante en prolongación del QT)). Dentro de las alteraciones producidas por las antraciclinas, la más frecuente es el alargamiento del intervalo QTc. Otras son: extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular no sostenida, disfunción nodal, alteraciones en ST y voltaje del QRS. Suelen ser autolimitadas, asociadas al momento de infusión del fármaco. Si persisten el tratamiento es el empleado de forma específica para cada una de ellas¹⁴.

d. Hipertensión arterial: es una comorbilidad frecuente en supervivientes de cáncer infantil. Su desarrollo se ha asociado principalmente con el uso de inhibidores de la angiogénesis (sorafenib, sunitinib), cisplatino y rituximab y suele desaparecer al finalizar el tratamiento. Sin embargo, puede persistir en contexto de alteración cardiovascular y desarrollo de síndrome metabólico (su presencia asociada a obesidad y dislipemia favorecen el riesgo de aterosclerosis precoz)¹⁴.

1.5. ESTRATEGIAS DIAGNOSTICAS DE LA CARDIOTOXICIDAD

Los enfermos que precisan o han precisado antraciclina tienen indicación de adquirir una adecuada y completa evaluación de la función cardíaca a largo plazo con la mejor estrategia diagnóstica posible dado el daño miocárdico que ocasionan las antraciclina durante y tras el tratamiento.

En la actualidad la técnica más específica para la detección de cardiotoxicidad secundaria a antraciclina es la biopsia endomiocárdica. Aunque su evaluación aporta una información precisa de los cambios microscópicos del músculo cardíaco, su empleo es inusual dada la naturaleza invasiva de la técnica, la calidad de la biopsia y la heterogeneidad del daño miocárdico. Es por ello, que el diagnóstico se orienta al empleo de técnicas menos invasivas dirigidas hacia estudios de imagen como la cardioresonancia, la angiografía y la ecocardiografía. De todas ellas, la técnica de imagen óptima para la detección y monitorización seriada de la función cardíaca debe cumplir ciertas características como son; i) presentar una adecuada sensibilidad en la detección del daño miocárdico, ii) seguridad para el uso repetido sin presentar efectos adversos en el paciente, iii) tener amplia disponibilidad y iv) ser costo-efectiva^{14,16}.

A pesar de que la cardioresonancia ha sido considerada desde hace años como la técnica de elección (*gold standard*) para la medición de volúmenes y masa del VI y ventrículo derecho (VD), para el análisis de la fracción de eyección y para la detección de isquemia miocárdica ya que permite una excelente precisión y reproductibilidad frente a la ecografía (especialmente en pacientes con FE límites, en torno al 50%)³¹. Su disponibilidad, coste y necesidad de sedación en niños la convierten en una estrategia

diagnóstica poco accesible para el seguimiento de estos pacientes, quedando recomendado su uso indiscutible cuando existen limitaciones técnicas o en la calidad de la ecocardiografía, o cuando los valores de la estimación de la fracción de eyección mediante la misma son controvertidos (o no están bien definidos)³². Otro tipo de técnicas como la ecocardiografía de contraste cuya aplicabilidad se encuentra cuando el endocardio no es adecuadamente visualizado (ocasionando la infraestimación de los volúmenes ventriculares), no dispone de suficientes estudios previos que avalen su empleo en esta población³³. O la ventriculografía isotópica que permite un análisis preciso de la función sistólica, emplea radiación ionizante, por lo que su uso se encuentra restringido en pediatría³⁴.

Por todo ello, se puede decir que, la ecocardiografía es una técnica validada, presentando una adecuada sensibilidad para la evaluación de la estructura del VI y su función. Además su sensibilidad a la hora de detectar disfunción miocárdica ha mejorado exponencialmente gracias a los avances en las modalidades ecocardiográficas como la ecocardiografía tridimensional y la ecocardiografía *speckle tracking*. Por tanto la ecocardiografía es la herramienta de elección en el seguimiento cardiológico de estos pacientes, incluida en los protocolos de seguimiento de estos enfermos^{9,35}. Durante el seguimiento de los mismos, se recomienda así mismo la realización de un electrocardiograma en cada revisión, con el fin de detectar arritmias, alteraciones en la repolarización y/o trastornos de la conducción¹⁴.

1.5.1. ECOCARDIOGRAFIA EN LA DETECCIÓN DEL DAÑO MIOCARDIO SUBCLÍNICO

Actualmente, la ecocardiografía constituye la técnica predominante de screening y monitorización evolutiva en pacientes que han precisado tratamiento con antracilinas por su bajo coste, alta disponibilidad e inocuidad, la cual puede además ser empleada a la cabecera del paciente sin el uso de radiaciones ionizantes. Por estos motivos, la ecocardiografía se emplea como principal estrategia para el seguimiento cardiológico de estos pacientes^{16,36, 37}.

Modalidades:

1.5.1.A. Ecocardiografía 2D

La presencia de cardiotoxicidad ha sido clásicamente evaluada mediante la presencia de síntomas de insuficiencia cardíaca y el empleo de la fracción de eyección (FE) y de acortamiento (FA) del ventrículo izquierdo (VI), la cual puede ser medida en ecocardiografía 2D por Simpson o modo M. Sin embargo, existe una evidencia creciente de que su empleo no es la medida más sensible para detectar un daño miocárdico temprano, ya que existen estudios que demuestran la presencia de un daño miocárdico establecido aun cuando el paciente presenta una fracción de eyección dentro de la normalidad²².

De este modo, cuando la fracción de eyección se encuentra disminuida probablemente el daño miocárdico se encuentra ya en una fase demasiado avanzada, siendo además este daño irreversible por necrosis y apoptosis de los miocardiocitos^{9,38}.

Existen estudios en los que pacientes que recibieron tratamiento con antraciclinas la FE no se correlacionaba con los grados de daño miocárdico en la biopsia cardíaca, de tal modo que la mayoría de esos pacientes no mostraban modificaciones en la ecografía tradicional mientras que su biopsia mostraba un daño cardíaco importante³⁸. Estos resultados apoyan la hipótesis de que los cambios en la FE del VI ocurren de forma tardía dentro del proceso patológico de daño miocárdico, existiendo además mecanismos de compensación, entre los cuales estaría el uso de la reserva contráctil miocárdica.

Además de la evaluación de la función sistólica la ecocardiografía 2D permite la medición de las diferentes cámaras cardíacas (en el ventrículo izquierdo: el diámetro telediastólico, septo interventricular y pared posterior; a partir de los cuales podemos conocer la masa ventricular izquierda), la evaluación de la función del ventrículo derecho mediante el desplazamiento sistólico del anillo tricuspideo (TAPSE) y la fracción de acortamiento. Así mismo, la ecografía bidimensional permite el análisis de la función diastólica mediante la adquisición de las velocidades del flujo de llenado mitral por doppler pulsado: velocidad pico de la onda E (diastólica temprana) y A (diastólica tardía) que permiten en cálculo del cociente E/A, el tiempo de desaceleración (TD) del flujo de llenado temprano cuyos valores de normalidad permitirán el diagnóstico junto con el doppler tisular (cociente E/E' y tiempo de relajación isovolumétrico (TRIV)) de la alteración en la relajación miocárdica. Así mismo, existen estudios en los que la disfunción diastólica precede a la alteración en la función sistólica, aunque no hay evidencia científica de que dichos hallazgos permitan predecir el desarrollo de disfunción sistólica posterior³⁹.

1.5.1.B. Doppler tisular

El doppler tisular pulsado es una técnica no invasiva que permite evaluar las velocidades pico del tejido miocárdico con el objetivo de añadir información sobre la función tanto sistólica como diastólica. La proyección 4 cámaras es la empleada para adquirir la velocidad pico de ambos ventrículos, tanto a nivel septal como en la pared lateral, para obtener la velocidad pico de la onda S' (sístole ventricular), onda E' (onda diastólica precoz) y A' (diastólica tardía). Y obtener con ello el cociente E/E' que permite completar la evaluación de la función diastólica. Permite además el cálculo de tiempo de contracción (TCIV) y relajación isovolumétricos (TRIV) así como el tiempo de eyección (TE), para la estimación del índice Tei (índice Tei= TCIV+TRIV/TE) cuyo valor permite analizar la función sistólica global ventricular.

Numerosos estudios han demostrado una disminución de la velocidad de la onda e' del anillo mitral en pacientes que reciben antraciclina durante el tratamiento, manteniéndose a largo plazo^{40,41}. Sin embargo, otros autores refieren que la reducción de la onda e' no predice la disminución de la FE⁴², mientras que la reducción en la velocidad de la onda s' sí que demostró ser predictor del daño miocárdico en algunos estudio^{40,43}.

1.5.1.C. Ecocardiografía 3D

A pesar de que la ecografía tridimensional (3D) es más precisa que la bidimensional (2D) en la medición de los volúmenes del VI, la precisión de la FE por 2D es conceptualmente similar a la tridimensional porque la cantidad de volumen infraestimado por 2D es similar tanto en sístole como en diástole, por lo que el error es minimizado. Sin embargo, la ecografía 3D no está condicionada por las asunciones sobre la forma ventricular tanto en el eje apical 2C como 4C, por ello es más precisa que la

ecografía bidimensional. Además suma la ventaja de una gran reproductibilidad y escasa variabilidad a lo largo del tiempo, con precisión en la evaluación de FE límites, como muestran algunos estudios⁴⁴. Sin embargo, a pesar de su indudable utilidad como herramienta de screening en esta población⁴⁵, esta técnica presenta también sus limitaciones como son: el mayor coste, la menor disponibilidad en las unidades de seguimiento y la cualificación y entrenamiento del personal para realizarla, lo cual limita en la actualidad su importante aplicabilidad en el campo de la cardio-oncología.

1.5.1.D. Deformación miocárdica (strain) medida por *speckle tracking* o técnica de rastreo de puntos.

La falta de precisión de la fracción de eyección en el diagnóstico precoz del daño miocárdico establece el particular interés de encontrar otros parámetros ecocardiográficos que puedan ser empleados en el diagnóstico de una disfunción miocárdica subclínica y que precedan a la caída de la FE, como es el empleo del *speckle tracking* o técnica de rastreo de puntos⁴³. Esta técnica constituye una herramienta ecocardiográfica de reciente desarrollo que permite una evaluación precisa y fiable de la función miocárdica^{9,14,45-47}.

El *speckle tracking echocardiography* (STE) permite verificar el grado de deformación miocárdica en los diversos ejes del espacio de forma tanto global como regional a través de la ecocardiografía bidimensional (2DSTE)⁴⁸. Esta cuantificación de la función sistólica del músculo cardíaco se basa en el concepto de grado de deformación o acortamiento de la fibra miocárdica, conocido como “strain” a lo largo de un ciclo cardíaco⁴⁸. De tal modo que, el strain y strain rate ofrecen una evaluación más sensible en la medición de cardiotoxicidad que la FE, ya que estas mediciones aportan una evaluación multidimensional de los movimientos de desplazamiento de la fibra

miocárdica, con capacidad de detectar anomalías sutiles en la función sistólica, que podrían no estar ocasionando alteraciones identificables en la FE medida mediante ecografía clásica en 2D^{9,16,45,46,49}.

D.1. Definición:

En la evaluación de la función contráctil miocárdica mediante *speckle tracking* es necesario diferenciar el movimiento de la pared miocárdica del concepto de deformación. Mientras que el desplazamiento y la velocidad son las cualidades que caracterizan el movimiento de la pared cardíaca, el strain o strain rate describen el concepto de deformación de la pared. A lo largo del tiempo un objetivo puede cambiar su posición (desplazamiento) pero no sufrir deformación, de tal modo que todas sus partes se moverán con la misma velocidad⁵². Sin embargo, si las diferentes partes de ese objeto se mueven con diferentes velocidades, dicho objeto se deformará y alterará su figura. Esto hace que las medidas de movimiento miocárdico (desplazamiento) no puedan diferenciar los movimientos activos y pasivos de un segmento miocárdico, mientras que el análisis de la deformación (strain y strain rate) sí que permita la discriminación entre los movimientos activos o pasivos del tejido miocárdico⁵².

El strain, expresado en porcentaje (%) se define como el cambio fraccional en la largura de un segmento/fibra miocárdica, normalmente relacionado a la longitud en la diástole final (strain natural o Lagrangiana), no obstante la relación con la longitud instantánea también puede ser utilizada (strain euleriana)⁵². El strain Langhariano mide el grado de deformación en base a una deformación cero, mientras que el strain natural emplea como referencia la largura cambiante a medida que el objeto se deforma, como valor de referencia para medición de la deformación, por lo que mide el porcentaje de

deformación instantáneo respecto a su valor natural. Por tanto, el valor del strain se modifica continuamente. Este último modelo es válido cuando se utiliza el TDI ya que la referencia de largura es diferente en cada punto para cada tissue doppler frame.

Por convención, un valor positivo de strain refleja el alargamiento con relación a su tamaño original, mientras que un valor negativo estará relacionado con el acortamiento del tamaño del objeto^{48,50}. Por lo tanto, para el strain longitudinal y circunferencial los valores negativos del strain y strain rate describen la contracción de los segmentos del miocardio. Para la deformación en sentido radial, la contracción sistólica es representada por valores positivos, ya que durante la contracción o sístole ventricular el miocardio incrementa su grosor⁵⁰. En el miocardio normal existe un aumento progresivo del strain en los sentidos circunferencial y longitudinal de las fibras durante la sístole, alcanzando el pico del strain, simultáneamente, en todos los segmentos del VI al final del sístole (Fig. 6).

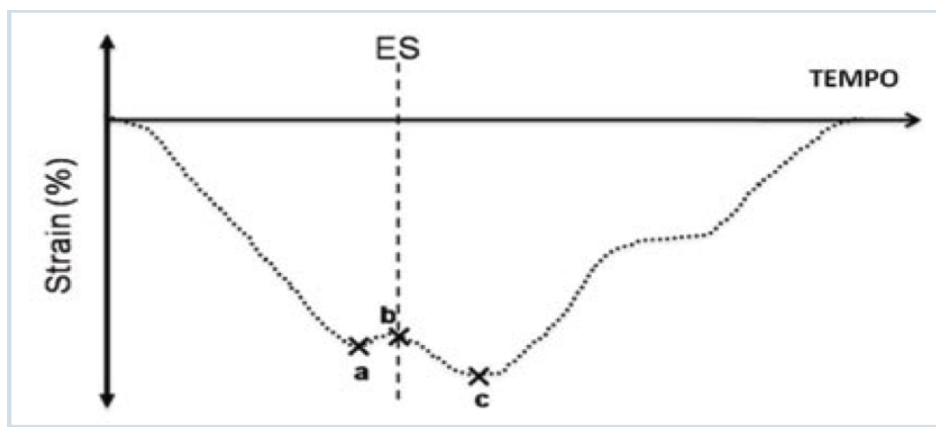


Figura 6. Curva de deformación de la fibra miocárdica en sístole. (a) strain sistólico pico, (b) strain sistólico final y (c) strain máximo. ES: final de la sístole⁵⁰.

El strain sistólico de un corazón normal es casi igualmente distribuido entre las paredes del VI, siendo ligeramente mayor en el ápice en comparación con los segmentos basales. Por otra parte, los valores del strain se tornan mayores del epicardio hacia el subendocardio debido a la distribución de las fibras miocárdicas. Mediante dicho software se podrían identificar los movimientos de la fibra miocárdica en los distintos puntos de su endo, mio y pericardio, pudiendo evaluar así la contractilidad segmentaria del músculo cardíaco⁵¹. El strain rate representa la deformación por unidad de tiempo, lo cual equivale a la diferencia de la velocidad de deformación por unidad de tiempo entre dos puntos de la pared miocárdica. Su unidad de medida son s^{-1} . El strain rate presenta la misma dirección que el strain (negativo durante el acortamiento de la fibra miocárdica y positivo durante su alargamiento)^{50,51}.

Las medidas de movimiento de la pared miocárdica (velocidad y desplazamiento) dependen de su posición. Así, los segmentos apicales del ventrículo se desplazan hacia su base, de tal modo que la velocidad movimiento de la pared miocárdica y su desplazamiento aumentan del ápex a la base, pero el movimiento de la pared basal es el efecto de la contracción apical. Esto explica que incluso los segmentos pasivos del miocardio que no sufren deformación, sí que muestran movimiento⁵².

Todos estos factores evidencian que el análisis de deformación de la fibra cardíaca (strain y strain rate) es una estrategia diagnóstica más útil y válida que las medidas de movimiento miocárdico para la detección de la disfunción miocárdica tanto a nivel global como segmentaria⁴⁴, haciendo de esta técnica una de las más empleadas en la evaluación de la miocardiopatía subclínica en los diversos campos de estudio de la Cardiología, como la cardio-oncología⁴⁴.

D.2. Aplicabilidad:

Las señales precoces de cardiomiopatía secundaria al tratamiento anticanceroso pueden ser detectadas evaluándose el strain global por 2D-STE^{44,48}, por lo que una de los principales áreas de aplicación de esta técnica de deformación es la cardio-oncología, así como cardiopatías isquémica u otras formas de miocardiopatía^{48,51}. En este ámbito, autores como Armstrong GT, et al. avalan que la reducción en los valores de strain en los supervivientes que recibieron tratamiento cardiotóxicos se asociaron a la presencia histológica de una injuria miocárdica, así hasta un tercio de los supervivientes mostraba disfunción miocárdica evaluada por strain con una fracción de eyección conservada⁴⁷. Thavendiranathan P, et al⁴⁴, añaden además que la reducción en los valores de strain longitudinal al inicio del tratamiento tienen un elevado poder pronóstico en la alteración futura de la función cardiaca.

El strain obtenido por ecocardiografía 2D-STE presenta varias ventajas con relación al strain obtenido con el Doppler Tisular. La principal ventaja radica en una menor variabilidad inter e intra observador⁴⁵ y que el TDI está limitada por la dirección del haz de ultrasonido⁴⁸, de tal manera que normalmente se realiza en dirección longitudinal y en pocos segmentos seleccionados en las direcciones radial y circunferencial; además su validez se encuentra limitada por la influencia de ángulo. Esto ha hecho que su uso se haya limitado en la práctica clínica.

Para eliminar el problema de la dependencia de ángulo, se desarrolló una técnica de verificación de strain con base en el rastreo de puntos por la ecocardiografía bidimensional. De tal manera que marcadores acústicos naturales, denominados speckles

(los puntos blancos visibilizados en las imágenes en escala de gris en la ecocardiografía bidimensional), representan estándares específicos del tejido en el miocardio.

El software de análisis del *speckle tracking* por 2D identifica los speckles, rastrea sus movimientos en todas las direcciones, y permite evaluar la deformación/contracción de las fibras del miocardio (strain). El strain es calculado para cada segmento del VI como el promedio relativo de la deformación entre dos puntos a lo largo de las direcciones pre-definidas del sistema de coordenadas del corazón: direcciones longitudinal, circunferencial y radial (Fig.7).

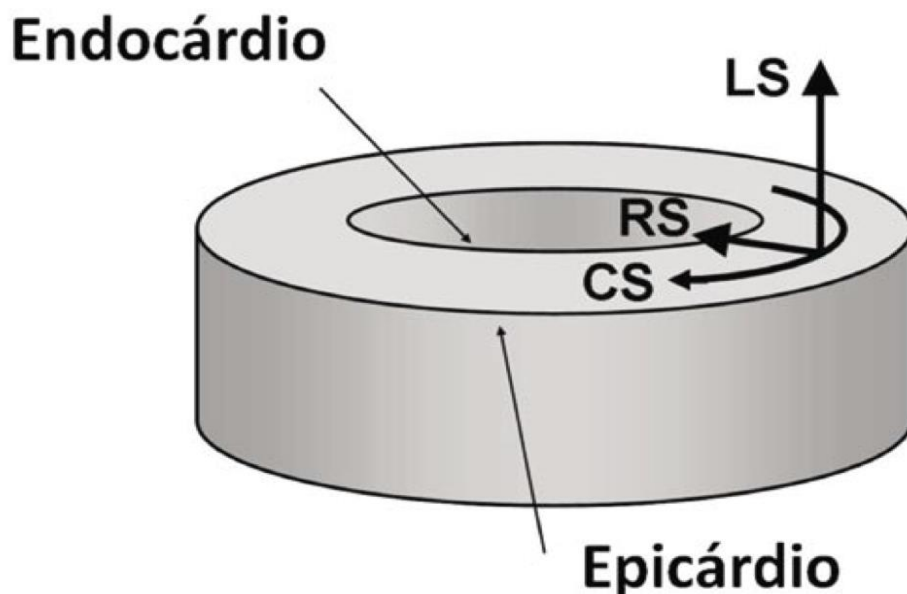


Figura 7. Ilustración esquemática de las 3 direcciones de deformación del miocardio. (CS) circunferencial strain; (LS) longitudinal strain; (RS) radial strain⁵⁰.

Por convención, la dimensión diastólica final del segmento analizado es definido como 100% y el strain (deformación) sistólica final es 0%⁵¹. En un corazón normal existe un aumento progresivo de la deformación en los sentidos circunferencial y longitudinal

de las fibras durante la sístole, alcanzando el pico del strain al final de las sístoles en todos los segmentos del VI. Estas deformaciones, representadas por el acortamiento de las fibras, son reflejadas como un valor negativo que ocurre simultáneamente al espesamiento de la fibra en sentido radial que, por tanto, queda representado como un valor positivo. Esto permite la evaluación de dicha deformidad en cada región del ventrículo (strain regional) siendo el promedio de estos valores la estimación del strain global, y reflejando así la función global ventricular.

D.3. Ventajas:

Una de las grandes ventajas del desarrollo del 2D-STE ha sido la capacidad de la detección subclínica del daño miocárdico, tanto durante el tratamiento como tras la finalización del mismo y seguimiento de los pacientes a largo plazo^{44,49}. El 2D-STE es una técnica precisa y de fácil uso que presenta un elevado poder diagnóstico y además también pronóstico, aportando información relevante sobre diversas patologías cardiacas, entre ellas la miocardiopatía ocasionada por antraciclínicos.

D.4. Limitaciones:

El 2D-STE es una tecnología reciente que, a pesar de estar mostrando resultados preliminares fabulosos y estimulantes, presenta alguna limitación ya que requiere una aplicación de forma precisa y rigurosa donde la frecuencia de repetición de pulso (frame rate), la posición del foco, la profundidad y el ancho del sector además del periodo de muestreo, precisan ser cuidadosamente definidos previamente a la adquisición de las imágenes. Por otra parte, posibles artefactos en la imagen que se asemejen a los puntos de que serán rastreados (speckles), podrán afectar la verificación del strain al ser analizados por el 2D-STE y por lo tanto necesitan ser reconocidos por el

ecocardiografista. El rastreo correcto de las regiones de interés en el miocardio, es otra fuente de variabilidad en la técnica del 2D-STE. Valores del strain global serán inadecuados si muchos segmentos de la cámara estudiada son descartados debido a un rastreo subóptimo evidenciando que calidad de la imagen en el ecocardiograma bidimensional es muy importante para una adecuada aplicación de la técnica del 2D-STE. Por último el corazón es un órgano móvil, el movimiento de las estructuras cardiacas, secundaria a la adherencia de los tejidos adyacentes durante el ciclo cardíaco, causan movimientos fuera del plano de imagen, un problema que es acentuado en la región basal del eje transversal y puede afectar la exactitud de la verificación del strain circunferencial y radial en ese nivel. Es probable que la introducción de la técnica de 2D-STE pueda atenuar estas limitaciones en el futuro. A pesar de que las perspectivas de futuro son bastante promisorias, algunos autores consideran que la información obtenidas a través del strain deben ser introducidas como un complemento y no como un sustituto de los índices clásicos, a pesar de que otros opina que el strain sustituirá a la fracción de eyección del VI.

D.5 Técnica:

Tres estándares principales de deformación forman un eje perpendicular en el sistema de coordenadas internas del corazón durante la sístole: acortamiento longitudinal, acortamiento circunferencial y espesamiento radial. Por tanto, la aplicación de la técnica 2D-STE permitiría verificar el strain en sentido longitudinal, circunferencial y radial de la estructura analizada sin sufrir influencia del ángulo (Fig. 8).

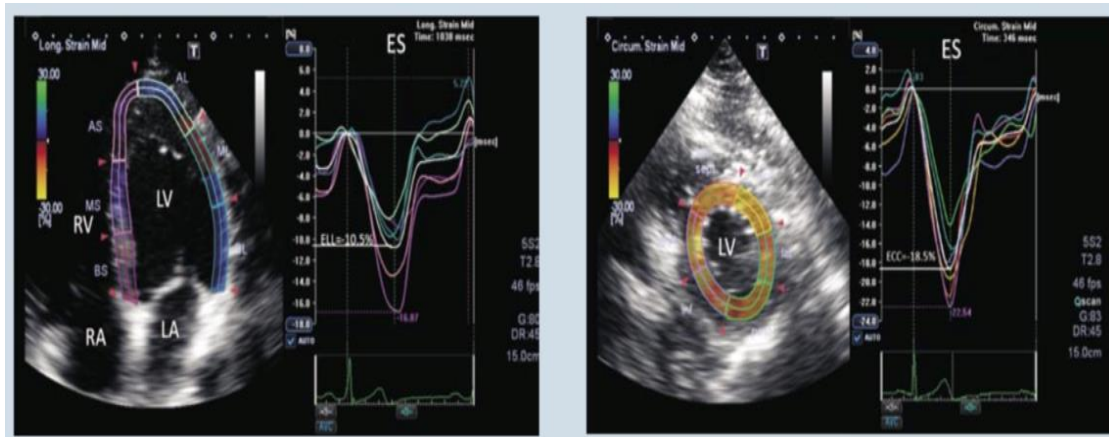


Figura 8. Curva representativa del strain longitudinal en VI observada en un 4 cámaras. Cada una de las líneas de strain representan la contracción miocárdica de cada uno de los speckles o puntos marcados en el miocardio, se observa también el strain longitudinal global pico, que es lo que presenta valor clínico. Mismo ejemplo en un corte transversal. Curva representativa de strain circunferencial en un corte transversal del VI a nivel medio. (ES) *end systole* (final de la sístole); (RV) *right ventricle* (ventrículo derecho); (LV) *left ventricle* (ventrículo izquierdo); (RA) *right atrium* (aurícula derecha)⁴⁴.

Los valores obtenidos de deformación miocárdica pueden ser evaluados de forma global o por segmentos. Los segmentos se consideran como unidades anatómicas del miocardio para los cuales se obtienen resultados de varios análisis del strain entre los diferentes puntos. Según el software empleado el modelo de segmentación puede incluir 16, 17 o 18 segmentos en los que el miocardio se encuentra dividido. La segmentación longitudinal (Fig. 9) y circunferencial (Fig. 10) se muestran en las siguientes figuras⁵¹:

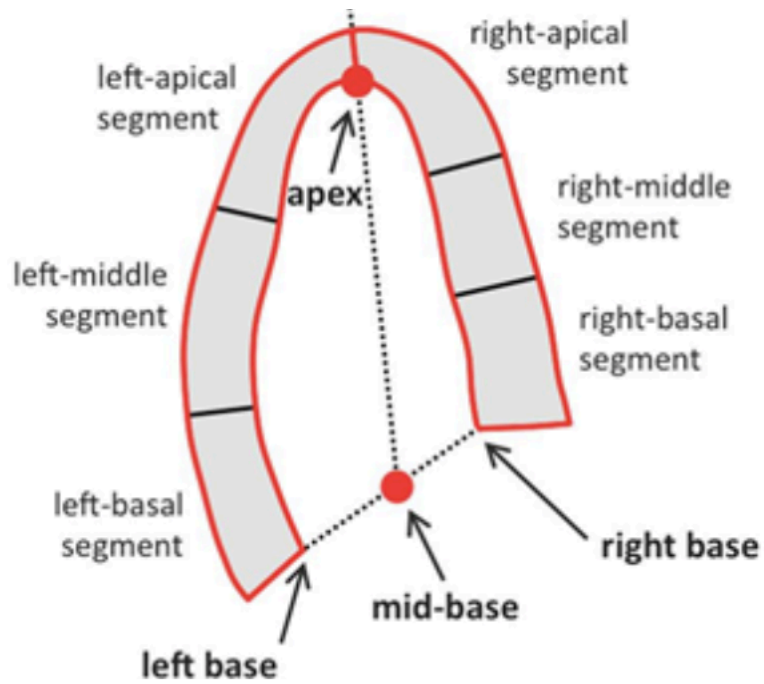


Figura 9. Definición topográfica de los segmentos miocárdicos evaluados en el apical 4 cámaras del ventrículo izquierdo para un modelo de 16 segmentos⁵¹.

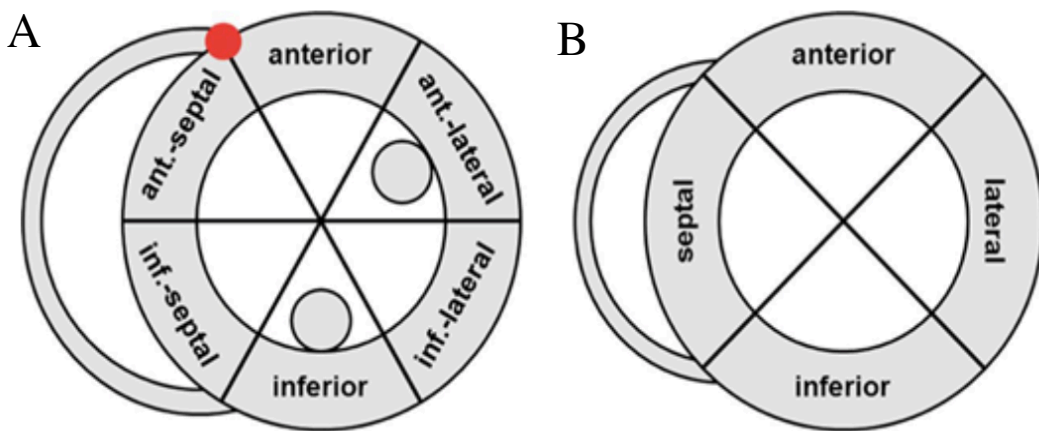


Figura 10. Definición topográfica de los segmentos miocárdicos evaluados en el eje corto. Distribución regional en 6 segmentos (A) y 4 segmentos (B) tanto a nivel basal, como medio y apical en eje corto⁵¹.

La representación del diagrama esquemático de los diferentes segmentos del ventrículo izquierdo según la diferente segmentación elegida se encuentra en la siguiente figura 11, también conocido como “ojo de buey”⁵¹:

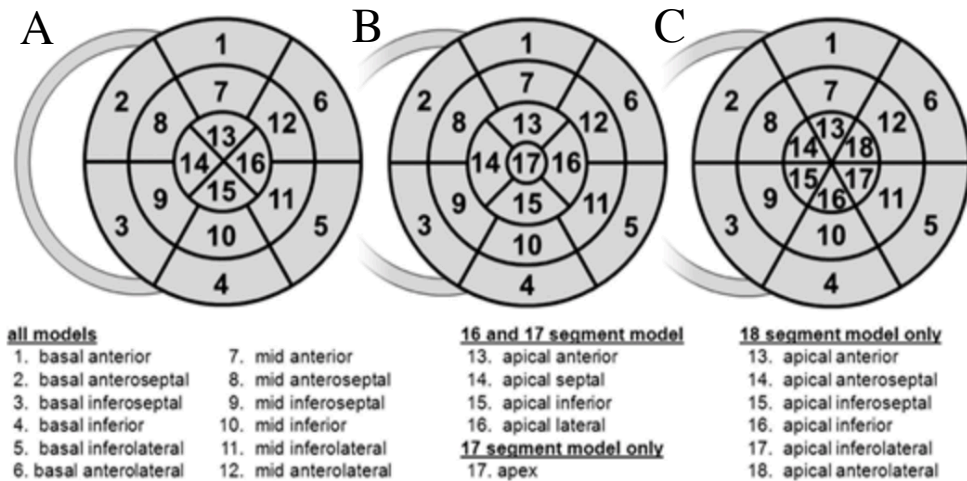


Figura 11. Diagramas de los diferentes modelos de segmentación. A: modelo de 16 segmentos; B: modelo de 17 segmentos (incluye un segmento adicional a nivel apical); C: modelo de 18 segmentos. En todos los diagramas el círculo externo representa los segmentos basales, el medio los segmentos medios a nivel de los músculos papilares y el círculo interno el nivel apical⁵¹.

D.6. Valores globales y segmentarios

Los diferentes conceptos de strain y strain rate (velocidad de deformación) permiten evaluar el valor a lo largo de toda la línea miocárdica en cada instante durante el ciclo cardiaco. Sin embargo, son los valores globales y segmentarios de la deformación miocárdica los que presentan más interés y grado de validez, que en un punto concreto. Los valores de normalidad en adultos varían de unos estudios a otros^{51,54}, encontrándose en todos ellos en torno al -18 %^{54,55}. Los publicados por la mayor cohorte europea de adultos sanos estudiados establece el punto de corte con límites inferiores de la normalidad de -16.9% en varones y -18.5% en mujeres, para el strain longitudinal global. Y -15.4% en strain circunferencial global⁵⁵. Existiendo valores de referencia diferentes para la población infantil⁵³.

1.5.2. BIOMARCADORES

La investigación sobre el uso de marcadores séricos cuantificables y reproducibles es de gran importancia tanto durante como después del tratamiento recibido para la curación de la leucemia. En este sentido existen marcadores bioquímicos como las troponinas cardíacas y los péptidos natriuréticos que podrían emplearse como una herramienta en la evaluación precoz de la cardiotoxicidad y la detección subclínica de la misma^{43,46,56}. Existen otros marcadores de inflamación sistémica (proteína C reactiva (PCR), interleucina 6 (IL-6), mieloperoxidasa, el activador tisular del plasminógeno (t-PA), la molécula soluble de adhesión intercelular indicadores de disfunción endotelial (ICAM-1), etc.) que indican un daño tisular de forma menos específica que la troponina y los péptidos natriuréticos⁵⁷.

Los beneficios del empleo de biomarcadores se basan en la capacidad de los mismos para predecir el riesgo de disfunción miocárdica de una forma precoz, permitiendo así iniciar estrategias de prevención en pacientes seleccionados⁵⁶.

- Troponinas séricas (detección específica del daño miocárdico)

La medición de troponinas séricas ha demostrado ser útil en confirmar la presencia de daño miocárdico, puesto que su incremento en plasma indica un daño secundario a inflamación, isquemia, estrés oxidativo o apoptosis. Algunos estudios clínicos han sugerido que la troponina T e I son marcadores precoces de daño miocárdico en los pacientes en tratamiento quimioterápico de forma inmediata tras su administración y a las 12 o 24 horas tras la misma, siendo estos valores predictores de disminución de la FE al mes de tratamiento^{18,56}. Sin embargo, revisiones sistemáticas han evidenciado

que su elevación en fase aguda no se corresponde con mayor riesgo de padecer reducción de la FE a largo plazo⁴⁹; y así mismo casi todos los supervivientes que mostraron en la evolución una disfunción de la FE no presentaron en ese momento elevación de las cifras de troponina T por encima del valor límite⁵⁸.

- Péptidos natriuréticos cardíacos (marcador de sobrecarga de VI).

Tanto el péptido auricular natriurético (ANP) como el péptido natriurético cerebral (BNP) son sintetizados, depositados y secretados desde el corazón en respuesta a sobrecarga auricular o ventricular. Se ha utilizado el péptido natriurético tipo B como el amino terminal de su precursor (NT-proBNP) como marcador de disfunción ventricular, aumentando su concentración plasmática con el comienzo de la cardiotoxicidad. La literatura describe que elevaciones persistentes de este biomarcador se correlacionan con mayor riesgo de disfunción ventricular (con respecto a los que tienen elevaciones transitorias o lo mantienen en rango de normalidad)^{18,56}. Sin embargo, los resultados de diversos estudios son dispares. Autores como Baratta S et al.⁴⁶ o Mladosevicova B, et al.⁵⁹ describen mayores valores del NT-proBNP en supervivientes de leucemia linfoblástica aguda como un estado inicial de disfunción miocárdica previo al desarrollo de alteraciones ecocardiográficas en la evaluación de la cardiotoxicidad a largo plazo y Mavinkurve-Groothuis AMC et al. un incremento de sus valores proporcional a la alteración del strain⁴⁹. Por el contrario, otros estudios otorgan un valor limitado a la elevación de dicho biomarcador como marcador precoz de miocardiopatía, puesto que presenta especificidades elevadas (>97%), pero muy baja sensibilidad (22%)⁵⁸. A pesar de que este biomarcador ha demostrado en algunos estudios un buen valor predictivo positivo, no se encuentra recogido en las guías de seguimiento como método de

screening. Este hecho se debe a que un alto valor predictivo positivo otorga la probabilidad de identificar a sujetos con daño miocárdico, pero no siempre como herramienta predictiva de dicho daño, por lo tanto su validez como test de diagnóstico precoz y subclínico necesita futuros estudios, así como la evaluación de su coste-efectividad⁶⁰.

En resumen, los péptidos natriuréticos cardíacos se asocian a la disfunción ventricular izquierda sistólica y diastólica y a la insuficiencia cardíaca clínica, pero falta más evidencia para asegurar su rol como marcador sensible precoz que permita predecir el grupo de pacientes que van a presentar cardiotoxicidad.

1.6. RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN SUPERVIVIENTES DE LEUCEMIA AGUDA INFANTIL.

Desafortunadamente el tratamiento quimioterápico en los enfermos afectados de cáncer infantil no es inocuo. A pesar de que cardiomiopatías crónicas se han atribuido de forma directa a los tratamientos recibidos durante la edad infantil para su curación, múltiples estudios indican que la presencia de uno o varios factores de riesgo cardiovascular pueden incrementar este riesgo hasta 10 veces^{14,21}.

Resultados del *Childhood Cancer Survivors Study (CCSS)* muestran que los supervivientes de leucemia aguda infantil presentan un riesgo hasta 8 veces superior que la población general de desarrollar enfermedad cardiovascular a los 30 años tras haber sobrevivido a una leucemia aguda infantil^{14,61}, así como un riesgo hasta 8 veces superior de enfermedad coronaria¹⁴. Teniendo en cuenta la frecuencia y severidad de los efectos secundarios de los eventos cardiovasculares, parece relevante conocer dichas comorbilidades, así como la investigación de métodos de prevención, screening y tratamiento para intentar disminuir su prevalencia.

De acuerdo con la literatura actual, el desarrollo de los factores de riesgo cardiovascular se atribuye principalmente al empleo de antraciclinas, la radioterapia e incluso al trasplante de progenitores hematopoyéticos como parte de los regímenes de tratamiento⁶²⁻⁶⁴. Otros agentes quimioterápicos como la ciclofosfamida, vincristina o mitoxantrona también pueden incidir como factores de riesgo. El empleo de dichos agentes ocasiona radicales libres de oxígeno que pueden dañar el endotelio vascular ocasionando mecanismos inflamatorios locales que permitirían el desarrollo precoz de

arterioesclerosis. Así se ha demostrado un aumento local y de los niveles en sangre de citoquinas inflamatorias como moléculas de adhesión intercelular (ICAM) e interleucinas (IL-6) entre otras⁶⁵, indicando el daño endotelial y la actividad inflamatoria local. A este riesgo cardiovascular no modificable, secundario al tratamiento recibido, se suman factores de riesgo modificables y/o prevenibles, igual que en la población general, relacionados con los estilos de vida⁶⁶.

De este modo, el sedentarismo y la alimentación inadecuada, constituyen hoy en día un problema a nivel mundial, el cual se encuentra todavía más acentuado si cabe en los supervivientes de cáncer infantil ya que existen trabajos documentando un mayor riesgo de sedentarismo que en la población general^{66,67}, probablemente asociado a cambios en la percepción de su calidad de vida, a las secuelas presentadas tras la curación del cáncer o a la adquisición de hábitos basados en grandes periodos de hospitalización, entre otros. Cualesquiera que sean los factores, la falta de ejercicio físico puede ocasionar cambios en su composición corporal, ocasionando una reducción de su masa magra e incremento de la grasa, entrando con ello en un círculo que favorece a su vez otros factores de riesgo cardiovascular. Por tanto, conocer el riesgo de síndrome metabólico en esta población de supervivientes es de especial relevancia para la instauración de hábitos de vida saludables (tanto alimenticios como deportivos) de forma precoz, incluso desde las etapas iniciales del tratamiento.

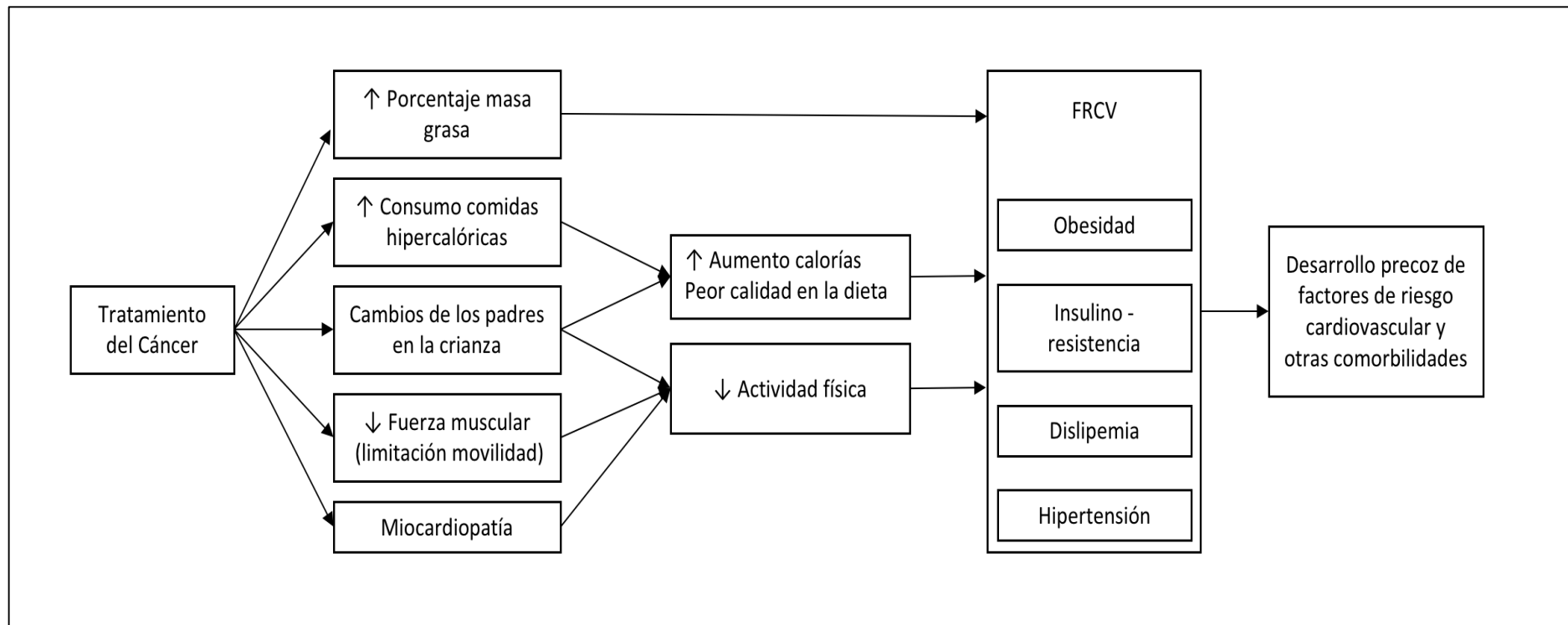


Figura 12. Modelo conceptual de obesidad y factores de riesgo cardiovascular en los supervivientes de cáncer infantil (leucemia aguda infantil)⁶³.

Dentro de los factores de riesgo cardiometabólico se ha descrito mayor prevalencia de:

- Obesidad, los supervivientes de leucemia aguda infantil no son inmunes a la epidemia que sufre el siglo XXI en cuanto al aumento en la incidencia de la grasa corporal. Además, esta población no solo la desarrollan, sino que lo hacen con una discreta mayor prevalencia que la población general⁶⁸. De esta manera, diversos estudios y meta-análisis han mostrado recientemente una mayor prevalencia de obesidad y sobrepeso en supervivientes de leucemia aguda infantil que en la población general a los 10 años tras haber superado el cáncer⁶⁹⁻⁷¹, con unas prevalencias que varían en los estudios desde el 29 hasta el 69% de los supervivientes^{70,72} a los 5-9 años de supervivencia desde el diagnóstico y entre el 34-46% a los > 10 años^{68,70,73}.

Este aumento de la masa grasa corporal se produce de forma temprana durante el tratamiento, de tal modo que este periodo constituye la principal ventana para un incremento ponderal no saludable, el cual se mantiene e incrementa progresivamente tras finalizar el tratamiento y durante la supervivencia tardía⁷⁴. No solo la prevalencia de esta comorbilidad es mayor que en la población general, sino que aparece en edades más precoces de la vida, (adolescencia tardía o adultos jóvenes)^{14,71}.

En cuanto a los factores de riesgo para su desarrollo, la nutrición y el sedentarismo constituyen uno de los pilares fundamentales⁷⁵ en el ambiente obesogénico del siglo XXI. A estos factores de riesgo modificables que pueden prevenir o retrasar el desarrollo precoz de esta comorbilidad, los supervivientes de cáncer infantil deben hacer frente a una serie de factores de riesgo no modificables relacionados con el tratamiento recibido, que aportan en sí mismos un riesgo para el

desarrollo de obesidad. Así, el incremento de sujetos obesos frente a la población general puede ser atribuido a la radioterapia recibida (cráneo-espinal o irradiación corporal total) recibida como parte del tratamiento quimioterápico coadyuvante^{76,77}. Aunque su empleo se encuentra más restringido en los protocolos de tratamiento actuales ya que está siendo sustituido por terapias intratecales y quimioterapia, este tratamiento ha sido considerado como un importante factor de riesgo ocasionando un daño hipotalámico que produce alteraciones en el metabolismo de la leptina y en la secreción de hormona de crecimiento (GH). Así mismo, el tratamiento prolongado con corticosteroides^{78,79}, una menor edad al diagnóstico (0-4 años)⁸⁰, a la presencia de obesidad al diagnóstico de la enfermedad⁷² e incluso al sexo femenino^{72,73}; habiéndose declarado todos ellos, como factores de riesgo para su desarrollo.

La adiposidad durante la infancia es un predictor de obesidad en la edad adulta, incrementando el riesgo de elevación de la tensión arterial, triglicéridos, descenso del colesterol de alta densidad (HDL), insulín resistencia y alteración en el metabolismo de la glucosa¹⁴. La obesidad se ha asociado además con el desarrollo de enfermedad cardiovascular precoz. La gran mayoría de los estudios y meta-análisis disponibles se basan en el índice de masa corporal como medida antropométrica de elección para la clasificación de la obesidad. Sin embargo el índice de masa corporal (IMC), a pesar de ser el parámetro más ampliamente utilizado, no diferencia entre la masa grasa, de la magra y el hueso. Además de que no aporta información sobre la distribución de la grasa como lo hacen otras medidas antropométricas como el perímetro de cintura, el índice cintura-cadera o cintura-talla, los cuales estiman de forma más precisa la cantidad de grasa abdominal o visceral, asociada al desarrollo de resistencia insulínica y otros factores de riesgo cardiovascular. Por tanto, aunque el IMC es y seguirá siendo

el índice más ampliamente empleado durante el seguimiento ponderal de ésta y otras muchas poblaciones, es necesario también la evaluación conjunta con otros índices y técnicas de evaluación de la composición corporal que permitan estimar y evaluar de forma más precisa la obesidad y el riesgo cardiovascular de esta población.

- Insulinorresistencia y diabetes mellitus: el exceso de masa grasa, principalmente de la de origen visceral, ocasiona una alteración en la secreción de adipocinas (disminución de adiponectinas e incremento de leptina) que ocasionan una disminución de la sensibilidad a la insulina en los diferentes órganos y tejidos⁸¹. Este hecho ocasiona alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, aumentando así el riesgo de síndrome metabólico⁸². Existiendo, por lo tanto, una inter-relación directa entre obesidad y resistencia a la insulina. Al igual que sucede en la obesidad, la radioterapia, la edad precoz al diagnóstico y el sexo femenino constituyen factores de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes mellitus⁸³⁻⁸⁵, al igual que aquellos supervivientes que precisaron trasplante de progenitores hematopoyéticos generalmente asociado a la irradiación corporal total durante el tratamiento^{85,86}.
- Dentro de los componentes del síndrome metabólico, descrito en los supervivientes de leucemia aguda infantil, se puede encontrar también una alteración en el metabolismo lipídico, con el desarrollo de dislipemia. De este modo, diversos grupos de investigación describen un perfil caracterizado por una elevación de los niveles de triglicéridos y de colesterol de baja densidad (LDL), asociado a un descenso en los niveles de HDL colesterol^{20,66,77,85}. El cual presenta una edad de aparición más precoz que en la población general, incluso durante la edad infantil^{66,85}. A pesar de que la

mayoría de los estudios de grandes cohortes de supervivientes de cáncer infantil asocian dichos hallazgos al tratamiento con quimio y radioterapia craneal/corporal total y al tratamiento con corticoides^{14,87}, la etiología precisa de dichos hallazgos no está complemente estudiada. Si bien es cierto que, el perfil aterogénico de esta población, asociado al riesgo de desarrollo de obesidad, diabetes mellitus e hipertensión arterial son factores interdependientes para su desarrollo^{14,20}.

- Por último la hipertensión arterial como factor de riesgo cardiometabólico (FRCM) importante en el desarrollo de fallo cardíaco. Su grado de incidencia depende del quimioterápico empleado, la edad del paciente y el estado cardiovascular. A pesar de que su desarrollo es raro durante la edad pediátrica, cada vez encontramos una aparición más precoz asociado al incremento en la prevalencia de obesidad, pudiendo aparecer en las primeras etapas de la edad adulta⁶⁶. Así resultados del *Childhood Cancer Survivors Study* demuestran una incidencia de hasta dos veces mayor que los controles a los 32 años de vida^{20,87}.

Clásicamente, la hipertensión arterial se ha asociado al tratamiento anticanceroso dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento endotelial (VEGF), debido a su capacidad de reducir la formación de radicales vasodilatadores (como el óxido nítrico) en la pared de los vasos¹³. A pesar de que estos no se incluyen en los protocolos de tratamiento de los pacientes con leucemia aguda. La HTA como factor de riesgo cardiovascular se ha asociado también al tratamiento recibido en estos enfermos^{62,64,68,89}.

Todos estos condicionantes favorecen el desarrollo de un síndrome metabólico de forma más temprana que en la población general, que empeoraría el probable daño miocárdico

asociado⁸⁹. Por este motivo es especialmente importante una adecuada monitorización de los factores de riesgo cardiometabólico, así como la implementación de medidas de prevención primaria y secundaria en estos pacientes. De este modo, intervenciones en el estilo de vida deben ser recomendados en todos los supervivientes de cáncer infantil para evitar su desarrollo, incluyendo consejos dietéticos saludables y realización de ejercicio físico diario⁶⁶. Todos estos aspectos pueden ser evaluados mediante encuestas de hábitos de vida que permitan conocer la situación personal de cada uno de los pacientes para instaurar en ellos diversas estrategias de prevención secundaria. Estos FRCM además de acortar la esperanza de vida pueden suponer importantes barreras en cuanto a la calidad de vida.

1.7. OTRAS COMORBILIDADES EN SUPERVIVIENTES DE LEUCEMIA AGUDA INFANTIL

El sistema endocrino es particularmente susceptible de sufrir secuelas a largo plazo tras la curación del cáncer junto a la patología cardiovascular como se describió previamente. Así, los problemas endocrinos se encuentran entre los más frecuentes, afectando al 20-50% de los supervivientes de cáncer infantil, ocasionando repercusión en el eje hipotálamo-hipofisario, la función tiroidea, el crecimiento, la pubertad, la fertilidad, el desarrollo mineral óseo y la obesidad o síndrome metabólico, ya descrito⁹⁰.

Las alteraciones en la función tiroidea son frecuentes tras el tratamiento con radioterapia craneal o irradiación corporal, bien por afectación del eje hipotálamo-hipofisario o por daño directo sobre la glándula⁹¹. Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de hipotiroidismo primario tras la irradiación directa sobre la glándula, se encuentran i) el sexo femenino, ii) el tiempo prolongado tras la irradiación y iii) la dosis de la misma. El hipotiroidismo secundario, causado por el daño hipofisario suele ocurrir tras la adquisición de irradiación craneal, siendo también factores de riesgo, los previamente descritos. Esta forma de hipotiroidismo no se acompaña de elevación de la hormona estimulante del tiroides (TSH), lo cual puede retrasar ligeramente el diagnóstico. Dado que la prevalencia aumenta con el tiempo, es necesaria la realización periódica de pruebas de función tiroidea aunque hayan pasado muchos años tras el tratamiento recibido. Además de alteraciones en la función tiroidea, los nódulos y cáncer secundario a este nivel son secuelas menos frecuentes, aunque posibles en esta población^{90,92}.

En cuanto al crecimiento, es esperable que la velocidad de crecimiento de esta población disminuya durante el transcurso de la enfermedad, resultando óptimo su recuperación tras la curación del cáncer. Sin embargo, resulta relativamente frecuente la

incapacidad de estos sujetos para alcanzar el potencial genético de talla, seguramente debido a múltiples factores, entre los cuales, la alteración en la secreción de GH constituye uno de los principales, siendo este secundario al tratamiento con radioterapia o tras el tratamiento prolongado con corticosteroides (daño óseo) y al déficit nutricional presentado durante la enfermedad¹⁴. A su vez, la coexistencia de otras secuelas como el hipotiroidismo primario o la pubertad precoz podrían agravar el problema.

Con respecto a las alteraciones gonadales, las alteraciones en el proceso de la pubertad normal en esta población puede ser de dos tipos: pubertad retrasada o infertilidad; siendo la pubertad precoz una secuela muy infrecuente de los supervivientes de leucemia aguda infantil (generalmente asociada a tumores del SNC). La pubertad retrasada secundaria a un hipogonadismo-hipogonadotrópico suele asociarse a la radioterapia por lesión del hipotálamo. En varones, el epitelio germinal del testículo es muy sensible a la radioterapia. Así dosis bajas de irradiación (4Gy) pueden producir azoospermia, siendo necesarias dosis mayores (>20Gy) para que se produzca insuficiente producción de testosterona. Así mismo, la quimioterapia intensiva, especialmente con agentes alquilantes, puede también dañar el ovario, acelerar la depleción de ovocitos, disminuir la fertilidad y provocar menopausia prematura en el sexo femenino. Estas secuelas han hecho necesario el desarrollo e implantación de técnicas de criopreservación del semen y ovocitos, en aquellos pacientes postpúberes que van a recibir tratamiento gonadotóxico. Mientras que en los niños en edad peripuberal los avances se centran en la criopreservación del tejido ovárico y testicular, para autotransplantarlo después del tratamiento o madurarlo in vitro mediante técnicas de fertilización.

Por último las alteraciones en el metabolismo óseo, la pérdida de masa ósea en los supervivientes de LA infantil se relaciona con factores diversos como la inactividad física, déficits hormonales (GH y gonadotropinas), el déficit nutricional y el tratamiento recibido⁸⁴.

Los principales tratamientos involucrados en su desarrollo son las dosis acumuladas de corticoides ($> 9 \text{ g/m}^2$) y metrotexate ($> 40 \text{ g/m}^2$)⁹², así como la radioterapia y el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Por tanto, como se observa, los supervivientes de leucemia aguda infantil constituyen una población de riesgo especial para el desarrollo de comorbilidades una vez superado el cáncer, las cuales ocurren en más del 50% de los supervivientes durante los primeros 20-30 años tras el final del tratamiento y pueden afectar los diferentes órganos y sistemas; siendo la secuela más frecuente las alteraciones endocrinológicas, seguido de la afectación cardíaca y las segundas neoplasias^{10,86,90, 93}.

Estas secuelas o estados crónicos de salud ocasionan un aumento de la morbi-mortalidad a largo plazo. Estudios basados en supervivientes de leucemia aguda infantil exponen que hasta el 62,3% de esta población presenta al menos comorbilidad crónica, que hasta en el 27,5% este puede ser grave o amenazante para la vida. Existiendo un riesgo superior a la población general para desarrollar alguno de estos estados crónicos de salud^{11,86}. Los cuales además de afectar a la salud propiamente dicha, pueden inferir directamente en la calidad de vida percibida por esta población.

Muchas de estas secuelas pueden ser diagnosticadas precozmente si existe un conocimiento adecuado de las mismas y un buen seguimiento a largo plazo de estos supervivientes mediante equipos multidisciplinares especializados^{11,88}.

1.8. PERCEPCIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN SUPERVIVIENTES DE LEUCEMIA AGUDA INFANTIL

La experiencia de haber sobrevivido a una enfermedad tan amenazadora como el cáncer, puede comportar un cambio en la escala de valores y en la perspectiva de la vida que tiene el enfermo. El viaje del cáncer infantil no termina cuando finaliza el tratamiento y se recibe la noticia de que el niño/adolescente/adulto joven está libre de cáncer, sino que continúa, de tal modo que los supervivientes de cáncer infantil necesitan apoyo y cuidado continuo. Ellos y sus familias necesitan asistencia para prepararse proactivamente, superar con éxito la enfermedad, entre otros nuevos desafíos (ej. encontrar el significado nuevamente y disfrutar la vida libre del cáncer, mantenerse sano y vivir productivamente, reintegrarse satisfactoriamente en la sociedad, etc. Además de esto, el aumento en la supervivencia de estos enfermos viene apareado al desarrollo de efectos tardíos a los cuales deberán enfrentarse, que podrían deteriorar la salud y calidad de vida de algunos de los supervivientes⁹⁴. Estos efectos a largo plazo incluyen complicaciones, discapacidades o efectos adversos que son resultado del proceso de la enfermedad, del tratamiento o de ambos. Los patrones de efectos adversos surgidos entre los subgrupos de supervivientes de cáncer infantil han contribuido a la categorización del cáncer infantil como una enfermedad crónica con las implicaciones que esto conlleva relativas a la necesidad de un cuidado y seguimiento continuo y prolongado. De hecho, numerosos meta-análisis estiman que a los 45 años, cerca del 95% de los supervivientes de un cáncer infantil tendrá un problema de salud crónico^{94,95}.

La presencia de alguna de dichas comorbilidades a largo plazo, así como los efectos propios de la enfermedad, hace que los supervivientes de leucemia aguda infantil puedan percibir su salud de forma diferente a la población sana (entendiendo como salud, no solo la ausencia de enfermedad sino el estado completo de bienestar físico, mental y social, que se

engloba dentro de la calidad de vida)^{96,97}. Por ello, resulta imperativo escuchar, conocer y actuar sobre los problemas que afectan a dichos pacientes para aliviar su estado de enfermedad o si no existiese mantener un adecuado estado de salud haciendo frente a los continuos desafíos a los que se enfrentan.

La medición del estado de salud de un paciente no es un concepto fácilmente medible, dependiendo en gran medida, de la escala de valores por la que cada individuo ha optado, más o menos libremente, y de los recursos emocionales y personales de cada uno. Además, está sometida a determinantes económicos, sociales y culturales y se modifica, con el paso del tiempo, para un mismo individuo. Sin embargo, contamos con un concepto útil, desarrollado durante la década de los 90, el de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) o salud percibida⁹⁸. Este indicador integra aquellos aspectos de la vida directamente relacionados con el funcionamiento físico y mental y con el estado de bienestar. La medición de la CVRS hace posible obtener información sobre la enfermedad y su impacto en la vida del paciente de una forma estandarizada y comparativa. La mejor forma de medir la CVRS es utilizar un enfoque multidimensional, valorando tanto el estado objetivo de salud, de funcionalidad y de interacción del individuo con su medio, como los aspectos más subjetivos de satisfacción del individuo y la percepción de su propia salud.

El método clásico para determinar y evaluar de una forma válida el impacto de la enfermedad en la vida diaria del individuo y en la sensación de bienestar es la administración de cuestionarios. A través de éstos se pone de manifiesto que el estado de salud de los pacientes no siempre se corresponde con los datos que proporcionan las medidas biológicas habitualmente utilizadas para su evaluación clínica.

Dentro de los mismos, el cuestionario SF-36 es uno de los instrumentos de Calidad de Vida Relacionada con la Salud más empleados, que muestra una adecuada discriminación entre los grupos de gravedad. Este cuestionario fue elaborado a principios de los años 90 en Estados Unidos, siendo posteriormente actualizado mediante nuevas versiones⁹⁹. El CVRS permite establecer una escala genérica que proporciona un perfil del estado de salud siendo aplicable tanto a los pacientes supervivientes de un cáncer infantil como la población general. Sus buenas propiedades psicométricas que han sido evaluadas en multitud de estudios, lo convierten en uno de los instrumentos con mayor potencial en el campo de CVRS.

Contenido del SF-36

El cuestionario SF-36 está compuesto por 36 preguntas que valoran los estados tanto positivos como negativos de la salud. Se desarrolló a partir de una extensa batería de cuestionarios empleados en el Medical Outcomes Study (MOS)¹⁰⁰, que incluían 40 conceptos relacionados con la salud. Para crear el cuestionario, se seleccionó el mínimo número de conceptos necesarios para mantener la validez y las características operativas del test inicial. El cuestionario final cubre 8 escalas, que representan los conceptos de salud empleados con más frecuencia en los principales cuestionarios de salud, así como los aspectos más relacionados con la enfermedad y el tratamiento.

Los 36 ítems del instrumento cubren las siguientes escalas: Función física, Rol físico, Dolor corporal, Salud general, Vitalidad, Función social, Rol emocional y Salud mental (Tabla 4). Adicionalmente, el SF-36 incluye un ítem de transición que pregunta sobre el cambio en el estado de salud general respecto al año anterior. Este ítem no se utiliza para el cálculo de ninguna de las escalas, pero proporciona información útil sobre el cambio percibido en el

estado de salud durante el año previo a la administración del SF-36. Este cuestionario está dirigido a personas de 14 o más años de edad y preferentemente debe ser autoadministrado, aunque también es aceptable la administración mediante entrevista personal o telefónica. La puntuación del cuestionario se realiza de 0 a 100, tras homogeneización y transformación lineal de cada una de las subescalas, siendo 0 el peor estado de salud para esa dimensión y 100 el mejor. El cuestionario permite el cálculo de 2 puntuaciones sumario (físico y mental), mediante la combinación de las puntuaciones de cada dimensión (además de la puntuación global)⁹⁹. Valores por encima de 50 ± 10 desviaciones estándar (DE) se consideran satisfactorios, con valores de normalidad basados en los estándares de la población española¹⁰¹.

Tabla 4. Resumen de los contenidos del cuestionario según las 8 dimensiones que evalúa. Número de ítems que engloba y puntuación otorgada para cada dimensión; se incluyen los dos componentes resumen.

CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DEL CUESTIONARIO DE SALUD SF-36			
	<i>Nº ÍTEMS</i>	<i>Nº NIVELES</i>	<i>PUNTUACIÓN(1)</i>
Funcionamiento físico	10	21	0 – 100
Rol físico	4	5	0 – 100
Dolor corporal	2	11	0 – 100
Salud general	5	21	0 – 100
Vitalidad	4	21	0 – 100
Funcionamiento social	2	9	0 – 100
Rol emocional	3	4	0 – 100
Salud mental	5	26	0 – 100
Transición	1	5	–
Resumen Físico	35	–	50 (10)
Resumen Mental	35	–	50 (10)

En cuanto a la percepción individual de la calidad de vida de esta población, existe controversia en lo publicado hasta la fecha; con estudios que abogan por una peor calidad de vida en estos supervivientes, asociado al tratamiento recibido^{97,102,103}, mientras que otros no hallan diferencias concluyentes⁸⁹. Todos estos aspectos, tanto los relacionados con los estados crónicos de salud como con su calidad de vida, deben de ser evaluados y abordados desde una perspectiva global y multidisciplinar en el seguimiento de estos enfermos, para i) favorecer un desarrollo y crecimiento exento de complicaciones durante el mayor tiempo posible, así como ii) llevar a cabo una orientación hacia la adquisición de adecuados hábitos de vida, ejercicio y cuidado de la salud desde edades tempranas de la vida para ser mantenidos a lo largo de los años.

2. JUSTIFICACIÓN DE LA UNIDAD TEMÁTICA DE LA TESIS

A pesar de que el objetivo actual de la oncología infantil se basa en la cura del cáncer evitando el mayor número de secuelas a largo plazo en sus supervivientes, la toxicidad a nivel de diferentes órganos y sistemas continúa existiendo en los supervivientes de leucemia aguda infantil. Conocer la prevalencia de cada una de ellas, así como los factores de riesgo para su desarrollo resulta científicamente relevante ya que dichos estados crónicos de salud van a influir en la longevidad de esta población y en su calidad de vida. Por otra parte, su estudio puede permitir la implantación de adecuados protocolos de seguimiento, así como un diagnóstico más temprano, para iniciar de forma precoz, estrategias terapéuticas que eviten la progresión de dichas secuelas.

Desde el punto de vista de la cardiotoxicidad, las secuelas sobre el desarrollo de disfunción miocárdica subclínica son clínicamente relevantes, dado que el daño cardiaco es irreversible. Por ello, a pesar de que la cardiotoxicidad de estos supervivientes ha sido ampliamente descrita a lo largo de los años en cohortes americanas y europeas, resulta necesario por un lado, conocer su prevalencia en una población de supervivientes española y por otro, investigar la posibilidad de un diagnóstico lo más precoz posible.

Así la accesibilidad de novedosas estrategias diagnósticas desarrolladas en el campo de la imagen cardiaca, como el *speckle tracking* hace que debamos investigar sobre su uso en una población con riesgo de padecer secuelas cardiológicas importantes, con el fin de poder conocer su aplicabilidad en el campo de la cardio-oncología infantil. Además, resulta científicamente relevante comparar la capacidad de detección del daño miocárdico de esta técnica respecto a las estrategias diagnósticas clásicas empleadas hasta la actualidad para la

evaluación de la función sistólica (fracción de eyección por modo M y Simpson biplano); con el objetivo de conocer la concordancia entre los diferentes métodos y la capacidad de detectar un daño miocárdico de forma más precisa o temprana que los métodos previamente empleados. Conocer su validez y la capacidad de establecer un diagnóstico muy precoz del daño en la fibra miocárdica permitiría iniciar intervenciones terapéuticas de forma precoz que ralentizarían el daño miocárdico y/o evitarían su progresión. Valorada y conocida la aplicabilidad de dicha técnica en el campo de la cardio-oncología infantil, se podría plantear su empleo como principal estrategia de seguimiento cardiológico en pacientes supervivientes de cáncer infantil sometidos a regímenes cardiotóxicos.

Por otra parte, además del posible desarrollo de miocardiopatía en estos enfermos, es importante valorar el riesgo de otras comorbilidades asociadas tanto al tratamiento recibido para su curación. Ya que el desarrollo de dichas comorbilidades ensombrecería el pronóstico de la función cardiaca. Por lo tanto, evaluar la prevalencia de las mismas y los factores de riesgo de su desarrollo, es de vital importancia en seguimiento de esta población, tanto en la edad pediátrica como en la edad adulta.

Por último, es necesario investigar la percepción sobre el estado de salud de estos pacientes, ya que posiblemente esta concepción pueda influenciar sobre los hábitos de vida y los factores de riesgo antes citados. Es decir, el conocimiento sobre la percepción de la calidad de vida en supervivientes de cáncer infantil es un área de intervención que debemos tener presente, sobre la cual se puede trabajar en caso de ser esta un factor de riesgo de sus estados crónicos de salud.

3. COMPENDIO DE PUBLICACIONES

3.1. ARTICULO 1: “Echocardiographic evolution of left ventricular function in childhood leukemia survivors”.

3.2. ARTÍCULO 2: Use of speckle tracking in the evaluation of late subclinical myocardial damage in survivors of childhood acute leukaemia”.

3.3. ARTÍCULO 3: “Evolution of cardiometabolic risk among childhood acute leukemia survivors”.

3.4. ARTÍCULO 4: “Quality of life and chronic health conditions in childhood acute leukemia survivors”.

ARTÍCULO 1

TÍTULO:

**“Echocardiographic evolution of left ventricular function in childhood
leukemia survivors”**

AUTORES:

Elena Guadalupe Corella Aznar, Ariadna Ayerza Casas, Maria Ángeles Carlota Calvo
Escribano, Lorenzo Jiménez Montañés, José Ignacio Labarta Aizpún, Pilar Samper
Villagrasa.

CITA BIBLIOGRÁFICA:

Corella Aznar EG., Ayerza Casas A., Calvo Escríbano C., Jimenez Montañés L., Labarta
Aizpun JI., Samper Villagrasa P. Echocardiographic evolution of left ventricular function in
childhood leukemia survivors Curr Probl Cancer 2018;42(4):397-408.

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Curr Probl Cancer

journal homepage: www.elsevier.com/locate/cpcancer

Echocardiographic evolution of left ventricular function in childhood leukemia survivors

Elena Guadalupe Corella Aznar, MD^{a,*}, Ariadna Ayerza Casas, PhD^a,
 Maria Ángeles Carlota Calvo Escribano, PhD^a,
 Lorenzo Jiménez Montañés, MD^a,
 José Ignacio Labarta Aizpún, PhD^a, Pilar Samper Villagrasa, PhD^b

^a Miguel Servet Hospital, Zaragoza, Spain

^b Lozano Blesa Hospital, Zaragoza, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Childhood cancer survivors
 Acute leukemia
 Bi-dimensional echocardiography
 Fractional shortening
 Left ventricular ejection fraction

ABSTRACT

Background: Cardiac events are the most common nonmalignant cause of death in childhood cancer survivors. This population has an increased risk of morbimortality, probably secondary to the treatment side effects. The objective was to determine the prevalence and determinants of left ventricular dysfunction in a cohort of long term childhood acute leukemia survivors treated with potentially cardiotoxic therapies.

Methods: Retrospective study with at least 10 years of follow-up, diagnosed between 1999 and 2003. The reduction per-

Abbreviations: LVEF, Left ventricular ejection fraction; FS, Fractional shortening; LR, Low risk; IR, Intermediate risk; HR, High risk; ALL, Acute lymphoblastic leukemia; AML, Acute myeloblastic leukemias; LVDD, Left ventricular end-diastolic diameter; LVSD, Left ventricular telediastolic diameter; CI, Confidence interval.

☆ Author disclosure statement: The authors declare that they have no competing interests and any disclaims to declare.

☆☆ Ethics approval and consent to participate: The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008, and has been approved by the Clinical Ethics Research Committee of Aragón. Written informed consents were obtained from all participants' parents and/or legal guardians for participation in the study on behalf of the patients who were minors. A copy of the written consents is available for review by the Editor of this journal.

* Funding: None. This research received no specific grant from any funding agency, commercial or not-for-profit sectors.

* Correspondence to: Elena Guadalupe Corella Aznar, MD, Miguel Servet Hospital, Jacinto Benavente 1, 9,5B Zaragoza, Spain.

E-mail addresses: elena_corella88@hotmail.com (E.G.C. Aznar), aayezac@hotmail.com (A.A. Casas), ccalvoes@salud.aragon.es (M.Á.C.C. Escribano), ljimenezmo@salud.aragon.es (L.J. Montañés), jilabarta@salud.aragon.es (J.I.L. Aizpún), psamper@unizar.es (P.S. Villagrasa).

<https://doi.org/10.1016/j.cupp.2018.07.012>

0147-0272/© 2018 Published by Elsevier Inc.

centage of the fractional shortening and ejection fraction was calculated from the diagnosis to the end of treatment and 10 years after the end of treatment. The factors associated with their decrease were analyzed.

Results: The fractional shortening and ejection fraction experienced a significant decrease 10 years after the end of treatment from 38.16 to 32 and 69.08 to 60.79, respectively. Reduction was more pronounced during the evaluation of the first year after treatment (−10.3% and −8.96%, $P < 0.05$). Associated with high tumor risk and adjuvant treatment with hematopoietic stem cell transplantation and total body radiation. No differences were found in the total anthracycline doses received. Patients with the greatest decrease had a lower age at the time of diagnosis (mean 5.7 ± 4.5 years), 62.5% (5/8) less at 5 years, and 75% received radiotherapy and hematopoietic stem cell transplantation.

Conclusion: There is already a significant decrease in the fractional shortening and ejection fraction during the first year after the end of the treatment, which is maintained 10 years after the end of treatment. Associated with high tumor risk and with total body radiation treatment and hematopoietic stem cell transplantation.

© 2018 Published by Elsevier Inc.

Background

Advances in the diagnosis and treatment of childhood tumours have contributed to an increase in the number of childhood cancer survivors. Currently, about 90% of patients diagnosed with acute leukaemia during childhood survive the disease.¹ Notably, this growing population remains vulnerable to a variety of long-term, therapy-related sequelae. In this sense, cardiac and cardiovascular diseases are the leading cause of nontumour-associated death in this population.^{2–4} Modern therapeutic strategies include chemotherapeutic agents such as anthracyclines in their treatment protocols, which have a well-known cardiotoxicity potential. Dose-dependent relations between anthracyclines and cardiac dysfunction, as well as adjuvant strategies like radiotherapy have been extensively reviewed by previous studies.^{4–6}

Myocardial damage presents mainly as dilated cardiomyopathy and is characterised by a reduction in systolic function (a decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF) or fractional shortening (FS)). It can present during treatment, known as ‘early-onset toxicity’, which occurs before the first year after the end of treatment; after this time, it is named “late-onset toxicity.”^{4,7} Its prevalence varies widely between studies: between 1% and 57% as asymptomatic heart disease and between 0% and 16%^{8,9} in studies on established cardiovascular disease.^{8,10}

The aim of this study was to describe the incidence of cardiac systolic dysfunction among leukaemia childhood survivors with an extended post-treatment follow-up and to define the population at risk of developing left ventricular dysfunction and to understand the role of treatment in its development. The relevance of this paper is to understand cardiac morbidity in a growing survivor population who are particularly vulnerable to a variety of chronic health conditions and to be aware of the importance and necessity of long-term follow-up care in childhood cancer survivors.

Methods

Patients: A longitudinal retrospective observational study of pediatric patients (aged between 0 and 15 years), diagnosed with acute leukemia during a 5-year period (1999–2003) with a survival of at least 10 years. Data were analyzed during 10 years of follow-up at a tertiary care referral hospital. Patients who died during treatment, who did not complete the 10 years of follow-up at our center, and patients who did not have the necessary echocardiographic data because they did not have a complete medical history were excluded.

Data collection: Epidemiological, anthropometric, echocardiographic, tumor characteristics, age of diagnosis, dates, and data about the treatment (chemotherapy, radiotherapy, and hematopoietic stem cell transplantation) and clinical follow-up variables were collected by reviewing clinical records in a database designed for study.

Treatment received and tumor staging was performed according to the protocols at the time of diagnosis (LAL/SHOP-94, LAL/SHOP-99, SHOP-LANL 2001 and PETHEMA LAL BR 01). Patients were defined as low risk acute lymphoblastic leukemia according to these criteria: age 1–9 years, leucocytes $<20 \times 10^9/L$, absence of extramedullary involvement, presence of common immunophenotype (CD19+, CD10+ and absence of cytoplasmic μ) and absence of hypodiploidy; intermediate risk if they also had the following: Absence of unfavorable cytogenetic alteration and extramedullary involvement, and $<5\%$ of bone marrow blasts in day +14 of the treatment; high risk (HR): age at time of diagnosis >10 years, any immunophenotype except low risk, leucocytes $20\text{--}200 \times 10^9/L$, extramedullary involvement and intermediate risk patients with $>5\%$ bone marrow blasts on day +14; very high risk, if in addition to the above they presented with the following: leucocytes $>200 \times 10^9/L$, mutations t(9;22) or BCR/ABL, t(4;11) or MLL or DNA Index $<0.6^8$.

Acute myeloblastic leukemias were defined as: low risk: $<100 \times 10^9/L$, early response to treatment (recovery of the 3 hematological series with absence of blasts in peripheral blood and $<5\%$ in bone marrow and normal cerebrospinal fluid in 3 consecutive punctures after the first cycle of induction), Down Syndrome or inv16, t(8;21) and high risk presence of monosomies 5 and 7⁹. The anthracyclines used for treatment were doxorubicin in lymphoblastic and idarubicin in myeloblastic leukemia. In order to be comparable, the cumulative doses of idarubicin were multiplied by a correction factor of $\times 5^5$.

Cardiologic evaluation: echocardiographic measurements were carried out by qualified personnel, two specialist cardiologists at a pediatric cardiology practice. The evaluation was performed with the Philips iE33 and Philips ATL HDI-5000 ultrasound machines. Evaluation consisted of a complete transthoracic ultrasound according to the technical capacities available at that period time and an electrocardiogram for evaluation of the system. A bi-dimensional, M-mode and color analysis was performed at each visit. The internal dimensions of the left ventricle were measured at the end of the diastole and systole. The main variables derived from these measurements that were used to define cardiac anomalies were the following: FS (%) = $(LVDD - LVSD) / LVSD$, where LVDD is the left ventricular end-diastolic diameter and LVSD is the telediastolic diameter of the left ventricle, both measurements were adjusted according to Z scores for age, sex and body surface area. Considering normal values in healthy children a fractional shortening $\geq 30\%$. Ejection fraction (EF) (%) = $(LVEVd - LVEVs) / LVEVd$. The left ventricular volumes were calculated according to the Teichholz and biplane Simpson's methods. A reduction in LVEF or FS $\geq 10\%$ with and LVEF $< 55\%$ or FS $< 30\%$ in asymptomatic survivors was defined as systolic dysfunction.^{11,12}

Statistical analysis: Descriptive statistics were used to characterize the study populations. For qualitative variables, relative and absolute frequencies are provided. For quantitative variables, mean and standard deviation are given. The Kolmogorov-Smirnov test was performed to establish the normal distribution of the variables.

The percentage of change of ejection fraction and fractional shortening was calculated between the 3 study periods (at the time of diagnosis before starting treatment, at the end of treatment and 10 years after the end of treatment), nonparametric Wilcoxon signed-rank test for paired data was used to compare the percentage of change between periods. Pearson cor-

relation coefficient was calculated to examine the agreement between two systolic methods of measurement (M-mode EF and biplane Simpson's EF). Odds ratio was used to measure the association between risk factor exposure and asymptomatic cardiac dysfunction development (M-mode). Multiple logistic regression was not achieved because number of patients with cardiac dysfunction was low and statistical power was lower with wide confidence intervals. Simple linear regression model was made to know the relationship between cumulative anthracycline dose and systolic function (ejection fraction and fractional shortening). Statistical analysis was performed with the SPSS statistical package, version 22.0 for Windows (SPSS Ibérica, Madrid, Spain). The level of statistical significance was set at a *P* value of less than 0.05.

Results

Sample

Of the 47 patients diagnosed with acute leukemia during the study period, 13 died during follow-up. Of the 34 acute leukemia survivors, 58.8% (20/34) were women, and the mean age at diagnosis was 6.6 ± 4.5 years (range: 6 months–15 years). The most frequent age group was >5 years (19/34, 55.9%). Sixty-seven percent of patients (23/34) had low or intermediate risk leukemia and 32.4% were at high risk. The 91.2% of acute leukemias were lymphoblastic.

All patients received anthracyclines as part of the treatment, 3/34 idarubicin (cumulative mean dose of 81 ± 12.7 mg/m²) and 31/34 doxorubicin (221.25 ± 61.8 mg/m²). Thirty-two percent (11/34) of the patients required hematopoietic stem cell transplantation and 10/34 required total body radiation therapy during treatment (Table 1).

Echocardiographic findings

Six patients (17.6%) presented FS <30% and LVEF <55% with a reduction in LVEF $\geq 10\%$ by M mode at the end of follow-up. Biplane Simpson's method showed same number of patients with asymptomatic systolic dysfunction, despite the mean EF by this method was slightly lower (Table 2); correlation coefficient between both methods (M-mode EF and biplane Simpson) at the end of follow-up was 0.804 (*P* = 0.001). Fractional shortening and ejection fraction were significantly reduced at the end of treatment evaluation and also at 10-years after end of treatment follow-up (*P* < 0.05). Reduction in ejection fraction and fractional shortening was greater in the first evaluation (Fig 1).

Related to diastolic dysfunction, only one patient showed signs of early diastolic dysfunction (*E/A* < 0.8 and *E/E'* ≥ 10); who had also an asymptomatic EF reduction.

For echocardiographic findings, a patient with Down's syndrome showed a slight pericardial effusion at end-treatment evaluation and two patients had moderate mitral insufficiency at this time and persistent during the follow-up. No structural abnormalities were found in any patient. At the 10-year end of treatment, all surviving patients were asymptomatic from a cardiovascular point of view. No patient received cardiologic support during the study period.

Regarding the conduction system, two patients presented alterations; during the treatment period one low risk tumor patient presented a self-limited supraventricular tachycardia. Another patient with high-risk leukemia had a transient long QT interval. This patient had received an accumulated 240 mg/m² of doxorubicin and total body radiation therapy with a mean reduction of the fractional shortening of -23.68% and mean ejection fraction of -17.61%.

Risk group (Patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction): mean of age below mean cohort age: 5.44 ± 4.61 years (median 4.06), with 66.7% (4/8) lower than 5 years. Two patients had myeloid acute leukemia and 66.7% were high risks tumors. Median percentage reduction in fractional shortening of -23.68% (-33.4 to -14.6) and a mean ejection fraction was -17.6% (-21.35 to -13.57) from the time of diagnosis to the end of follow-up. Median cumula-

Table 1
Demographic characteristics of the cohort.

	Total (%) n=34	Patients with EF < 55% ± reduction EF ≥ 10% n=6
Sex		
Female	20 (58.8)	3 (50)
Male	14 (41.2)	3 (50)
Age at diagnosis, years		
< 5	15 (44.1)	4 (66.7)
> 5	19 (55.9)	2 (33.3)
Down's syndrome	1 (2.9)	0
Diagnosis		
Acute lymphoblastic leukemia (ALL)	31 (91.2)	4 (66.7)
Acute myeloblastic leukemia (AML)	3 (8.8)	2 (33.3)
Risk group stratification		
Low and intermediate risk	23 (67.6)	2 (33.3)
High risk and very high risk	11 (32.2)	4 (66.7)
Cumulative dose anthracyclines, mg/m²		
≤ 250	24 (70.6)	2 (33.3)
> 250	10 (29.4)	4 (66.7)
Total body radiation		
Yes	10 (29.4)	4 (66.7)
No	24 (70.6)	2 (33.3)
Cumulative radiotherapy dose, Gy (n=10)		
< 15	8 (80)	3 (75)
15-30	2 (20)	1 (25)
> 30	0	
Hematopoietic stem cell transplantation		
Yes	11 (32.4)	4 (66.7)
No	23 (67.6)	2 (33.3)

tive doses of anthracyclines were 300 mg/m² and 66.7% had received total body irradiation and hematopoietic stem cell transplantation.

Factors associated with the decrease in cardiac function

At the end of treatment evaluation only patients who had received radiotherapy present a higher reduction in ejection fraction and fractional shortening (Table 4). No other treatment risk factors were associated in this period.

At 10-years after end of treatment evaluation patients with myeloid and high-risk grade leukemia presented greater risk of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction (odds ratio [OR]:13.5; 95% confidence intervals [CI]:2.02-18.2 and 6; 95% CI:1.18-14.8, respectively; Table 3). They also had a significantly higher decrease in fractional shortening and ejection fraction 10 years after the end of treatment ($P < 0.05$) (Table 3). Also receiving total body irradiation and hematopoietic stem cell transplantation was associated with a FS<30% and LVEF (M-mode) <55% at 10-year end of treatment (OR:7.33;CI:1.47-16.5 and 6;95% CI:1.18-14.8, respectively). Epidemiological characteristics of sex and age did not influence the evolution of cardiac function in this cohort (Tables 3 and 4).

Table 2

Evaluation of cardiac systolic and diastolic function at the end of follow-up. EF: ejection fraction, E-wave: representing passive filling of the left ventricle, E/A ratio represents the ratio of peak velocity flow in early diastole to peak velocity flow in late diastole for detection of left ventricular diastolic dysfunction, E' wave: mitral annular early diastolic velocity, E/E' ratio between early mitral inflow velocity and mitral annular early diastolic velocity to estimate left ventricular filling pressure. IVRT, isovolumic relaxation time.

	Mean (SD) *Median (range)
Systolic function	
M-mode (2D) EF	60,79 ± 4,09
Biplane Simpson EF	56,40 ± 4,8
Diastolic function	
E-wave velocity (m/s)	0,91±0,3
E/A	1,62 (1-2,47)*
TD (ms)	170 ± 34,59
E-wave velocity (m/s)	0,191 ± 0,037
E/E'	4,7 (2,91-12,01)*
TRIV (ms)	61,5 (44-87)*

Table 3

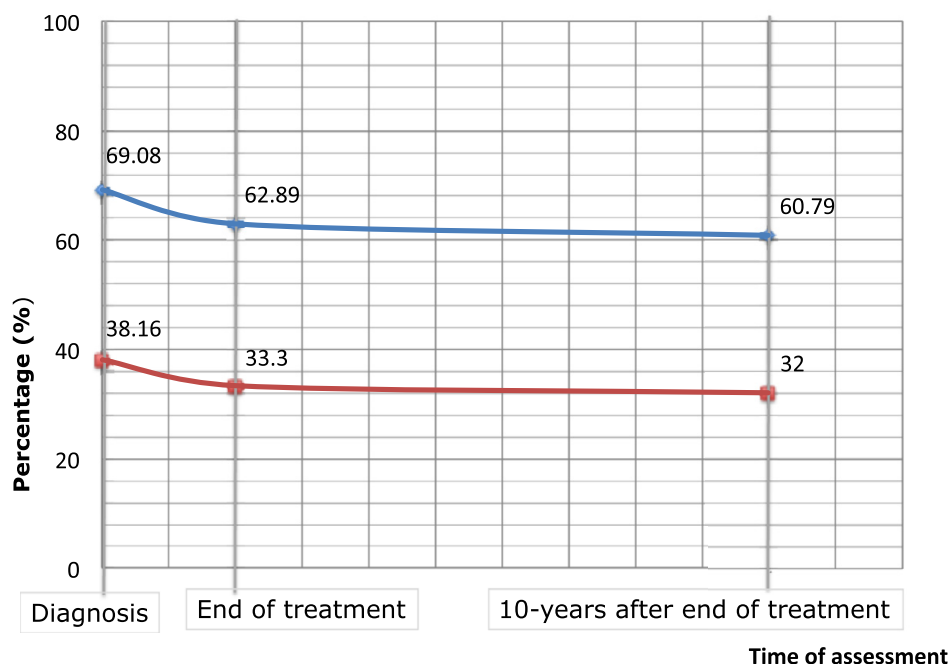
Univariate analysis of chemotherapy and epidemiological predictors of systolic cardiac dysfunction (EF < 55% and FS < 30%). OR, odds ratio; CI, confidence interval, X², Chi squared test.

	Fractional shortening < 30% after 10 years end of treatment (n=6)				Ejection fraction < 55% after 10 years end of treatment (n=6)			
	Univariate analysis				Univariate analysis			
	OR	CI 95%	p	X ² test	OR	CI 95%	p	X ² test
Female sex	1.23	0.11-1.81	> 0.05	0.23	1.5	0.23-2.58	> 0.05	0.395
< 5 years at diagnosis	3.09	0.91-9.8	> 0.05	1.5	3.09	0.91-9.8	> 0.05	6.1
Acute myeloblastic leukemia	13.5	2.02-18.2	< 0.05	5.44	13.5	2.02-18.2	> 0.05	1.39
High risk leukemia	6	1.18-14.8	< 0.05	3.82	3.9	1.02-11.2	< 0.05	3.5
Total cumulative anthracycline dose ≥ 250mg/m ²	3	0.89-8.4	> 0.05	2.84	3.5	0.98-10.2	> 0.05	4.3
Concomitant total body radiation	7.33	1.47-16.5	< 0.05	4.87	7.33	1.47-16.5	< 0.05	5.2
Concomitant hematopoietic stem cell transplantation	6	1.18-14.8	< 0.05	3.92	6	1.18-14.8	< 0.05	4.3

Linear regression showed a linear dose-response relationship between cumulative anthracycline dose and systolic dysfunction, with a decrease in LVEF and FS at increasing cumulative anthracycline doses (Fig 2). But patients treated with high cumulative doses (≥250 mg/m²) of anthracyclines did not present more cardiac dysfunction.

Mortality

Out of those excluded because of death during follow-up, higher mortality was found in patients with acute myeloblastic leukemia (3 of 6) versus lymphoblastic leukemia (10 of 41), 94



FRACTIONAL SHORTENING	Diagnosis	End of treatment	10-years after end of treatment
Mean	38.16 ± 3.6	33.33 ± 2.32	32.34 ± 3.54
Median	38.4 (45-32)	33.5 (41-29.2)	32.5 (40-24.6)
FS < 30% (n)	0	2	6
Reduction FS (%)			
Mean		-10.28 ± 8.2	-3.75 ± 11.2
Median		-10.68 (-27.3-6.7)	-6.45 (-29.4 -24.8)
			-13.78 ± 12.1 (-15 (35.5-9.1))

EJECTION FRACTION	Diagnosis	End of treatment	10-years after end of treatment
Mean	69.08 ± 2.27	62.89 ± 4.36	60.79 ± 4.09
Median	69.9 (74-63)	61.5 (75-56.8)	59.6 (71-54.4)
EF < 55% ± EF reduction ≥ 10%	0	1	6
Reduction EF (%)			
Mean		-8.96 ± 6.2	-2.98 ± 8.3
Median		-10.92 (-18.2-7.1)	-4.25 (-19.3-13.3)
			-11.1 ± 6.4 (-11.5 (-21.3-2.9))

Fig. 1. Evolution of fractional shortening and ejection fraction (by M-mode) during follow-up (since diagnosis until ten-years after end of treatment) in patients with acute childhood leukemia.

and patients with high-risk leukemia (5 of 7) who received radiation therapy or transplantation during treatment. Of all the deceased, only one patient died due to cardiac causes during the treatment period (malignant ventricular arrhythmia). The most frequent cause of death was secondary to fungal or bacterial infection.

Discussion

Echocardiography is the cornerstone in cardiac imaging evaluation of patients who receive chemotherapy because of its widespread availability, lack of radiation, and easy repeatability.¹² As the present study shows, echocardiographic follow-up of left ventricular function is impor- 95

Table 4

Association between decrease of fractional shortening and ejection fraction and the characteristics of the patient, the tumor and the treatment received. ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; LR, low risk; IR, intermediate risk; HR, high risk; VHR, very high risk. * Describe the median values and confidence interval in not normally divided variables.

	Ejection fraction reduction (%) (mean, SD)			Fractional shortening reduction (%) (mean, SD)		
	Diagnosis - End of treatment	End of treatment - 10 years after	Diagnosis - 10 years after end of treatment	Diagnosis - End of treatment	End of treatment - 10 years after	Diagnosis - 10 years after end of treatment
Sex						
Female	-9.97 ± 4.88	-2.33 ± 4.25	-12.16 ± 6.05	-11.3 ± 3.3	-6.1 ± 5.3	-17.1 ± 10.8
Male	-10.82 (-15.73- 3.14) *	-3.9 ± 7.83	-11.65 ± 7.25	-8.4 ± 5.7	-2.3 ± 4.12	-14.8 ± 11.7
	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Age at diagnosis (years)						
< 5	-12.43 (-18.19- -2.7) *	-4.49 ± 3.92	-15.66 ± 4.61	-10.79 ± 10.13	- 6.61 ± 5.07	-18.03 ± 7.52
> 5	-6.83 ± 6.91	-1.78 ± 4.65	-9.03 ± 6.30	-9.89 ± 6.69	- 1.41 ± 0.45	- 12.58 ± 6.32
	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Diagnosis						
Acute lymphoblastic leukemia	-10.92 (-15.75 - 4.3)*	-2.98 (-6.83-1.8)*	-13.84 (-19.2-2.9)*	-10.52 (-20-6.71)*	-5.32 (12.3-2.4) *	-15 (-27.27 - 9.1)*
Acute myeloblastic leukemia	-5.53 (-18.2 - 7.14)*	-12.36 (-9.36-3.98) *	-17.46 (-21.35 - 13.57)*	-14.9 (-27.36 - -2.44)*	-12.02 (-16- 1.32)*	-24.02 (-33.41 - -14.63)*
	NS	NS	NS	NS	NS	p < 0.05
Risk group stratification						
LR/IR	-8.5 ± 5.75	-1.40 ± 6.05	-10.12 ± 6.77	-9.69 ± 6.70	-0.93 ± 5.79	-12.06 ± 10.24
HR/VHR	-9.82 ± 7.27	- 6.28 ± 5.54	-15.79 ± 3.68	-11.46 ± 8.96	-10 ± 7.3	-21.3 ± 8.7
	NS	NS	p < 0.05	p < 0.05	NS	p < 0.05
Cumulative anthracycline dose (mg/m²)						
≤ 250	-9.93 (-15.75- 4.3)*	-2.23 ± 8.3	-11.01 ± 6.31	-7.23 ± 5.54	-2.25 ± 7	-9.53 ± 5.72
> 250	-12.06 (-18.2-7.14)*	-4.78 ± 8.55	-14.21 ± 6.62	-9.40 ± 5.98	-3.21 ± 6.42	-12.45 ± 6.15
	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Total body radiation						
Yes	-12.19 (-18.19-7.14)*	-6.27 ± 5.86	-16.86 ± 3.10	-11.63 ± 10.33	-21.95 ± 8.96	-9.28 ± 7.77
No	-9.21 (-15.75-4.21)*	-1.61 ± 6.44	-9.91 ± 6.44	-9.78 ± 6.44	-11.76 ± 9.88	-1.64 ± 6
	p < 0.05	NS	p < 0.05	NS	NS	p < 0.05
Hematopoietic stem cell transplantation						
Yes	-12.14 (-17.99-7.32)*	-6.55 ± 5.64	-16.13 ± 3.81	-11.86 ± 10.55	-21.95 ± 8.96	-9.28 ± 7.77
No	-9.28 (15.98-4.72)*	-1.27 ± 8.95	-9.96 ± 6.58	-9.61 ± 6.54	-11.76 ± 9.88	-1.64 ± 6
	NS	NS	p < 0.05	NS	NS	p < 0.05

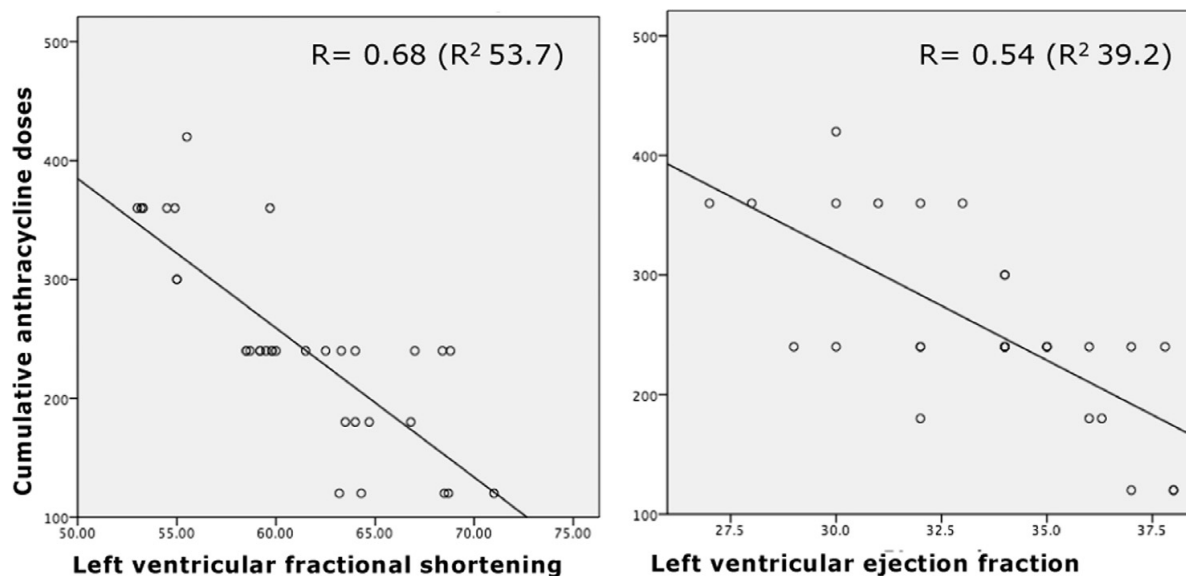


Fig. 2. Simple linear regression model shows relationship between total cumulative anthracycline doses and left ventricular fraction ejection and fractional shortening at ten years after the end of treatment. R: correlation coefficient; R²: coefficient of determination.

tant in childhood cancer survivors for the identification of myocardial damage. According to our results, two-dimensional echocardiographic surveillance allows us to identify asymptomatic systolic dysfunction in more than 10-year survivors (median follow-up time of 10 ± 1.19 years). However, deterioration of cardiac function was not apparent for several years after having received therapy for cancer. As we noticed, from the diagnosis to the end of treatment, there were important decreases in ejection fraction and FS, but without important clinical relevance because only one patient had cardiac systolic dysfunction (defined by reduced LVEF of less than 55% or FS <30%). However, 10 years after the end of treatment follow-up, the overall prevalence increased up to 17.6%; this seems to be lower than the prevalence demonstrated by other authors in studies with larger sample sizes.^{7,13–16} Even though this prevalence is not very high, it is not trivial because it represents a very young population with an increased risk of developing cardiac and cardiovascular comorbidities at a younger age.

The initial reduction in LVEF and FS could indicate early-onset cardiomyocyte damage developed due to myocardial fibre changes. Myocyte necrosis or apoptosis produces alterations in myocardial fibre contractility, which could cause this decline in LVEF that is not initially clinically relevant. However, the cellular damage that occurs is persistent, and it would progress over time, resulting in a slow decrease in ejection fraction years after having received chemotherapy.^{13,14} Even though reduced systolic function after cancer therapy and impaired LVEF before chemotherapy treatment have been defined as reliable predictors for the onset of heart failure,^{17–18} our results need to be confirmed in a large cohort with complete follow-up of more than 30 years to determine the risk of developing symptomatic heart failure because this population is estimated to be at greater risk of developing cardiac disease.¹⁸ Cardiac dysfunction observed in our study was not accompanied by clinical symptoms of heart failure in any of the patients, which indicates subclinical cardiotoxicity, which is the most prevalent in survivors of childhood cancer according to the largest cohort studies, such as the Childhood Cancer Survivor Study^{7,10,19}; nevertheless, these patients can develop heart failure in the future if no treatment is established and cardiac function continues worsening.^{18,19}

Determinants of subclinical cardiac dysfunction in long-term survivors were high-risk acute leukaemia and myeloid acute leukaemia. In our cohort, patients who were diagnosed with high-risk leukaemia had a six-times higher risk of developing systolic cardiac dysfunction than those who were not. To our knowledge, this is one of the few studies that have shown a correlation between tumour staging and the deterioration of cardiac systolic function. Therefore, most high-risk patients with acute leukaemia require more intensive therapies in order to eradicate the disease, including higher doses of anthracyclines and therapies that are usually adjuvant. The treatment-related risk factors of systolic dysfunction were total-body radiotherapy and haematopoietic stem cell transplantation; thus, patients who received these therapies had a greater risk of developing LVEF and FS reduction than those who did not, which is in agreement with the results of other larger cohort studies.^{20–24}

The current study also showed a linear relationship between anthracycline doses and deterioration in cardiac systolic function. Our data demonstrated decreases in ejection fraction and FS with increases in total cumulative anthracycline doses, accordingly with the results of other published studies that demonstrated that higher cumulative anthracycline doses are associated with a greater risk of late cardiac compromise.^{7,25–29} Nevertheless, we could not demonstrate that patients who were treated with high cumulative anthracycline doses (greater than 250 mg/m²) had a higher risk of developing asymptomatic systolic dysfunction. This finding could be due to myocardial damage being initiated in some patients even at low cumulative doses, indicating that there is no safe anthracycline dose at which no myocardial damage occurs. This has also been described by other authors like Leger and Vandecruys^{23,24} who supported the existence of subclinical myocardial damage at low doses of anthracyclines. In the same way, our data did not reveal evidence that the female sex or a younger age at diagnosis (younger than 5 years old) conferred a higher risk of cardiac dysfunction, as was shown in other studies.^{2,5,20,30}

This lack of correlation among the studied factors may be due to the small cohort size. Despite including all the patients of a reference centre, the small cohort causes a loss of statistical power in the study, which is the main limitation. Secondly, the absence of a nonexposed control

group reduces the ability of the study to evaluate treatment effects on cardiac function. Thirdly, advances in chemotherapy treatments have modified radiotherapy indications in recent years, which is more restricted in current protocols. However, there are large cohorts of survivors who received it previously, and today, they remain a population for whom such findings are relevant. Conversely, since most deceased patients had high tumour risk, the morbidity bias of the cohort must be considered in such a way that, according to the data obtained, the patients could have presented greater alterations in cardiac function and probably could have received more intensive treatments with higher doses of chemotherapy. For echocardiographic evaluation, the main limitation results from the retrospective collection of the values, such that only the parameters that were registered for all patients could be evaluated without considering other possible echocardiographic parameters, such as the dimensions of the ventricular walls, ventricular mass, and diastolic dysfunction.

Finally, it is important to notice that changes in FS and ejection fraction are sometimes irreversible and confer late cardiac effects. Therefore, if we had examined our cohort with more sensitive and sophisticated techniques to evaluate left ventricular function, we could have found greater deterioration of cardiac parameters. For this reason, there is an increasing interest in the study of diagnostic strategies whose alterations may precede the changes obtained by classical two-dimensional echocardiography, such as the use of speckle tracking and three-dimensional echocardiography.^{31,32} However, until its complete globalisation, two-dimensional echocardiography continues to be the first strategy for the diagnosis and follow-up of patients with heart disease,³³ given its ease of accessibility, low cost³⁴, and reproducibility. It also offers very good spatial resolution for the paediatric population, due to the favourable acoustic window and few interferences.

Conclusions

Recognising its limitations, the present study shows a small, but relevant prevalence of subclinical cardiac dysfunction in adolescents and young adult survivors of acute leukaemia during 10 years after treatment follow-up. Therefore, continued monitoring of cardiac function in all childhood leukaemia survivors is necessary to identify those who could benefit from early cardioprotective treatment to avoid the progression of cardiac dysfunction.³⁵ The most important independent risk factors for developing subclinical cardiac dysfunction are the high-risk grade of leukaemia, as well as radiotherapy treatment and the necessity of haematopoietic stem cell transplantation. However, we found no evidence of a higher risk of subclinical cardiac dysfunction for anthracycline cumulative doses, the female sex, and younger age at diagnosis.

Authors' contributions

EA and AA contributed to conception and design of the study; AC and MAC participate in acquisition of data and also in the analysis and interpretation of data with EC and AA; EC, LJ and PS have been involved in drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content; PS and AA have given final approval of the version to be published. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgments

I gratefully acknowledge the doctors who provided my scientific guidance and have also participated in the elaboration of the present manuscript. I also acknowledge the person that provided me with the information for the data collection, which without the present study could not have been completed.

References

- Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:1927–1995.
- Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: The childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1368–1379.
- Reulen RC, Winter DL, Frobisher C, et al. Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. *JAMA*. 2010;304:172–179.
- Robison LL, Hudson MM. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities. *Nat Rev Cancer*. 2014;14:61–70.
- Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, van Dalen EC, Voûte PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol*. 2002;13:819–829.
- Shankar SM, Marina N, Hudson MM, et al. Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. *Pediatrics*. 2008;121:387–396.
- van der Pal HJ, van Dalen EC, Hauptmann M, et al. Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study. *Arch Intern Med*. 2010;170:1247–1255.
- Adams MJ, Lipshultz SE. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44:600–606.
- Trachtenberg BH, Landy DC, Franco VI, et al. Lipshultz. Anthracycline-associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Pediatr Cardiol*. 2011;32:342–353.
- Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ*. 2009;339:b4606.
- Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (ACC/AHA/ASE committee to update the 1997 guidelines for the clinical application of echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16:1091–1110.
- Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers (Children's Oncology Group website). Available at: www.survivorshipguidelines.org; 2014 Accessed 26/06/2016. Available from: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/10/06/10/05/pediatric-cardio-oncology#sthash.dqgn8WnD.dpuf>.
- Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23:2629–2636.
- Sorensen K, Levitt GA, Bull C, Dorup I, Sullivan ID. Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: a prospective longitudinal study. *Cancer*. 2003;97:1991–1998.
- SE1 Lipshultz, SD Colan, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med*. 1991;324(12):808–815.
- Ramjaun A, AlDuhaiby E, Ahmed S, et al. Echocardiographic detection of cardiac dysfunction in childhood cancer survivors: how long is screening required? *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:2197–2203.
- Toro-Salazar OH, Gillan E, O'Loughlin MT, et al. Occult cardiotoxicity in childhood cancer survivors exposed to anthracycline therapy. *Circulation: Cardiovasc Imaging*. 2013;6:873–880.
- Bagnes C, Panchuk PN, Recondo G. Antineoplastic chemotherapy induced QTc prolongation. *Curr Drug Saf*. 2010;5:93–96.
- Nakamae H, Tsumura K, Akahori M, et al. QT dispersion correlates with systolic rather than diastolic parameters in patients receiving anthracycline treatment. *Intern Med*. 2004;43:379–387.
- van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, et al. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1429–1437.
- Chow EJ, Chen Y, Kremer LC, et al. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2015;33:394–402.
- Haddy N, Diallo S, El-Fayech C, et al. Cardiac diseases following childhood cancer treatment: cohort study. *Circulation*. 2016;133(1):31–38.
- Vandercruys E, Mondelaers V, De Wolf D, Benoit Y, Suys B. Late cardiotoxicity after low dose of anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Cancer Surviv*. 2012;6:95–101.
- Leger K, Slone T, Lemler M, et al. Subclinical cardiotoxicity in childhood cancer survivors exposed to very low dose anthracycline therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:123–127.
- Baker KS, MD MS, Armenian S, Bhatia S. Long term consequences of hematopoietic stem-cell transplantation: current state of the science. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:S90–S96.
- Armenian SH, Sun CL, Vase T, et al. Cardiovascular risk factors in hematopoietic cell transplantation survivors: role in development of subsequent cardiovascular disease. *Blood*. 2012;120:4505–4512.
- Mulrooney DA, Armstrong GT, Huang S, et al. Cardiac outcomes in adult survivors of childhood cancer exposed to cardiotoxic therapy: a cross-sectional study. *Ann Intern Med*. 2016;164:93–101.
- Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, et al. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:1308–1315.
- Landy DC, Miller TL, Lipsitz SR, et al. Cranial irradiation as an additional risk factor for anthracycline cardiotoxicity in childhood cancer survivors: an analysis from the cardiac risk factors in childhood cancer survivors study. *Pediatr Cardiol*. 2013;34:826–834.
- Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med*. 1995;332:1738–1743.

31. AF Yu, J Raikhelkar, Zabor EC, et al. Two dimensional speckle tracking echocardiography detects subclinical left ventricular systolic dysfunction among adult survivors of childhood adolescent and young adult cancer. *Biomed research international*. 2016;2016.
32. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert Consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy; a report from the American society of echocardiography and European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:911–939.
33. Carver JR, Szalda D, Kya B. Asymptomatic cardiac toxicity in long-term cancer survivors: defining the population and recommendations for surveillance. *Semin Oncol*. 2013;40(2):229–238.
34. Yeh JM, Nohria A, Diller L. Routine echocardiography screening for asymptomatic left ventricular dysfunction in childhood cancer survivors: a model-based estimation of the clinical and economic effects. *Ann Intern Med*. 2014;160:661–671.
35. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2015;16:e123–e136.

ARTÍCULO 2

TÍTULO:

“Use of speckle tracking in the evaluation of late subclinical myocardial damage in survivors of childhood acute leukaemia”

AUTORES:

Elena Guadalupe Corella Aznar, Ariadna Ayerza Casas, Lorenzo Jiménez Montañés, María Ángeles Carlota Calvo Escribano, José Ignacio Labarta Aizpún, Pilar Samper Villagrasa.

CITA BIBLIOGRÁFICA:

Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Jimenez Montañés L, Calvo Escribano C, Labarta Aizpún JI, Samper Villagrasa P. Use of speckle tracking in the evaluation of late subclinical myocardial damage in survivors of childhood acute leukemia. Int J Cardiovasc Imaging 2018; 34(9): 1373-81.



Use of speckle tracking in the evaluation of late subclinical myocardial damage in survivors of childhood acute leukaemia

Elena Guadalupe Corella Aznar¹ · Ariadna Ayerza Casas¹ · Lorenzo Jiménez Montañés¹ · Maria Ángeles Carlota Calvo Escribano¹ · José Ignacio Labarta Aizpún¹ · Pilar Samper Villagrasa²

Received: 6 January 2018 / Accepted: 28 March 2018
© Springer Science+Business Media B.V., part of Springer Nature 2018

Abstract

Heart disease is the leading cause of non-cancer death in childhood cancer survivors. to determine the prevalence of subclinical cardiac dysfunction using speckle tracking and compare its results with those obtained by classical methods of assessing left ventricular function and its relationship with different factors to identify the population at higher risk. Echocardiographic assessment of left ventricular function included ejection fraction, tissue Doppler, longitudinal/circumferential strains and biochemical parameters (troponin-T and Pro-BNP) in a cohort of 57 survivors of childhood acute leukaemia with at least 10 years since diagnosis. Ventricular dysfunction was found in 5.2% of patients in M-mode (ejection fraction—EF < 53% with a reduction in the EF \geq 10%) and in 7% of patients with Simpson's method, compared with 21.05 and 8.8% with suboptimal global longitudinal strain (GLS) and global circumferential strain, respectively. The GLS alteration was significantly correlated with lower values of left ventricular systolic function and was associated with high tumour risk (odds ratio [OR] 13.8), cumulative doses of anthracyclines \geq 250 mg/m² (OR 7.6) and radiotherapy (OR 7.19). Biomarkers were not useful for the diagnosis of subclinical cardiomyopathy. Good reproducibility was obtained, with an intraobserver correlation of 93.6% and an interobserver correlation of 89.2% in the GLS. The alteration of the GLS was more prevalent than the alteration in the EF and was associated with the treatment received and high tumour risk. strain imaging seems to be a powerful tool to identify an increased number of survivor with an early myocardial injury.

Keywords Bidimensional speckle tracking · Strain · Ejection fraction · Tissue Doppler · Asymptomatic cardiomyopathy · Childhood acute leukemia survivors

Introduction

Due to recent advances in the diagnosis and treatment of childhood cancer, survival has risen significantly in the last 30 years [1], which has led to increase in their long-term morbidity and mortality [2, 3]. The leading cause of them are cardiovascular complications with and increased risk of metabolic syndrome and cardiac failure. The most prevalent cardiac manifestation is subclinical myocardial dysfunction, which may be present in up to 65% of the survivors [4–6]. Therefore, early detection during chemotherapy by monitoring cardiac function and administration of appropriate therapy has become a major clinical issue.

Childhood acute leukemia survivors have been exposed to potential cardiotoxic chemotherapy, such as anthracyclines. So they require a complete and adequate evaluation of left ventricular function. Classically, the best diagnostic method has been the ejection fraction (EF) [7]; however, its

✉ Elena Guadalupe Corella Aznar
elena_corella88@hotmail.com

Ariadna Ayerza Casas
aayezac@hotmail.com

Lorenzo Jiménez Montañés
ljimenezmo@salud.aragon.es

Maria Ángeles Carlota Calvo Escribano
ccalvoes@salud.aragon.es

José Ignacio Labarta Aizpún
jilabarta@salud.aragon.es

Pilar Samper Villagrasa
psamper@unizar.es

¹ Miguel Servet Hospital, Zaragoza, Spain

² Lozano Blesa Hospital, Zaragoza, Spain

sensitivity in the detection of small changes in ventricular volume is low, making it a less useful measure for the detection of early myocardial injury [8]. Therefore, there is growing interest in strategies that are sensitive enough to detect early changes in contractile function. In this way, speckle tracking offers new ways to quantify global and regional left ventricular function, detecting changes in the capacity of longitudinal shortening, circumferential rotation, and simultaneous radial thickening of the left ventricle. This technique identifies the degree of deformation of the myocardial fibre (strain, %), with respect to its basal shape in each segment, throughout the cardiac cycle [6, 9]. Thus, speckle tracking is currently considered to be a very precise tool that is easy to use and has less intra- and interobserver variability than the classical parameters used to date [9].

The present study aims to evaluate the incidence of subclinical cardiac dysfunction in a cohort of survivors of childhood acute leukaemia using two-dimensional speckle tracking and to compare its results with those obtained by the classical assessment methods of left ventricular function (two-dimensional echocardiography and tissue Doppler echocardiography) to identify risk factors associated with the development of subclinical cardiac dysfunction in these patients.

Methods

Study population

Cross-sectional study of all childhood acute leukaemia survivors, adults with at least 10 years of survival who were treated and followed up at a tertiary care hospital. All patients received treatment with anthracyclines, and some of them had concomitant treatment with total body radiation and/or stem cell transplantation. The doses of idarubicin used in the treatment of acute myeloid leukaemia (AML) were multiplied by a correction factor of 5 [10], due to their greater cardiotoxic potential, to be comparable to the total doses of doxorubicin used in acute lymphoblastic leukaemia (ALLs). All patients signed a written informed consent form to be part of the study, which was approved by the Ethics Committee. The diagnostic data (age, type of cancer, cumulative doses of chemotherapeutic agents, and adjuvant therapies) and follow-up data (evolutionary echocardiographic, electrocardiographic, anthropometric, and analytical parameters) were retrospectively collected from their clinical histories after the study was completed to avoid diagnostic bias.

Inclusion criteria were: (1) survival greater than 10 years from the diagnosis of the primary tumour; (2) completion of follow-up; (3) to understand and sign the informed consent; (4) acceptance of entry into the study; (5) completion

of required laboratory tests; (6) images of adequate quality in the echocardiography study; (7) availability of medical history (Fig. 1).

Two-dimensional echocardiography

A Siemens ACUSON SC2000 ultrasound system was used for the cardiologic evaluation. All measurements were made by the same researcher to decrease the interobserver variability.

Two-dimensional ultrasound, colour Doppler, and tissue Doppler measurements were performed according to the recommendations of the *American Society of Echocardiography* and the *European Association of Cardiovascular Imaging* [7], considering the lower limits of normality in the evaluation of systolic function to be $EF < 52\%$ in men and $EF < 54\%$ in women. The EF was calculated using the M-mode and the biplane Simpson's method. Cardiac dysfunction related to cancer treatment was defined as a reduction in the EF $\geq 10\%$, with $EF < 53\%$ [6]. Evaluations of diastolic function were conducted according to the European guidelines [11]. All measurements were performed under electrocardiographic monitoring of the cardiac cycle.

Evaluation of speckle tracking by two-dimensional echocardiography

The images were acquired using the same echocardiography equipment, employing Velocity Vector Imaging 3.0 software, for the calculation of the global and segmental strains, both longitudinal and circumferential. Two acquisitions were

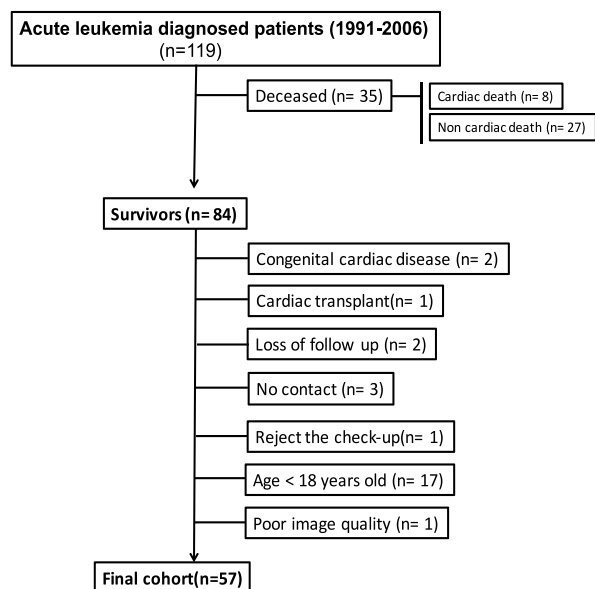


Fig. 1 Cohort selection diagrams

made in the apical plane (2 chambers and 4 chambers) and three in the parasternal short axis (basal, papillary muscles, and apical) [12, 13]. The cardiac cycle was selected on the echocardiogram at end-diastole, coinciding with the onset of the QRS complex. Three cardiac cycles were acquired in each of the planes with a good adjustment in the quality of the image to be stored and with a temporal resolution ≥ 60 frames/s. In case of an inadequate trace, the affected segment was eliminated from the analysis, with a maximum of 2 segments being eliminated, to be considered a valid and adequate study. The study was performed based on 17 segments in the longitudinal strain and 6 in the circumferential strain (Fig. 2). The strain rate was shown in absolute values to avoid confusion, considering a lower value as an indicator of worse myocardial deformation. Normal values varied from one study to another [14–17]. Those used in our study were published for the largest European cohort of healthy adults studied, with lower limits of normality of 16.9% in men and 18.5% in women for the global longitudinal strain (GLS) and 15.4% for the global circumferential strain (GCS) [18].

To verify the intraobserver variability, three measurements were taken, with the mean of these obtained as the final value. The interobserver variability was evaluated by

comparing the original GLS and GCS values with those performed by a second blinded researcher in 17 of the studies. To complete the investigation, blood samples were requested in all patients (with exception of three patients) to measure biochemical markers of myocardial function and overload (Troponin-T and Pro-BNP) and cardiovascular risk factors (glucose, total cholesterol, HDL-c, LDL-c and triglycerides). A complete physical evaluation was made in all survivors.

Statistical analysis

The Kolmogorov–Smirnov test was performed to establish the normal distribution of the variables. Non-parametric tests (Mann–Whitney *U*) were used to compare changes in echocardiographic values based on exposure to high doses of anthracyclines (≥ 250 mg/m²). Patients were stratified according to their GLS and GCS. Odds ratios and Pearson’s correlations were used to determine the probability of their alteration according to different risk factors. The degrees of dependence between the strain and the tissue Doppler or two-dimensional echocardiography values were evaluated by simple linear regression. The multiple linear regression model included sex, age at diagnosis, treatment with anthracyclines, radiotherapy, haematopoietic stem cell

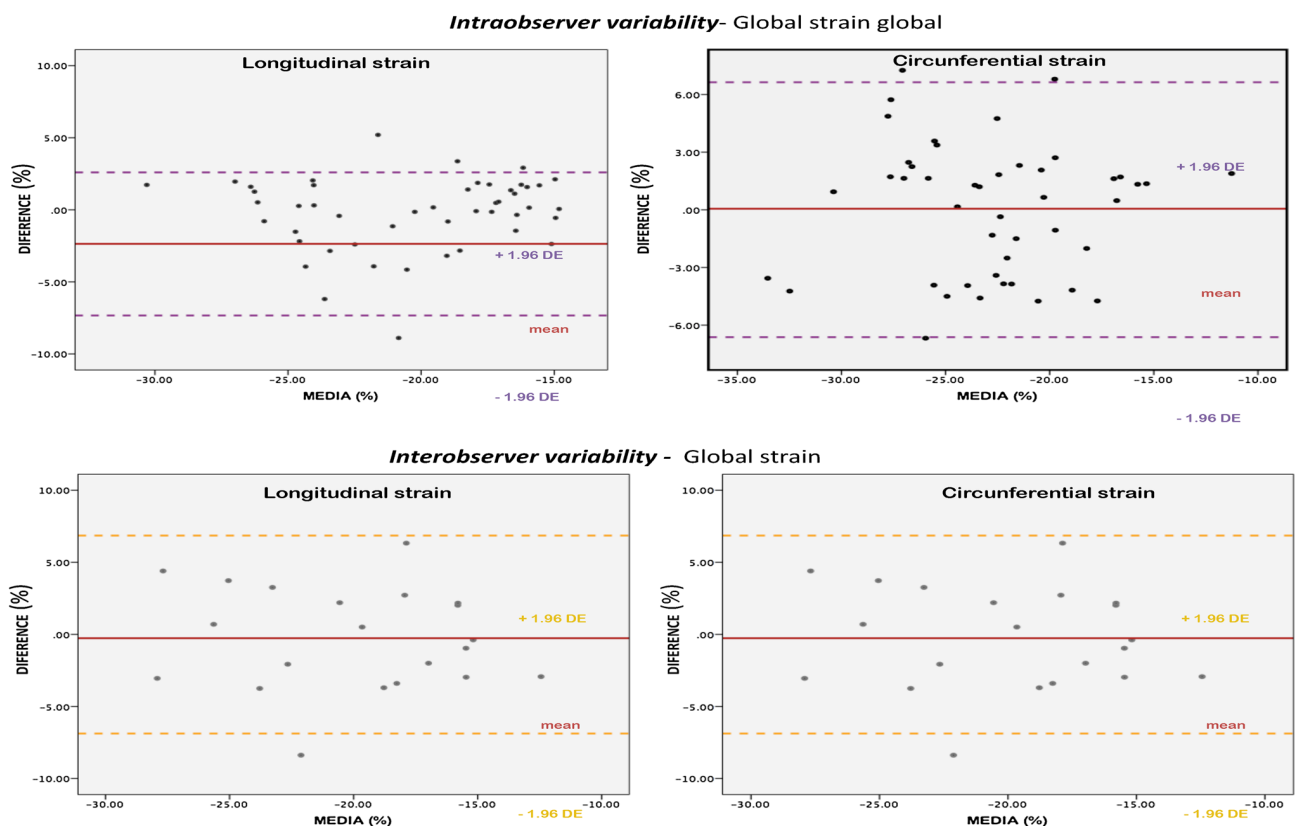


Fig. 2 Representation of intra- and interobserver agreement in GLS and GCS (Bland–Altman plots). CV coefficient of variation, GLS global longitudinal strain, GCS global circumferential strain

transplantation and cardiovascular risk factors as covariables and GLS as the dependent variable. The reproducibility of the results was evaluated by the intraclass correlation coefficient for each of the intra- and interobserver observations. The statistical analysis was performed with the statistical package SPSS version 21.0. A *p* value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

From the cohort of 84 patients, 57 asymptomatic survivors of childhood leukaemia (91.2% ALL and 8.8% AML) met the inclusion criteria, aged 18–35 years (22.6 ± 3.7 years), with a mean time since diagnosis of the primary cancer of 16.9 years. The demographic characteristics are shown in Table 1. No survivor had symptoms of heart failure during follow-up.

Left ventricular function

In the evaluation of systolic function, 5.2% of the patients presented a reduction of EF $\geq 10\%$, with EF $\leq 53\%$ since diagnosis (M-mode), 7% had EF values below normal (biplane Simpson's method), and 10.5% had Tei index > 0.5 . LVEF reduction since diagnosis until the evaluation was significant (from $69.26 \pm 5.9\%$ to $58.8 \pm 6.8\%$; $p = 0.00$). However, the prevalence rates of GLS alteration were 21.05 and 8.8% in the GCS. Only 4 patients with altered GLS had a reduced EF.

In the segmental evaluation of patients with altered strains, the septal segments ($|15.7 \pm 2.4|$ septal vs. $|16.02 \pm 2.8|$ lateral, $p > 0.05$) and basal segments ($|14.7 \pm 1.9|$ basal, $|15.3 \pm 2.06|$ medial, $|16.1 \pm 2.97|$ apical, $p > 0.05$) had lower strain values, without significant differences among the other segments.

Strain comparison with two-dimensional and tissue Doppler echocardiography

The decrease in myocardial longitudinal deformation was correlated with lower values of left ventricular systolic function: biplane Simpson EF ($r = 0.82$; $R^2 = 0.68$), M-mode EF ($r = 0.54$; $R^2 = 0.34$) and fractional shortening (FS) ($r = 0.58$; $R^2 = 0.41$), excursion of the mitral annulus ($r = 0.46$; $R^2 = 0.3$), S-wave velocity ($r = 0.62$; $R^2 = 0.53$), and increase in the Tei index ($r = -0.71$; $R^2 = 0.6$). The decrease in the GCS was not correlated with either mitral annular plane systolic excursion (MAPSE) or S-wave velocity but was correlated with lower E-wave velocity ($r = 0.51$), higher Tei index ($r = -0.62$), and isovolumetric relaxation time ($r = -0.46$) and with decreased EF and FS ($p < 0.05$).

Table 1 Demographic characteristics of the cohort

	Total (%)
Sex	
Female	30 (52.6)
Male	27 (47.4)
Age at diagnosis	
< 1 year-old	2 (3.5)
1–5 year-old	30 (54.1)
> 5 year-old	25 (55.9)
Acute leukemia	
Lymphoblastic	52 (91.2)
Myeloblastic	5 (8.8)
Tumoral risk	
Low risk	40 (70.2)
High risk	17 (29.8)
Cumulative anthracycline doses (mg/m ²)	
≤ 250	39 (68.4)
≥ 250	18 (3.6)
Radiotherapy	
Yes	14 (24.6)
No	43 (75.4)
Hematopoietic stem cell transplantation	
Yes	10 (17.5)
No	47 (82.5)
Cardiovascular risk factors	
Abdominal obesity (waist circumference)	11 (20.3)
Hypertriglyceridemia	6 (11.1)
Reduced HDL	10 (18.5)
Hypertension	9 (16.7)
Hyperglycemia	1 (1.8)
Current age (years)	22.56 ± 3.76
Time since diagnosis (years)	16.97 ± 4.04

Patients with altered GLS with preserved EF had a lower S-wave and a higher Tei index (Table 2), with values within normal ranges except for 3 patients with Tei indices > 0.55 . Two patients showed signs of early diastolic dysfunction ($E/A < 0.8$, lateral E'-wave < 10 cm/s, and $E/E' \geq 10$); both had an altered longitudinal and circumferential strain with preserved EF.

Risk factors associated with subclinical myocardial dysfunction by two-dimensional strain

Patients with high-risk leukaemia who received radiotherapy or high doses of anthracyclines (≥ 250 mg/m²) had a higher risk of GLS alteration (OR 13.8, 7.6, and 7.19, $p < 0.05$) (Table 3). There was a linear correlation between doses of anthracyclines and the decrease of GLS ($r = 0.68$; $p < 0.05$).

The analysis of the echocardiographic parameters according to the exposure to accumulated doses of

Table 2 Distribution of two-dimensional echocardiographic and tissue Doppler echocardiographic parameters according to the presence of alteration in the overall longitudinal strain with preserved ejection fraction vs. the preserved strain

	Normal global longitudinal strain and EF (n=45)			Altered global longitudinal strain with preserved EF (n=8)			p value
	Mean	SD	Median (range)	Mean	SD	Median (range)	
M-mode EF	63.9	5.08		59.2	2.52		0.012
EF reduction since diagnosis (%)	6.7	5.26		15.1	5.53		0.001
Simpson's method EF	60.9	5.91		57	3.28		0.050
FS	35.1	4.08		31	3.48		0.042
LV mass index (g/m ²)	–	–	78 (45–103)	–	–	63.1 (36–87.8)	0.096
MAPSE	16.5	2.46		13.6	1.84		0.071
TAPSE	21.1	3.90		16.5	3.72		0.093
IVRT	–	–	66 (44–94)	–	–	72 (55–87)	0.124
Tei index	–	–	0.44 (0.38–0.49)	–	–	0.49 (0.36–0.84)	0.048
E wave velocity	92.3	24.03		83.5	14.87		0.356
E/A	–	–	1.6 (1–2.5)	–	–	1.3 (0.72–2.14)	0.209
E/E'	–	–	4.9 (2.9–7.4)	–	–	6.1 (5.06–11.6)	0.802
S' wave velocity	11.9	0.31		9.7	0.43		0.023
Lateral E' wave	19.5	0.80		14.7	0.27		0.356

SD standard deviation, EF ejection fraction, FS fractional shortening, LV left ventricular, MAPSE, mitral annular plane systolic excursion, TAPSE tricuspid annular plane systolic excursion, IVRT isovolumic relaxation time

Table 3 Associated factors with the alteration of left ventricular systolic function evaluated by speckle tracking

	Altered global longitudinal strain (n=12)			Altered global circumferential strain (n=8)		
	Percentage	Odds ratio	Confidence interval 95%	Percentage	Odds ratio	Confidence interval 95%
Female	58.3	1.3	0.37–4.85	50	1.6	0.34–7.43
Age at diagnosis < 5 years-old	58.3	1.1	0.31–4.06	50	0.75	0.17–3.37
High/very high risk leukemia	75	13.8	3.04–53.04	75	10.4	1.82–58.77
Radiotherapy	58.3	7.6	1.86–30.08	50	3.9	0.83–18.32
Hematopoietic stem cell transplantation	41.6	5.7	1.11–25.03	37.5	3.6	0.69–18.55
Cumulative anthracycline dose > 250 mg/m ²	63.6	7.19	1.73–30.01	62.5	7.4	1.49–32.49

anthracyclines is shown in Table 4. The strain and overall longitudinal strain rate were lower in those exposed to high doses than those receiving doses < 250 mg/m² ($|16.43 \pm 1.9|$ vs. $|22.23 \pm 4.14|$, $p < 0.05$ and $|1.09 \pm 0.3|$ vs. $|1.33 \pm 0.41|$, $p < 0.05$). There was a prevalence of higher altered GLS in those receiving high doses of anthracyclines (43.7 vs. 12.9%, $p < 0.05$). No differences were found in strain and GCS rate ($|20.73 \pm 6.38|$ vs. $|23.55 \pm 4|$, $p > 0.05$). The EF by the biplane Simpson's method was significantly smaller in those who received high doses of anthracyclines, but only 25% presented dysfunction by this method. Treatment with radiotherapy was associated with lower velocity of the early diastolic E'-wave in the tissue Doppler, a longer isovolumetric relaxation time, and a

shorter E-wave deceleration time ($p < 0.05$). There was no age difference between patients with abnormal GLS and those who not (23.1 ± 4.5 vs. 22.6 ± 3.6 years, $p > 0.005$).

Relative to cardiovascular risk factors, patients with metabolic syndrome (14.8%) had increased risk of abnormal GLS (RR 3.28; 95% IC 1.24–8.68), specially those who were: obese (RR 3.26; 95% IC 1.21–8.7), had reduced HDL (RR 3.67; 95% IC 1.35–9.65) or hypertriglyceridemia (RR 4.57; 95% IC 1.88–11.1). But only one patient with metabolic syndrome presented reduced LV EF. In multifactorial logistic regression, the risk of presenting altered GLS was increased in patients treated with cumulative anthracyclines doses ≥ 250 mg/m² (ORa 10.6; 95% CI 1.64–100.1; $p = 0.017$).

Table 4 Evaluation of cardiac functional parameters by two-dimensional ultrasound, tissue Doppler, and speckle tracking according to total cumulative doses of anthracyclines

	Anthracyclines > 250 mg/m ² (n = 18)	Anthracyclines ≤ 250 mg/m ² (n = 39)	Statistical significance P
2D echocardiography (M-mode)			
LVED/BSA	49.55 ± 5.11 (40.4–57.3)	52.13 ± 4.98	0.320
LV mass index (g/m ²)	75.19 (36.14–109.9)	78.1 (57–100.9)	0.162
EF	60.84 ± 4 (53.8–74)	65.96 ± 5.34 (54–78)	0.008
FS	32.21 ± 3.6 (25.7–38.1)	36.02 ± 4.24 (28–47)	0.005
EF reduction (%)	–12.4 ± 8.6 (–29.4–6.9)/–15.7	–3.23 ± 13.3 (–24.3–24.9)	0.003
MAPSE	14.9 ± 2.03 (7.8–17)	16.90 ± 2.61 (12–23)	0.051
Biplane Simpson			
EF	49.44 ± 4.3 (43–59)	55.42 ± 6.8 (44–69)	0.016
Diastolic function			
E velocity (m/s)	0.84 ± 0.15 (0.67–1.15)	0.84 ± 0.15 (0.66–2.12)	0.618
E/A	1.57 (0.76–3.2)	1.72 (0.9–2.5)	0.063
TD (ms)	162 ± 34 (92–168)	175 ± 43 (100–291)	0.172
TDI			
E' (m/s)	0.15 ± 0.03 (0.07–0.20)	0.19 ± 0.09 (0.11–0.27)	0.144
E/E'	5.3 (3.5–13.3)	4.9 (2.91–8.25)	0.021
S' (m/s)	0.10 ± 0.03 (0.04–0.15)	0.12 ± 0.03 (0.07–0.23)	0.050
IVRT (ms)	71 (55–94)	66 (44–91)	0.131
Tei index	0.52 (0.34–0.8)	0.44 (0.26–0.76)	0.031
Longitudinal strain			
Global longitudinal strain (%)	116.43 ± 1.91	122.23 ± 4.14	0.000
Strain rate (1/s)	11.09 ± 0.31	11.33 ± 0.41	0.041
Velocity (cm/s)	2.3 ± 0.69	2.75 ± 0.72	0.039
Deformation (mm)	4.43 ± 1.3	5.41 ± 1.53	0.038
Circumferential strain			
Global circumferential strain (%)	120.73 ± 6.38	123.55 ± 4.03	0.051
Strain rate (1/s)	11.18 ± 0.76	11.41 ± 0.33	0.057
Velocity (cm/s)	3.01 ± 0.64	3.32 ± 0.64	0.063
Deformation (mm)	4.49 ± 1.38	5.9 ± 1.09	0.010

LVED left ventricle end-diastolic diameter, BSA body surface area, LV left ventricular, EF ejection fraction, FS fractional shortening, MAPSE, mitral annular plane systolic excursion, E-wave representing passive filling of the left ventricle, A-wave representing the active filling, caused by atrial contraction, E/A ratio represents the ratio of peak velocity flow in early diastole to peak velocity flow in late diastole for detection of left ventricular diastolic dysfunction, E' mitral annular early diastolic velocity, E/E' ratio between early mitral inflow velocity and mitral annular early diastolic velocity to estimate left ventricular filling pressure, IVRT isovolumic relaxation time

Biomarkers as predictors of myocardial damage

Troponin levels were not useful for evaluating subclinical myocardial damage in late-onset cardiotoxicity; all patients presented values within the normal range. There was a negative correlation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-ProBNP) levels and a decrease in the EF (biplane Simpson's method) ($r = -0.49$, $p < 0.05$) and GLS ($R = 0.61$, $p < 0.05$). Two patients had values above normal, with a sensitivity of 100% and specificity of 81.4%.

Intra- and interobserver variability

In the GLS evaluation, the intraobserver agreement was 93.6% (95% CI 0.802–0.958), and the interobserver agreement was 89.2% (95% CI 0.742–0.915). For the GCS, the intraobserver agreement was 87.2% (95% CI 0.677–0.905), and the interobserver agreement was 82.8% (95% CI 0.507–0.940) (Fig. 2).

Discussion

Improving the prognosis of cancer patients does not only involve healing the tumour but also preventing, diagnosing, and treating complications arising from the oncologic treatment. For this reason, the early diagnosis of myocardial damage represents a great advance in the follow-up strategies for these patients, thus modifying their future morbidity and mortality. In this sense, the present study demonstrates that strain is a more sensitive technique in the detection of myocardial damage than two-dimensional linear or volumetric techniques because strain detected a higher prevalence of subclinical cardiac dysfunction than with classical methods, such as EF (21 vs. 7%, respectively). In addition, strain was able to detect myocardial damage when the EF was still normal in 14% of the survivors, a result consistent with that published in long-running cohorts [19, 20], although with somewhat lower prevalence rates than those described by authors such as Armstrong et al [21]. Although the EF is the most widely used measure for the measurement of left ventricular (LV) function [7], LV EF alone has been demonstrated to be not significant enough for the early detection of most potential damage of the heart's function; because the prevalence of subclinical cardiac dysfunction would be underestimated with its use compared with speckle tracking. Whereas other echocardiographic techniques, such as tissue Doppler, have demonstrated good sensitivity in the detection of myocardial damage [22–24]; strain, compared with tissue Doppler showed a greater detection of patients with early myocardial dysfunction [25] (only 10% of patients evaluated with tissue Doppler index, compared with 21% of GLS, showed subclinical cardiac dysfunction).

Subclinical myocardial dysfunction found was global, concerning all myocardial segments equally, opposed to other authors results as Cheung et al. who described a reduced regional longitudinal strain in interventricular septum in long-term survivors after anthracycline therapy [26]. Although regional abnormalities have been widely discussed with discordant conclusions among studies [27], we found no significant regional differences in myocardial damage in this survivors.

According to our results, left ventricle longitudinal function seemed to be vulnerable to the used treatment. Cumulative-anthracycline doses ≥ 250 mg/m² and radiotherapy were correlated with an increased risk of strain alteration [28, 29]. The myocardial fibrosis caused by radiotherapy [30] led to an alteration in the pattern of myocardial relaxation in the two patients who had received radiotherapy [19, 31, 32]. In addition, it caused changes in systolic function, with a sevenfold greater probability of having an altered GLS and an almost fourfold greater

probability for an altered GCS compared with those who had not received this treatment. In contrast, the transplantation of haematopoietic progenitors only caused a greater probability of GLS alteration [33], without alteration in the circumferential component, contrary to those findings presented by other authors [34]. These findings may be observed because the subendocardial region, governed by longitudinal fibres, is the most sensitive to myocardial damage [13], while the circumferential component, which evaluates the medial portion and some subendocardial regions, is affected later, depending on the severity of the cardiac damage, which could guide the clinician to preferential use of GLS vs. GCS in the diagnosis and follow-up of these patients, given its greater sensitivity [35].

We also established that acute leukemia survivors were at risk for metabolic late effects [36], and abnormal global longitudinal strain was associated with different cardiovascular risk factors (obesity and dyslipidemia) and therefore with metabolic syndrome, in agreement with other authors as Armstrong et al [21] or Moaref et al [37]. However multivariate analysis found the best predictor of abnormal global longitudinal strain was cumulative anthracycline doses ≥ 250 mg/m². In this way, our results reported a linear relationship between rising cumulative-anthracycline doses and reduction in GLS values, with an increased risk of GLS dysfunction over 250 mg/m².

Finally, the present study shows that speckle tracking, global longitudinal strain in particular, is a very promising method to identify patients with asymptomatic systolic dysfunction which is not reflected in reduced EF. The early identification of subclinical LV dysfunction by echocardiography is becoming increasingly important, because it may allow patients and their physicians to make decisions about therapeutic options [8, 38]. However, other markers of late subclinical myocardial injury like NT-proBNP was not useful as an early predictor of myocardial dysfunction according to our results, because it seemed to be only slightly increased in patients with EF $\leq 53\%$, but not in patients with abnormal GLS and preserved EF. So, despite many authors refer NT-proBNP as a useful cardiac biomarker to evaluate early subclinical late-onset cardiotoxicity, with increased values in patients with preserved EF [39, 40], we propose prospective studies to assess its validity. And other biomarkers as troponin T does not seem to be neither a good method to assess subclinical cardiac injury in long-term acute leukemia survivors, because concentrations were normal in all of them, which show that troponin T is not a sensitive marker for subclinical early detection of late-onset left ventricular dysfunction [39].

The main limitations of this study are as follows. First, it is a cross-sectional study which does not permit drawing conclusions about the prognostic value of speckle tracking because we cannot demonstrate the exact moment at

which the subclinical alteration of the cardiac function was established. Although other studies support the predictive capacity of the technique [41, 42], our results would require prospective studies for this determination. Second, the small sample size limits the power of the study. However, the homogeneity of the sample, with only one type of cancer (acute leukemia) evaluated, in a single treatment/follow-up centre, with the same diagnostic-therapeutic criteria, along with the cardiologic evaluation through a systematic protocol performed by a single evaluator, with the same ultrasound equipment, improves the precision of the results obtained, making it possible to extrapolate the findings to other populations with similar characteristics. In addition, the good agreement in intra- and interobserver observations (intraclass correlation coefficient—ICC 0.8–0.9 in GLS) [43–45] positions strain as a useful diagnostic strategy in the follow-up of these patients, given its good reproducibility.

Conclusions

A small percentage of acute leukaemia childhood survivors had an asymptomatic subclinical cardiac dysfunction, and strain imaging seems to be a powerful tool to identify an increased number of survivor with an early myocardial injury. Myocardial damage was more prevalent when it was measured by speckle tracking than by classical techniques, with a good correlation between both of them.

We also established that global longitudinal strain, as EF, measures treatment-related myocardial damage. Its alteration was associated with high cumulative anthracycline doses (≥ 250 mg/m²), radiotherapy, metabolic syndrome and patients with a high risk acute leukemia., but only cumulative anthracycline doses were predictor of myocardial dysfunction.

The high levels of intra- and interobserver agreement make strain a suitable and useful technique for the diagnosis and follow-up of these patients. But long-term follow-up evaluations with speckle tracking are needed to determine the predictive capacity of these findings.

Compliance with Ethical Standards

Conflict of Interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Bansal N, Franco VI, Lipshultz (2014) Anthracycline cardiotoxicity in survivors of childhood cancer: clinical course, protection and treatment. *Progr Pediatr Cardiol* 36:11–18
- Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M et al (2009) Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 339:b4606
- van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, van Dijk IW, Kok WE, Geskus RB et al (2012) High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 30(13):1429–1437
- Sadurska E (2015) Current views on anthracycline cardiotoxicity in childhood cancer survivors. *Pediatr Cardiol* 36(6):1112–1119
- Fulbright JM (2011) Review of cardiotoxicity in pediatric cancer patients: during and after therapy. *Cardiol Res Pract* 2011:942090
- Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M et al (2014) Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 27(9):911–939
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernade L et al (2015) Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16:233–271
- Tan TC, Scherrer-Crosbie M (2014) Cardiac complications of chemotherapy: role of imaging. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 16(4):296
- Mavinkurve-Groothuis AM, Groot-Loonen J, Marcus KA, Bellersen L, Feuth T, Bökkerink JP (2010) Myocardial strain and strain rate in monitoring subclinical heart failure in asymptomatic long-term survivors of childhood cancer. *Ultrasound Med* 36(11):1783–1791
- Children's Oncology Group (2008) Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancers (Version 3.0). Children's Oncology Group, Arcadia. <http://www.survivorshipguidelines.org>. Accessed 13 Nov 2017
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Thor Edvardsen T et al (2016) Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 29:277–314
- Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R et al (2015) Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16(1):1–11
- López-Fernández T, Thavendiranathan P (2017) Nuevas técnicas de imagen cardiaca en la detección precoz de cardiotoxicidad secundaria a tratamientos oncológicos. *Rev Esp Cardiol* 70(6):487–495
- Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH (2013) Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 26(2):185–191
- Yang H, Marwick TH, Fukuda N, Oe H, Saito M, Thomas JD (2015) Improvement in strain concordance between two major vendors after the strain standardization initiative. *J Am Soc Echocardiogr* 28(6):642–648
- Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU et al (2015) Head-to-head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors: the EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr* 28(10):1171–1181
- Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N et al (2012) Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUS-TICE) study. *Circ J* 76(11):2623–2632
- Kocabay G, Muraru D, Peluso D, Cucchini U, Mihaila S, Padayattil-Jose S et al (2014) Mecánica ventricular izquierda normal

- mediante ecocardiografía speckle tracking bidimensional. Valores de referencia para adultos sanos. *Rev Esp Cardiol* 67(8):651–658
19. Christiansen JR, Massey R, Dalen H, Kanellopoulos A, Hamre H, Fosså SD et al (2016) Utility of global longitudinal strain by echocardiography to detect left ventricular dysfunction in long-term adult survivors of childhood lymphoma and acute lymphoblastic leukemia. *Am J Cardiol* 118(3):446–452
 20. Yu AF, Raikhelkar J, Zabor EC, Tonorezos ES, Moskowitz CS, Adsuar R (2016) Two-dimensional speckle tracking echocardiography detects subclinical left ventricular systolic dysfunction among adult survivors of childhood, adolescent and young adult cancer. *Biomed Res Int* 2016:9363951
 21. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, Marwick TH, Zhang N, Srivastava D et al (2015) Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 65(23):2511–2522
 22. Karakurt C, Koçak G, Ozgen U (2008) Evaluation of the left ventricular function with tissue tracking and tissue Doppler echocardiography in pediatric malignancy survivors after anthracycline therapy. *Echocardiography* 25(8):880–887
 23. Patel AA, LAbovitz AJ (2016) Advanced echocardiography techniques in detection of cardiotoxicity. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 18:28
 24. Lipshultz SE, Diamond MB, Franco VI, Aggarwal S, Leger K, Santos MV et al (2014) Managing chemotherapy-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancers. *Paediatr Drugs* 16(5):373–389
 25. Ylänen K, Eerola A, Vettenranta K, Poutanen T (2016) Speckle tracking echocardiography detects decreased cardiac longitudinal function in anthracycline-exposed survivors of childhood cancer. *Eur J Pediatr* 175(10):1379–1386
 26. Cheung YF, Hong WJ, Chan GC, Wong SJ, Ha SY (2010) Left ventricular myocardial deformation and mechanical dyssynchrony in children with normal ventricular shortening fraction after anthracycline therapy. *Heart* 96(14):1137–1141
 27. Okuma H, Noto N, Tanikawa S, Kanezawa K, Hirai M, Shimozawa K et al (2017) Impact of persistent left ventricular regional wall motion abnormalities in childhood cancer survivors after anthracycline therapy: assessment of global left ventricular myocardial performance by 3D speckle-tracking echocardiography. *J Cardiol*. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2016.12.015>
 28. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD et al (2005) Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 23:2629–2636
 29. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M et al (2009) Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 8:339:b4606
 30. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT et al (2013) Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 128:1927–1995
 31. Landy DC, Miller TL, Lipsitz SR, Lopez-Mitnik G, Hinkle AS, Constine LS et al (2013) Cranial irradiation as an additional risk factor for anthracycline cardiotoxicity in childhood cancer survivors: an analysis from the cardiac risk factors in childhood cancer survivors study. *Pediatr Cardiol* 34(4):826–834
 32. Kalam K, Otahal P, Marwick TH (2014) Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 100:1673–1680
 33. Tsai HR, Gjesdal O, Wethal T, Hermann H, Fossa A, Fossa SD et al (2011) Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy. *Am J Cardiol* 107(3):472–477
 34. Yoon JH, Kim HJ, Lee EJ, Moon S, Lee JY, Lee JW et al (2015) Early left ventricular dysfunction in children after hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia: a case control study using speckle tracking echocardiography. *Korean Circ J* 45(1):51–58
 35. Yu W, Li SN, Chan GC, Ha SY, Wong SJ, Cheung YF (2013) Transmural strain and rotation gradient in survivors of childhood cancers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 14(2):175–182
 36. Tamilselvan ST, Scott JX, Sneha L, Divyalakshmi J (2017) Metabolic syndrome in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 35(5):145
 37. Moaref A, Faraji M, Tahamtan M (2016) Subclinical left ventricular systolic dysfunction in patients with metabolic syndrome: a case-control study using two-dimensional speckle tracking echocardiography. *ARYA Atheroscler* 12(6):254–258
 38. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M et al (2015) Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 16(3):e123–e136
 39. Pourier MS, Kapusta L, van Gennip A, Bökkerink JP, Loonen J, Bellersen L, Mavinkurve-Groothuis AM (2015) Values of high sensitive troponin T in long-term survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Clin Chim Acta* 441:29–32
 40. Zidan A, Sherief LM, El-sheikh A, Saleh SH, Shahbah DA, Kamal NM, Sherbiny HS, Ahmad H (2015). NT-proBNP as early marker of subclinical late cardiotoxicity after doxorubicin therapy and mediastinal irradiation in childhood cancer survivors. *Dis Markers* 2015:513219
 41. Mousavi N, Tan TC, Ali M, Halpern EF, Wang L, Scherrer-Crosbie M (2015) Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50–59% treated with anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16(9):977–984
 42. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH (2014) Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 63(25):2751–2768
 43. Cheng S, Larson MG, McCabe EL, Osypiuk E, Lehman BT, Stanchev P et al (2013) Reproducibility of speckle-tracking based strain measures of left ventricular function in a community-based study. *J Am Soc Echocardiogr* 26(11):10
 44. Negishi T, Negishi K, Thavendiranathan P, Cho GY, Popescu BA, Vinereanu D et al (2016) Effect of experience and training on the concordance and precision of strain measurements. *JACC Cardiovasc Imaging* 10(5):518–522
 45. Mavinkurve-groothuis A, Weijers G, Groot-loonen J, Pourier M, Feuth T, Korte CL et al (2009) Interobserver, intraobserver and inpatient reliability scores of myocardial strain imaging with 2D echocardiography in patients treated with anthracyclines. *Ultrasound Med Biol* 35:4:697–704

ARTÍCULO 3

TÍTULO:

“Evolución del riesgo cardiometabólico en pacientes supervivientes de leucemia aguda infantil”

AUTORES:

Elena Guadalupe Corella Aznar, Ariadna Ayerza Casas, Pilar Samper Villagrasa, Carmen Rodríguez Vigil, Lorenzo Jiménez Montañés, Carlota Calvo Escribano, José Ignacio Labarta Aizpun.

CITA BIBLIOGRÁFICA:

Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Samper Villagrasa P, Rodriguez Vigil C, Jiménez Montañés L, Calvo Escribano C, Labarta Aizpun JI. Evolution of cardiometabolic risk among childhood acute leukemia survivors. Nutr Hosp 2016;33(3):549-55.



Trabajo Original

Pediatría

Evolución del riesgo cardiometabólico en pacientes supervivientes de leucemia aguda infantil

Evolution of cardiometabolic risk among childhood acute leukemia survivors

Elena Guadalupe Corella Aznar¹, Ariadna Ayerza Casas², Pilar Samper Villagrasa³, Carmen Rodríguez Vigil⁴, Lorenzo Jiménez Montañés², Carlota Calvo Escribano⁴ y José Ignacio Labarta Aizpun⁵

¹Hospital Infantil Miguel Servet. ²Unidad de Cardiología Pediátrica. Hospital Infantil Miguel Servet. ³Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. ⁴Unidad Oncología y Hematología Pediátricas. Hospital Infantil Miguel Servet. ⁵Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza

Resumen

Introducción: los supervivientes de leucemia aguda (LA) infantil presentan un riesgo incrementado de alteraciones metabólicas y cardiovasculares que aumentan su morbimortalidad a largo plazo.

Objetivo: estimar la prevalencia de obesidad, resistencia a la insulina, dislipemia e hipertensión arterial como factores de riesgo cardiometabólico (FRCM) en un grupo de supervivientes de LA infantil, y analizar las posibles causas asociadas a su desarrollo.

Material y métodos: estudio observacional retrospectivo en 47 supervivientes de LA tratados en un periodo de 4 años, que recibieron seguimiento durante 10 años.

Resultados: el 40% de los participantes presentaron al menos un FRCM durante el seguimiento, siendo la dislipemia (aumento LDL) el más frecuente (38,3%), seguido de obesidad/sobrepeso (31,9%) y HTA sistólica (23,4%). El sexo femenino se estableció como factor de riesgo para el desarrollo de todos ellos (RR 1,6; RR 3,16; RR 1,69; p < 0,05). Ningún superviviente desarrolló diabetes mellitus, pero sí resistencia a la insulina el 19,4%. Los pacientes con leucemias de peor pronóstico presentaron mayor riesgo de desarrollar obesidad, resistencia a la insulina y aumento de LDL (RR 3,56; RR 4,08; RR 2,53; p < 0,05). Los pacientes tratados con trasplante de progenitores hematopoyéticos presentaron mayor riesgo de obesidad, aumento de LDL e HTA sistólica (RR 2,86; RR 2,39; RR 3,12; p < 0,05). La radioterapia se asoció de igual modo con un incremento de resistencia a la insulina e hipertensión arterial sistólica (RR 2,47; RR 2,53; p < 0,05).

Conclusiones: existe un aumento en la prevalencia de obesidad/sobrepeso, dislipemia, resistencia a la insulina y alteración de la tensión arterial sistólica en supervivientes de leucemia aguda infantil a lo largo del tiempo, especialmente en aquellos con enfermedades y tratamientos más agresivos.

Palabras clave:

Supervivientes
cáncer infantil.
Leucemia aguda.
Factores de riesgo
cardiometabólico.

Abstract

Background: Survivors of childhood acute leukemia (AL) face an increased risk of metabolic and cardiovascular late effects which increase their long-term morbimortality.

Objective: To assess the prevalence of obesity, insulinresistance, dyslipidemia and hypertension as cardiometabolic risk factors in survivors of a childhood AL, and also to determine possible causes for these adverse cardiometabolic traits.

Material and methods: A retrospective cohort study of 47 pediatric acute leukemia survivors diagnosed between 0-15 years, with a ten years follow-up.

Results: Forty percent of participants had at least one cardiometabolic risk factor. Dyslipidemia (increased LDL cholesterol) was the most frequent (38.3%), secondly overweight/obese (31.9%), followed by systolic hypertension (23.4%). Females in contrast to males had an increased risk of developing all three risk factors (RR 1.6; RR 3.16; RR 1.69; p < 0.05). Only 19.4% of participants developed insulin resistance, while none were diagnosed with diabetes mellitus. High risk acute leukemia survivors were significantly more likely than low risk leukemia survivors to manifest multiple cardiometabolic traits like overweight/obesity, insulin resistance and dyslipidemia (RR 3.56; RR 2.39; RR 2.53; p < 0.05). Also, those who received hematopoietic cell transplantation had an increased prevalence of overweight/obesity, increased LDL-cholesterol and systolic hypertension. Radiotherapy treatment was also associated with insulin resistance and systolic hypertension (RR 2.47; RR 2.53; p < 0.05).

Conclusions: There is an increased risk of overweight/obesity, dyslipidemia, insulin resistance and systolic blood pressure modification in childhood acute leukemia survivors, specially in those who were diagnosed as a high risk acute leukemia and those treated with more aggressive treatments.

Key words:

Childhood
cancer survivors.
Acute leukemia.
Cardiometabolic risk
factors.

Recibido: 10/01/2016
Aceptado: 12/04/2016

Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Samper Villagrasa P, Rodríguez Vigil C, Jiménez Montañés L, Calvo Escribano C, Labarta Aizpun JI. Evolución del riesgo cardiometabólico en pacientes supervivientes de leucemia aguda infantil. Nutr Hosp 2016;33:549-555

Correspondencia:

Elena Guadalupe Corella Aznar. Hospital Infantil Miguel Servet. Paseo Isabel la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza
e-mail: elena_corella88@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) constituye la primera causa de muerte en nuestro país. A pesar de que su manifestación en la edad pediátrica es rara, el proceso de arterioesclerosis puede iniciarse durante la infancia e incluso acelerarse ante la presencia de factores de riesgo cardiometabólico (FRCM) identificables (1). Por ello, es importante establecer un diagnóstico precoz de los mismos.

Son de especial interés los grupos pediátricos que presentan un mayor riesgo de desarrollar estos FRCM, como son los supervivientes del cáncer infantil, quienes presentan un riesgo cuatro veces superior de muerte por causa cardiovascular (2,3).

La leucemia aguda (LA) es el cáncer más frecuente en la infancia y su tratamiento se basa en múltiples agentes: quimioterapia, radioterapia (RT) y trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), entre otros, en función de las características de la enfermedad y su evolución. Todos estos tratamientos tienen potenciales efectos tóxicos a largo plazo, que aumentan el riesgo de ECV.

Entre los FRCM, la obesidad infantil es uno de los problemas de salud pública más importantes de este siglo, y los supervivientes al cáncer infantil no son inmunes a esta epidemia. Los resultados del Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) muestran una mayor prevalencia de obesidad en estos pacientes (4), y definen un perfil lipídico caracterizado por un incremento de los triglicéridos y disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL colesterol). A esto se suma un mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial (HTA) y resistencia a la insulina (RI), favoreciendo todo ello al desarrollo de arterioesclerosis de forma precoz (4,5). Esta situación cobra aún mayor importancia al manifestarse en pacientes que pueden presentar una miocardiopatía asociada, secundaria al tratamiento recibido (6).

OBJETIVO

De la repercusión que supone el desarrollo temprano de estos factores en una población con una esperanza de vida creciente (7), surgen los objetivos de este estudio, que son: a) definir la prevalencia de los siguientes factores de riesgo cardiometabólico: obesidad, resistencia a la insulina (RI) o diabetes mellitus 2 (DM 2), dislipemia e hipertensión arterial (HTA), en pacientes supervivientes de leucemia aguda y b) investigar posibles causas asociadas a su desarrollo relacionadas con el tumor, el tratamiento recibido y las características del paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo longitudinal en pacientes en edad pediátrica (de 0 a 15 años), diagnosticados de leucemia aguda durante un periodo de 4 años (del 1 enero de 1999 al 1 enero de 2003). Se analizaron los datos durante 10 años de seguimiento en el Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza.

Del estudio se excluyeron aquellos pacientes fallecidos antes de recibir tratamiento quimioterápico (2 casos), los pacientes perdidos durante el seguimiento (2 casos) y aquellos en los que no se encontraron datos suficientes (1 caso), siendo un total de 47 los que fueron incluidos para formar parte del estudio.

Se recogieron datos epidemiológicos y de tratamiento recibido, incluyendo dosis de citostáticos, RT y TPH. El tratamiento recibido y la estadificación tumoral se llevó a cabo según los protocolos en el momento de diagnóstico vigentes (LAL/SHOP-94, LAL/SHOP-99, SHOP-LANL 2001 y PETHEMA LAL BR 01), definiendo pacientes con leucemia linfoblástica aguda de *bajo riesgo* (BR) los siguientes criterios: edad 1-9 años, leucocitos $< 20 \times 10^9/L$, ausencia afectación extramedular, presencia de inmunofenotipo común (CD19+, CD10+ y ausencia de μ citoplasmática) y ausencia de hipodiploidia; *riesgo intermedio* (RI): edad 1-9 años, leucocitos $< 20 \times 10^9/L$, ausencia de alteración citogenética desfavorable y de afectación extramedular, y $< 5\%$ de blastos en médula ósea en día +14 del tratamiento; *alto riesgo* (AR): edad al diagnóstico > 10 años, cualquier inmunofenotipo salvo el de bajo riesgo, leucocitos $20-200 \times 10^9/L$, afectación extramedular y pacientes de RI con $> 5\%$ de blastos en MO el día +14; *muy alto riesgo* (MAR), si además de lo anterior presentan: leucocitos $> 200 \times 10^9/L$, mutaciones t(9;22) o BCR/ABL, t(4;11) o MLL, casi haploidia (24-29 cromosomas) o índice DNA $< 0,6$ (8). En las leucemias mieloblásticas se definieron: *bajo riesgo* (BR): $< 100 \times 10^9/L$, respuesta precoz al tratamiento (recuperación de las 3 series hematológicas con ausencia de blastos en sangre periférica y $< 5\%$ en médula ósea y LCR normal en 3 punciones consecutivas tras primer ciclo de inducción), síndrome Down o inv16, t(8;21); y *alto riesgo* (AR): presencia de monosomías 5 y 7 (9).

En cuanto a los FRCM, se definieron: *obesidad* al índice de masa corporal (IMC = peso en kg/talla en m^2) por encima del p97, *sobrepeso* al IMC comprendido entre p85-p96 y *normopeso* entre el p10-p85 corregidos para la edad y sexo (10); *resistencia a la insulina* a la disminución de la respuesta biológica a la actividad de dicha hormona, considerándose con un índice HOMA (insulinemia en ayunas ($\mu U/mL$) x glucemia en ayunas (mmol/L)/ 22,5) mayor de 3 (11); *intolerancia a hidratos de carbono* a cifras de glucemia en ayunas 100-125 mg/dL o hemoglobina glicada A1c (Hb A1c) 5,7-6,5% y *diabetes mellitus* a glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL o Hb A1c $\geq 6,5\%$ (12); *dislipemia* al aumento en las cifras de: triglicéridos ≥ 100 mg/dL (0-9 años)/ ≥ 130 mg/dL (10-19 años); colesterol total ≥ 200 mg/dL; LDL-colesterol ≥ 130 mg/dL o HDL-colesterol < 40 mg/dL (13), e *hipertensión arterial* a cifras de tensión arterial sistólica y diastólica mayores al p95 corregidas para la talla según edad y sexo (14). Se registraron estos parámetros en 3 momentos diferentes: al diagnóstico, al final del tratamiento y al final del seguimiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estudio descriptivo para conocer frecuencias, medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Para el estudio analítico se emplearon diferentes test estadísticos, en función de la natu-

raleza de las variables. Para su realización se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 21.0. El límite mínimo de significación estadística aceptado en todo el cálculo estadístico ha sido del 95% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Se analizaron un total de 47 pacientes afectados de leucemia aguda, el 87,2% (41/47) de ellas de origen linfoblástico (LAL). La edad media al diagnóstico fue de $6,8 \pm 4,4$ años (2 meses - 15 años) y el grupo etario más frecuente el mayor de 5 años (53,2%). Todos los pacientes recibieron tratamiento con antraciclina, el 25,5% (12/47) precisó radioterapia (9 irradiación corporal total (ICT), 3 craneoespinal) y el 27,7% (13/47) un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) (Tabla I). El 40,4% (19/47) de los pacientes presentó 1 FRCM, el 46,8% 2 (22/47) y el 12,8% 3 o más FRCM. A lo largo del seguimiento se observó un aumento significativo en la prevalencia de obesidad, dislipemia y resistencia a la insulina (Fig. 1).

OBESIDAD

El 31,9% (15/47) de los supervivientes presentaron obesidad o sobrepeso al final del seguimiento, lo cual supone un incremento del 21,3% respecto a las evaluaciones antropométricas al diagnóstico ($p = 0,005$) (Tabla II), siendo el 53,3% menores a 5 años. Predictores de este riesgo fueron: el sexo femenino (RR 3,16 IC 95%: 1,08-9,19), la edad al diagnóstico menor a 5 años (RR 1,27 IC 95%: 0,72-2,21), el TPH (RR 2,86 IC 95%: 1,03-7,89) y padecer una leucemia de alto/muy alto riesgo (RR 3,56 IC 95%: 1,22-10,38) (Tabla I).

RESISTENCIA A LA INSULINA Y DIABETES MELLITUS TIPO 2

El 19,4% (9/47) de los supervivientes presentó resistencia a la insulina al final del seguimiento y el 10,6% (4/47) hiperglucemia en rango de intolerancia de los hidratos de carbono, sin encontrar ningún paciente afecto de DM 2 (Tabla II). La RT y el elevado riesgo tumoral (AR y MAR) se asociaron de forma significativa con el desarrollo de resistencia a la insulina con un riesgo de presentarla del 2,47 (IC 95%: 1,02-6,39) y 4,08 (IC 95%: 1,04-16,1), respectivamente (Tabla I).

DISLIPEMIA

Al final del seguimiento, un 29,7% (14/47) de los pacientes presentaban elevación de las cifras de colesterol total con un colesterol medio final de $212,61 \pm 20,72$ mg/dL, así como el aumento del LDL-colesterol por encima del límite en el 38,3% (18/47) y descenso del HDL-colesterol en el 19,4% (9/47). Se

encontró a lo largo del seguimiento un aumento estadísticamente significativo del colesterol y LDL, mientras que el descenso de HDL no alcanzó significación estadística (Fig. 2). La prevalencia de la hipertrigliceridemia no sufrió cambios significativos a lo largo del seguimiento (Tabla II).

HIPERTENSIÓN

La tensión arterial sistólica sufrió un ascenso significativo desde el diagnóstico hasta el final del seguimiento, del 14,9% al 23,4%, pero no lo hizo la tensión diastólica (Tabla II). El 72,7% (8/11) de los pacientes con hipertensión sistólica habían recibido TPH (RR 3,12 IC 95%: 1,16-8,32). En cuanto al tratamiento, los supervivientes que desarrollaron HTA sistólica recibieron mayores dosis de metotrexato ($p = 0,05$) y corticoide ($p = 0,01$), sin hallar diferencias con el resto de agentes antitumorales (Tabla I).

DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que los supervivientes de LA infantil presentan un riesgo aumentado de padecer ECV tras la curación de su enfermedad, que se incrementa a lo largo del tiempo. Este riesgo parece aumentado principalmente en función del pronóstico de la enfermedad y la agresividad del tratamiento.

Según los datos obtenidos, más del 40% presentó al menos un FRCM al final del seguimiento. La dislipemia por aumento del LDL fue el más frecuente (38,3%), seguido de obesidad/sobrepeso (31,9%) e HTA sistólica (23,4%). Estas cifras superan ampliamente las encontradas en niños y adolescentes sanos, en poblaciones estudiadas en el mismo periodo. A nivel nacional, estudios como enKid (15), Cuatro Provincias (16), Carmona (17) y el estudio ALADINO (18) muestran una prevalencia de obesidad en sujetos sanos del 13,95%, 9,4%, 7,4%, y 16,8% respectivamente. Otros estudios como RICARDIN (19) y FRICELA (20), e incluso estudios a nivel internacional (4), muestran una menor prevalencia de los FRCM que los expuestos en este estudio.

El perfil lipídico observado al final del seguimiento se puede clasificar como aterogénico según el Adult Treatment Panel III (ATP-PANEL III), por las cifras elevadas de lipoproteínas de baja densidad y bajos niveles de colesterol dependiente de lipoproteínas de alta densidad (4). No se evidenció en nuestro estudio el ascenso en los niveles sanguíneos de triglicéridos, descrito en la mayoría de los estudios de supervivencia del Childhood Cancer Survivor (21,22).

En cuanto a la obesidad y sobrepeso son secuelas clásicamente descritas en supervivientes de cáncer infantil (23). Basándonos en el IMC como predictor de la composición corporal (24) durante el seguimiento, nuestros resultados son comparables a los descritos por Zhang (40%) (25) y Veringa (38,2%) (26), existiendo varias hipótesis acerca de las causas que contribuirían a esta deletérea ganancia ponderal, independientemente del tratamiento recibido. Atkinson (27) y Warner (28) coinciden en que el sexo femenino y una edad más precoz al diagnóstico conllevan un mayor riesgo de obesidad.

En nuestra muestra el sexo femenino parece ser un factor de riesgo de desarrollo de varios FRCM, pero no ocurre lo mismo con la edad.

El aumento observado en la prevalencia de obesidad es comparable a la de otros estudios (25,26,29), al igual que la resistencia a la insulina (30,31) y dislipemia (32), mostrando cómo los supervivientes de leucemia aguda infantil son más vulnerables para desarrollar enfermedad cardiovascular de forma precoz, puesto

que, además de los factores definidos en la población general, estos sujetos están expuestos a otros adicionales que facilitan su desarrollo. En este sentido, se demuestra cómo ciertos tratamientos coadyuvantes suponen un riesgo para la presentación de 2 o más de los FRCM expuestos (33-35); el TPH sobre el desarrollo de obesidad y dislipemia, y la RT en la aparición de resistencia insulínica (30,31), suponiendo ambas un mayor riesgo para la aparición de HTA sistólica. La tensión diastólica no sufrió cambios significativos en la cohorte estudiada, a pesar de encontrarse descrita en otros estudios de mayor seguimiento (4,29,36), probablemente porque su desarrollo suele aparecer más tardíamente, entre los 10 y 30 años tras la finalización del tratamiento (34).

La principal limitación del estudio que debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados es el pequeño tamaño muestral, que limita la potencia del estudio y la obtención de resultados significativos en el subanálisis de las variables. Por otra parte, es importante destacar que las estrategias terapéuticas modernas han minimizado el uso de la radioterapia craneal como preparación al TPH en pacientes afectados de leucemia aguda, lo que puede influir en un nuevo perfil cardiometabólico en estos pacientes. Sin embargo, pese a que el empleo de la radioterapia craneal se ha reducido en los últimos años, existe una gran parte de los supervivientes que la recibieron durante su tratamiento, para quienes los riesgos aquí descritos son relevantes. A pesar de estas limitaciones, el presente estudio aporta una nueva visión sobre la relación entre el pronóstico tumoral y el riesgo cardiovas-

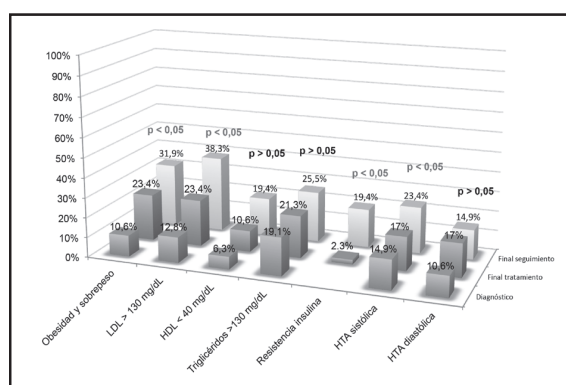


Figura 1.

Porcentaje de los diferentes factores de riesgo cardiometabólico a lo largo del seguimiento.

Tabla II. Prevalencia de los factores de riesgo cardiometabólico durante el seguimiento. Análisis estadístico de la modificación respecto los valores iniciales al diagnóstico

	Total n	Diagnóstico		Final del tratamiento			Final del seguimiento		
		n	%	n	%	p	n	%	p
Obesidad y sobrepeso		5	10,6	11	23,4	0,021	15	31,9	0,002
Obesidad (> p97 IMC)	47	4	8,5	4	8,5	1	9	19,1	0,039
Sobrepeso (p85-96 IMC)	47	1	2,1	7	14,9	0,031	6	12,8	0,063
<i>Dislipemia</i>									
Colesterol total (≥ 200 mg/dL)	47	4	8,5	7	14,9	0,083	14	29,7	0,005
LDL-colesterol (≥ 130 mg/dL)	47	6	12,8	11	23,4	0,564	18	38,3	0,003
HDL-colesterol (< 40 mg/dL)	47	3	6,3	5	10,6	0,414	9	19,4	0,058
Triglicéridos (≥ 100 mg/dL (0-9a) o ≥ 130 mg/dL (>9 años))	47	9	19,1	10	21,3	0,796	1	25,5	0,513
<i>Resistencia insulina y diabetes</i>									
Índice HOMA > 3	44	-	-	-	-	-	9	19,4	-
Diabetes mellitus	47	0	0	0	0	-	0	0	-
Intolerancia hidratos de carbono	47	0	0	0	0	-	4	10,6	0,238
<i>Hipertensión arterial</i>									
> p95 TAS	47	7	14,9	8	17	0,255	11	23,4	0,003
> p95 TAD	47	5	10,6	8	17	0,211	7	14,9	0,134

IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica. p significación estadística para comparación de proporciones de datos apareados (T-student para datos apareados y test Wilcoxon).

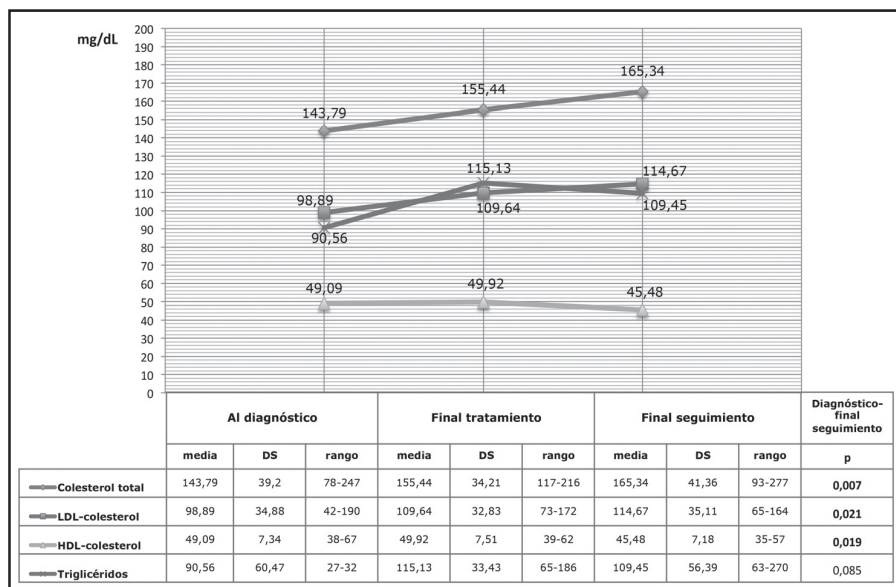


Figura 2.

Evolución de las cifras de colesterol total, lipoproteínas de alta y baja densidad y triglicéridos durante el seguimiento, y significación estadística de su cambio. DS: desviación estándar.

cular, asociando una mayor agresividad tumoral con la aparición temprana de obesidad, resistencia a la insulina y dislipemia.

En conclusión, la presencia a una edad temprana de 2 o más factores de riesgo cardiometabólico permite afirmar que los pacientes supervivientes de leucemia aguda infantil presentan riesgo incrementado de enfermedad cardiometabólica precoz. Estos hallazgos muestran la importancia de establecer adecuados protocolos de seguimiento que permitan un diagnóstico y tratamiento temprano de los mismos (37), así como la necesidad de implantar estrategias preventivas que promuevan adecuados hábitos de vida, con el objetivo de disminuir la morbimortalidad y mejorar la calidad de vida de estos enfermos.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Se obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).

BIBLIOGRAFÍA

- Sociedad Española de Cardiología (SEC). Informe sobre la incidencia de la enfermedad cardiovascular en España. Disponible en: <http://www.secardiologia.es/libros-multimedia/biblioteca-virtual/187-informe-de-la-enfermedad-cardiovascular-en-espana-2009>
- Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, Wasilewski K, Leisenring W, Armstrong GT, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(19):1368-79.
- Mody R, Li S, Dover DC, Sallan S, Leisenring W, Oeffinger KC, et al. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 2008;111(12):5115-23.
- Nottage KA, Ness KK, Li C, Srivastava D, Robison LL, Hudson MM. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk among Long-Term Survivors of Acute Lymphoblastic Leukaemia – From the St. Jude Life time Cohort. *Br J Haematol* 2014;165(3):364-74.
- Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W, et al. Modifiable Risk Factors and Major Cardiac Events Among Adult Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3673-80.
- Lipshultz SE, Landy D, Lopez-Mitnik G, Lipsitz SR, Hinkle AS, Constine LS, et al. Cardiovascular status of Childhood Cancer Survivors Exposed and Unexposed to Cardiotoxic Therapy. *J Clin Oncol* 2012;30(10):1050-7.
- Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP) Informe Estadístico 1980-2013. Disponible en: http://www.uv.es/rnti/pdfs/Informe_RNTI-SEHOP_1980-2013.pdf
- Cubells Y. Protocolo de estudio y tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica en pediatría (LAL/SHOP-99). *Rev Esp Pediatr* 2001;57:523-33.
- Verdeguer A, Couselo JM, Fernández-Delgado R, Cubells J. Protocolo de estudio y tratamiento de la leucemia mieloide aguda en pediatría (Grupo de leucemias de las Sociedades Españolas de Hematología y Oncología Pediátricas). SHOP-LMA-2001. Disponible en: http://www.recerca.com/shop/entrar/prot_pdf/Protocolo%20LMA%202001%20y%20LPA99.pdf
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantil. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social, 2009. Guías de Práctica Clínica del SNS: N° 2007/25. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_452_obes_infantojuv_AATRM_compl.pdf
- Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem* 2005;61(2):381-8.
- American diabetes association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(1):S62-S69.
- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128 (5):S213-S256.
- Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. Manejo de la hipertensión arterial en niños y adolescentes: recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión. *An Pediatr* 2010;73:51.e1-28.
- Serra Majem L, Ribas Barba EL, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998-2000). *Med Clin* 2003;121(19):725-32.
- Garcés C, de Oya M. Factores de riesgo cardiovascular en la edad infantil. Resultados globales del estudio Cuatro Provincias. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(5):517-24.
- Martín S, López García-Aranda V, Almendro M. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia: estudio Carmona. *Clin Invest Arterioscl* 2005;17(3):112-21.
- Pérez-Farínós N, López-Sobaler AM, Dal Re MA, Villar C, Labrado E, Robledo T, et al. The ALADINO Study: A National Study of Prevalence of Overweight and Obesity in Spanish Children in 2011. *Biomed Res Int* 2013;2013:163687.

19. Brotons Cuixart C, Gabriel Sánchez R, Muñiz García J, Ribera Solé A, Málaga Guerrero S, Sáenz Aranzubia PE, et al. Patrón de la distribución de colesterol total y cHDL en niños y adolescentes españoles: estudio RICARDIN. *Med Clin* 2000;115(17):644-9.
20. Paterno CA. Factores de riesgo coronario en la adolescencia. Estudio FRICE-LA. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(56):452-8.
21. Oudin C, Simeoni MC, Sirvent N, Contet A, Begu-Le Coroller A, Bordigoni P, et al. Prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in adult survivors of childhood leukemia. *Blood* 2011;117(17):4442-8.
22. Steinberger J, Sinaiko AR, Kelly AS, Leisenring WM, Steffen LM, Goodman P, et al. Cardiovascular risk and insulin resistance in childhood cancer survivors. *J Pediatr* 2012;160:494-9.
23. Ford ES, Li C, Zhao G, Mokdad AH. Concentrations of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Total Cholesterol Among Children and Adolescents in the United States. *Circulation* 2009;119(8):1108-15.
24. van Santen HM, Geskus RB, Raemaekers S, van Trotsenburg AS, Vulsma T, van der Pal HJ, et al. Changes in body mass index in long-term childhood cancer survivors. *Cancer* 2015;121:4197-204.
25. Zee P, Chen CH. Prevalence of obesity in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986;8(4):294-9.
26. Zhang FF, Rodday AM, Kelly MJ, Must A, MacPherson C, Roberts SB, et al. Predictors of being overweight or obese in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(7):1263-9.
27. Atkinson HC, Marsh JA, Rath SR, Kotecha RS, Gough H, Taylor M, et al. Increased body mass index during therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: a significant and underestimated complication. *Int J Pediatr* 2015;2015:386413.
28. Warner EL, Fluchel M, Wright J, Sweeney C, Boucher KM, Fraser A, et al. Population-based study of childhood cancer survivors' body mass index. *J Cancer Epidemiol* 2014;2014:531958.
29. Veringa SJ, van Dulmen-den Broeder E, Kaspers GJ, Veening MA. Blood pressure and body composition in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58(2):278-82.
30. Meacham LR, Sklar CA, Li S, Liu Q, Gimpel N, Yasui Y, et al. Diabetes mellitus in long term survivors of childhood cancer-increased risk associated with radiation therapy: a report for the childhood cancer survivor study. *Arch Intern Med* 2009;169(15):1381-8.
31. Oeffinger KC, Adams-Huet B, Victor RG, Church TS, Snell PG, Dunn AL, et al. Insulin resistance and risk factors for cardiovascular disease in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:3698-704.
32. Van Waas M, Neggers SJ, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. Components of the metabolic syndrome in 500 adult long-term survivors of childhood cancer. *Ann Oncol* 2010;21(5):1121-6.
33. Chow EJ, Simmons JH, Roth CL, Baker KS, Hoffmeister PA, Sanders JE, et al. Increased cardiometabolic traits in pediatric survivors of acute lymphoblastic leukemia treated with total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(12):1674-81.
34. Baker KS, Chow EJ, Goodman PJ, Leisenring WM, Dietz AC, Perkins JL, et al. Impact of Treatment Exposures on Cardiovascular Risk and Insulin Resistance in Childhood Cancer Survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(11):1954-63.
35. Faienza MF, Delvecchio M, Giodano P, Cavallo L, Grano M, Brunetti G, et al. Metabolic syndrome in childhood leukemia survivors: a meta-analysis. *Endocrine* 2015;49(2):353-60.
36. Meacham LR, Chow EJ, Ness KK, Kamdar KY, Chen Y, Yasui Y, et al. Cardiovascular risk factors in adult survivors of pediatric cancer-a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(1):170-81.
37. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128(17):1927-95.

ARTÍCULO 4

TÍTULO:

“Calidad de vida y estados crónicos de salud en supervivientes de leucemia aguda infantil”

AUTORES:

Elena Guadalupe Corella Aznar, Ariadna Ayerza Casas, Ana Carboné Bañeres, María Ángeles Carlota Calvo Escribano, José Ignacio Labarta Aizpún, Pilar Samper Villagrasa.

CITA BIBLIOGRÁFICA:

Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Carboné Bañeres A, Calvo Escribano C, Labarta Aizpún JI, Samper Villagrasa, P. Quality of life and chronic health conditions in childhood acute leukemia survivors. Med Clin (Barc) 2018.

Aceptado para publicación el 17 de mayo de 2018



MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Original

Calidad de vida y estados crónicos de salud en supervivientes de leucemia aguda infantil

Elena Guadalupe Corella Aznar^{a,*}, Ariadna Ayerza Casas^a, Ana Carboné Bañeres^b,
María Ángeles Carlota Calvo Escribano^b, José Ignacio Labarta Aizpún^c y Pilar Samper Villagrasa^d

^aCardiología Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^bOncohematología Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^cPediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^dHospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de febrero de 2018

Aceptado el 17 de mayo de 2018

On-line el xxx

Palabras clave:

Leucemia aguda infantil
Supervivientes cáncer infantil
Comorbilidades crónicas
Tratamiento
Calidad de vida

RESUMEN

Introducción: El aumento en la supervivencia de la leucemia aguda (LA) infantil conlleva un incremento de morbilidades a largo plazo que acompañado del impacto ocasionado por el tratamiento puede alterar la calidad de vida (CV).

Objetivo: Evaluar la prevalencia de comorbilidades crónicas, CV y predictores de su desarrollo en supervivientes de LA.

Métodos: Estudio transversal de una cohorte de 54 individuos con más de 10 años de supervivencia tras diagnóstico de LA. Se evaluaron la presencia de comorbilidades y la CV global, física y mental mediante cuestionario SF-36.

Resultados: El 53,7% presentó ≥ 1 comorbilidad crónica (24,7% hipotiroidismo; 20,3% obesidad; 14,8% síndrome metabólico; 18,5% disfunción cardíaca subclínica). El 20,3% de ellas fueron comorbilidades graves. El 73,3% de LA alto riesgo y el 66,6% de los tratados con radioterapia o trasplante presentaron comorbilidad tardía, $p < 0,05$. La puntuación media de CV global fue 86,3 (14) (muy buena). Reportaron peor CV global los pacientes con LA de alto riesgo (83,2 vs. 89,5), comorbilidades graves (80,4 vs. 88,7) y del sexo femenino (81,8 vs. 89,9), $p < 0,05$. Los pacientes obesos (80 vs. 92), hipotiroides (84,9 vs. 92,4) y tratados con RT (82,3 vs. 87,5) tuvieron peor CV física ($p < 0,05$) y aquellos con hipogonadismo (68,2 vs. 83,6) y tratados con TPH (77,2 vs. 83,1) menos puntuación en CV mental, $p < 0,05$.

Conclusiones: Los supervivientes de LA presentan una alta prevalencia de comorbilidades crónicas, asociadas al tratamiento recibido. A pesar de que estas influyen en alguna de las subescalas de su CV, la percepción global fue muy buena, incluso superior a la media de la población general.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Quality of life and chronic health conditions in childhood acute leukaemia survivors

ABSTRACT

Background: Survival of childhood acute lymphoblastic leukaemia involves an increasing risk of long-term morbidities. Due to the impact of cancer treatment and comorbidities, AL survivors may experience a decrease in their health-related quality of life.

Objective: We aimed to describe the long-term comorbidities, related quality of life and their development predictors in these survivors.

Methods: cross-sectional study of 54 survivors aged ≥ 18 and who have a survival rate of more than 10 years. Quality of life was assessed by personal interview using SF-36 questionnaire.

Results: 53.7% of AL survivors developed more than one comorbidity (24.7% hypothyroidism; 20.3% obesity; 14.8% metabolic syndrome; 18.5% subclinical cardiac dysfunction); 20.3% of them were severe. 73.3% of high-risk leukaemias and 66.6% of patients treated with radiotherapy or stem cells transplantation

Keywords:

Acute childhood leukaemia
Childhood cancer survivors
Chronic health conditions
Treatment
Quality of life

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elena.corella88@hotmail.com (E.G. Corella Aznar).

reported long-term comorbidity, $P < .05$. Global quality of life score was: 86.3 (14) (classified as very good). Patients with high-risk acute leukaemia (83.2 vs. 89.5), severe long-term comorbidities (80.4 vs. 89.7) and females (81.8 vs. 89.9), reported worse quality of life, $P < .05$. Physical summary score was worse in: obese (80 vs. 92) and hypothyroid (84.9 vs. 92.4) and radiotherapy-treated survivors (82.3 vs. 87.5); mental summary was worse in survivors with hypogonadism (68.2 vs. 86.3) and transplanted patients (77.2 vs. 83.1), $P < .05$.

Conclusions: Acute leukaemia survivors reported an increase prevalence of chronic comorbidities, related to cancer-treatment. Despite a decrease in scores for certain physical or mental items, global quality of life was very good in all acute leukaemia survivors, even better than compared with the general population.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los avances en el tratamiento del cáncer infantil han cambiado notablemente el pronóstico de los niños con leucemia aguda (LA)¹. Sin embargo, el incremento en la supervivencia de estos pacientes en los últimos 30 años ha conllevado nuevos retos a los que enfrentarse^{2,3}. Una vez finalizado el tratamiento curativo (con quimioterapia, asociada o no a radioterapia [RT] o trasplante de progenitores hematopoyéticos [TPH]), se inicia una nueva etapa en el control de comorbilidades secundarias al tratamiento recibido (principalmente en los sistemas endocrino, cardiovascular y neurocognitivo)⁴, cuya aparición es evolutiva, pudiendo llegar a ser graves e irreversibles.

La presencia de comorbilidades a largo plazo, así como los efectos propios de la enfermedad, hace que los supervivientes de LA infantil puedan percibir su salud de forma diferente de la población sana. Entendiendo como salud no solo la ausencia de enfermedad, sino el estado completo de bienestar físico, mental y social, que se engloba dentro de la calidad de vida (CV)⁵. En este sentido, existe controversia en lo publicado hasta la fecha; con estudios que abogan por una peor CV en estos supervivientes asociado al tratamiento recibido^{6,7}, mientras que otros no hallan estas diferencias⁸.

Todos estos aspectos, tanto los relacionados con los estados crónicos de salud como con su CV, deben de ser evaluados y abordados desde una perspectiva global y multidisciplinar en el seguimiento de estos pacientes⁹, surgiendo la necesidad de analizar la situación actual.

En este sentido, el objetivo del presente estudio es evaluar la prevalencia de comorbilidades como indicadores del estado crónico de salud y los factores asociados a su desarrollo, así como la CV y las condiciones relacionadas con la percepción individual en cada una de sus esferas en una población adulta con más de 10 años de supervivencia de LA infantil.

Material y métodos

Población de estudio

Estudio transversal de todos los supervivientes de LA infantil (mieloblástica [LAM] y linfoblástica [LAL]), mayores de edad, diagnosticados entre los años 1995 y 2006, con una supervivencia de al menos 10 años. Los datos sobre el diagnóstico (edad, tipo de cáncer, dosis acumuladas de quimioterápicos, terapias coadyuvantes) y seguimiento (evolución de la enfermedad, recaídas, parámetros antropométricos, analíticos y ecocardiográficos evolutivos) fueron recopilados de forma retrospectiva. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado escrito para formar parte del estudio, el cual fue aprobado por el Comité de Ética.

Criterios de inclusión: edad al diagnóstico < 14 años, edad en el momento de la evaluación > 18 años, disponibilidad del historial médico e información completa del tratamiento recibido, haber completado ≥ 10 años de seguimiento clínico tras el diagnóstico,

firma de consentimiento informado y aceptación de entrada en el estudio, cumplimentación voluntaria de las encuestas solicitadas, realización exámenes de laboratorio requeridos (fig. 1).

Principios del tratamiento

El tratamiento quimioterápico incluyó antraciclinas en todos los casos. Los principios del tratamiento de la leucemia se basan en regímenes de poliquimioterapia, establecidos según los protocolos: PETHEMA LAL BR01, LAL 96, LAL 99 para las LAL; y HIVH-LAM-2002, SHOP-LANL 2001 en las LAM, que incluyen diferentes fases (de inducción, consolidación 1-2, reinducción/mantenimiento), con múltiples agentes quimioterápicos, entre los que se incluyen las dosis acumuladas de: citarabina, ciclofosfamida, metotrexato, asparaginasa y antraciclinas (doxorubicina en las LAL e idarrubicina en las LAM); las dosis acumuladas de idarrubicina se convirtieron al equivalente en dosis de doxorubicina multiplicando por un factor corrector de 5¹⁰; y las dosis acumuladas de corticoides se calcularon en equivalentes a prednisona mediante la fórmula: dosis acumuladas prednisona + (dosis acumuladas dexametasona $\times 6,7$)¹¹. La duración del tratamiento fue de unos 2 años, salvo que precisasen prolongación del tratamiento por recaída o mala respuesta.

Según la diseminación y la clasificación del riesgo tumoral, algunos de los pacientes precisaron TPH (allogénico o autotrasplante) o RT (cráneo-espinal si afectación del sistema nervioso central o irradiación corporal total como régimen de acondicionamiento pre-trasplante), con dosis totales acumuladas entre 18-24 Gy. Ambas incluyen el sistema hipotálamo-hipofisario como campo de irradiación, implicando mayor riesgo de anomalías neuroendocrinas, por lo que fueron evaluadas conjuntamente.

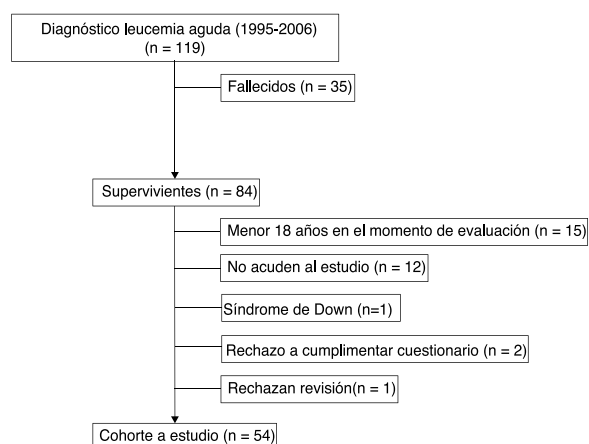


Figura 1. Diagrama de selección de la cohorte.

Estado crónico salud

Mediante la revisión de las historias clínicas, se recogieron datos sobre comorbilidades crónicas (cardiotoxicidad, síndrome metabólico, sobrepeso/obesidad, hipotiroidismo, déficit de hormona de crecimiento (GH), alteraciones gonadales, hipotiroidismo, osteoporosis, cataratas, depresión mayor). Se estableció la puntuación de gravedad según los criterios de la NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (versión 4.03)¹² en: leve (grado 1), moderado (grado 2), grave (grado 3) o amenazante para la vida (grado 4). Se definió síndrome metabólico según los criterios establecidos por el National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III report (ATP III)¹³, como la presencia de al menos 3 de 5 factores de riesgo: obesidad por diámetro de cintura mayor de 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres; hipertrigliceridemia ≥ 150 mg/dl o en tratamiento; HDL-colesterol menor de 40 mg/dl en hombres y 50 mg/dl en mujeres; hipertensión arterial (HTA) como presión arterial mayor de 135/85 mmHg, e hiperglucemia, niveles de glucosa en ayunas mayor de 110 mg/dl.

Todas las mediciones se realizaron por triplicado y se consideró definitiva la media de las 3 lecturas.

Calidad de vida

La CV se evaluó mediante la versión española del cuestionario SF-36 realizado de forma presencial y voluntaria durante una visita médica. El cuestionario SF-36 es un instrumento validado en la población adulta y reproducible para la evaluación del estado de salud en los supervivientes de cáncer infantil. Está compuesto por 36 preguntas que valoran los estados tanto positivos como negativos de la salud, evaluando 8 subescalas: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. Adicionalmente, el SF-36 incluye un ítem de transición que pregunta sobre el cambio en el estado de salud general respecto al año anterior. La puntuación del cuestionario se realiza de 0 a 100, tras homogeneización y transformación lineal de cada una de las subescalas, siendo 0 el peor estado de salud para esa dimensión y 100 el mejor. El cuestionario permite el cálculo de 2 puntuaciones sumario (físico y mental), mediante la combinación de las puntuaciones de cada dimensión; además de la puntuación global¹⁵. Valores por encima de 50 (10 desviaciones estándar [DE]) se consideran satisfactorios, con valores de normalidad basados en los estándares de la población española¹⁴.

Análisis estadístico

Para establecer la distribución normal de las variables se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias y porcentajes, y las cuantitativas mediante la media (DE). Se empleó prueba de la chi al cuadrado para comparación de porcentajes. Se emplearon las pruebas t Student o U de Mann-Whitney según la normalidad de las variables para la comparación de medias en la evaluación de los predictores de CV. El test de regresión logística bivariante se empleó para analizar el riesgo de las diferentes comorbilidades según el tratamiento coadyuvante utilizado. Las covariables incluidas en el análisis fueron: edad al diagnóstico, sexo y riesgo leucemia. La regresión lineal multivariante se empleó para examinar la puntuación media del SF-36 entre los grupos de tratamiento ajustado a otras variables (sexo, riesgo leucemia, estados crónicos de salud aislados y comorbilidades graves). El análisis estadístico se efectuó con el paquete estadístico SPSS versión 21.0. El límite mínimo de significación estadística aceptado en el cálculo estadístico fue del 95% ($p < 0,05$).

Resultados

Características de la cohorte

Cohorte de 54 supervivientes de LA con edad media en el momento de la encuesta de 22,5 (4,1) años (18-35 años) y el tiempo desde el diagnóstico de 17,04 (4,16) años (10,4-27,6 años). Las características demográficas de la cohorte se describen en la **tabla 1**. Cinco pacientes presentaron recidiva tumoral (3 a nivel medular y uno testicular y uno ovárico) y un paciente presentó un segundo tumor (tiroideo).

Comorbilidades crónicas

Más de la mitad (53,7%) presentó al menos una comorbilidad tardía; el 40,7%, 2 o más. Once supervivientes (20,3%) tuvieron un estado crónico de salud clasificado como grave. Las comorbilidades fueron más prevalentes en pacientes con leucemias de alto riesgo (AR) (73,3%), trasplantados (66,6%) y los que recibieron RT (66,6%) $p < 0,05$. Las leucemias de AR tuvieron una probabilidad 3,2 veces mayor (IC del 95%: 1,28-5,92) de presentar 2 o más enfermedades a largo plazo.

La prevalencia de las comorbilidades se describe en la **tabla 2**. El desarrollo de hipotiroidismo se asoció al tratamiento con RT (3,8 IC del 95%: 1,41-5,79), sin diferencias en el sexo (mujeres OR 1,5 IC del 95%: 0,6-4,1) ni edad al diagnóstico (> 5 años OR 1,2, IC del 95%: 0,87-1,76). El 14,8% de los supervivientes presentó síndrome metabólico, con un riesgo 4,4 veces superior (IC del 95%: 1,61-19,8) en los que recibieron RT y hasta 9,5 (IC del 95%: 1,92-41,88) veces en los tratados con TPH, tomando como referencia a los pacientes con quimioterapia a dosis altas. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo (20,8% mujeres vs. 10% hombres), subtipo de LA (14,3% LAL vs. 25% LAM) ni tratamiento corticoide recibido (4.437 [1.009] vs. 3.321 [977] mg/m²). La frecuencia de cada uno de sus componentes se muestra en la **tabla 3** y los factores de riesgo para su desarrollo, en la **tabla 4**.

El déficit de gonadotropinas se asoció también al tratamiento recibido: RT (ORa 3,6; IC del 95%: 1,32-5,17) y TPH (ORa 3,8; IC del 95%: 1,44-5,54), así como el déficit de GH a RT (ORa 9,5; IC del 95%: 1,92-31,88). La disfunción

Tabla 1

Características demográficas de la cohorte a estudio y estudio comparativo con el total de supervivientes

Sexo	
Femenino	29 (53,7)
Masculino	25 (46,3)
Edad al diagnóstico	
< 5 años	30 (55,6)
> 5 años	24 (44,4)
Tipo leucemia	
Linfoblástica	50 (92,6)
Mieloblástica	4 (7,4)
Estratificación riesgo tumoral	
BR/RI	39 (72,2)
AR	15 (27,8)
Dosis acumuladas antraciclina (mg/m ²)	
≤ 250	38 (70,4)
≥ 250	16 (29,6)
Irradiación corporal total	
Sí	12 (22,2)
No	42 (77,8)
Trasplante progenitores hematopoyéticos	
Sí	9 (16,7)
No	45 (83,3)

AR: alto riesgo; BR: bajo riesgo; RI: riesgo intermedio.

Tabla 2
Prevalencia de las comorbilidades crónicas y clasificación según el grado de severidad

Comorbilidades	Total (n = 54)n (%)	Clasificación según gravedad			
		Grado 1, n (%)	Grado 2, n (%)	Grado 3, n (%)	Grado 4, n (%)
Cardíacas					
Disfunción sistólica subclínica	10 (18,5)	9/10 (90)	1/10 (10)	–	–
Endocrinológicas	8 (14,8)	–	3/11 (27,3)	8/11 (72,3)	–
Síndrome metabólico	11 (20,3)	7/10 (70)	–	–	–
Obesidad (perímetro cintura)	10 (18,5)	5/6 (83,3)	1/6 (16,6)	–	–
HDL-c	6 (11,1)	–	–	1/1 (100)	–
Triglicéridos	1 (1,8)	9/9 (100)	–	–	–
Hiper glucemia	9 (16,7)	–	5/5 (100)	–	–
HTA	5 (9,3)	–	4/4 (100)	–	–
Déficit de GH	4 (7,4)	–	13/13 (100)	–	–
Hipogonadismo	13 (24,7)	1/1 (100)	–	–	–
Hipotiroidismo	1 (1,8)	–	–	–	–
Osteoporosis en tratamiento	–	–	–	–	–
Oculares	3 (5,6)	2/3 (66,7)	–	1/3 (33,3)	–
Cataratas	–	–	–	–	–
Psiquiátricas	–	–	–	–	–
Depresión mayor	1 (1,8)	–	–	1/1 (100)	–

GH: hormona de crecimiento; HDL-c: lipoproteína de alta densidad; HTA: hipertensión arterial.

cardíaca subclínica valorada mediante técnicas de deformación miocárdica (strain) se asoció al tratamiento con dosis acumuladas ≥ 250 mg/m² de antraciclina (ORa 5,1; IC del 95%: 1,7-21,3).

Calidad de vida

La percepción global de la CV fue excelente o muy buena en el 90,7%, con una puntuación media de 86,3 (14) (mediana 91) (tabla 4). Casi la totalidad (92,6%) de los supervivientes refirieron un estado de salud estable, similar al del año anterior. Los pacientes con LA de AR y los tratados con dosis altas de antraciclina presentaron peor CV global (tabla 4). La edad al diagnóstico no implicó una peor CV, aunque la puntuación en la subescala de funcionamiento social fue menor en los mayores de 5 años al diagnóstico (83,9 [17,7] vs. 92,5 [4,8], $p < 0,05$) ($r = -0,72$, $p < 0,05$).

Los pacientes con comorbilidades graves presentaron peor CV global (80,4 [17,1] vs. 88,7 [11,8], $p < 0,05$). Y aquellos con ≥ 2 estados crónicos de salud peor puntuación en el sumario físico (84,6 [14,6] vs. 93,8 [6,6], $p < 0,05$). Los obesos y los supervivientes con hipotiroidismo reportaron una peor percepción en el sumario físico a expensas principalmente de la subescala sobre la salud general (50,6 [26,4] vs. 79,6 [17,8]; 61,7 [18,7] vs. 82,1 [13,5], $p < 0,05$, respectivamente) y del funcionamiento físico (89,7 [17,2] vs. 97,7 [6,4]; 84,3 [16,8] vs. 90,1 [5,6], $p < 0,05$). En los pacientes con hipogonadismo la puntuación fue significativamente menor en el sumario mental en relación con el rol emocional (66,6 [32] vs. 87,7 [19,2]); el 80% de ellos mostraron un resumen mental por debajo del primer cuartil. Otros estados crónicos de salud, como la disfunción miocárdica subclínica, la diabetes o la HTA, no obtuvieron diferencias significativas (tabla 4). En el análisis multivariante, solo la presencia de comorbilidades graves (β : 8,2; $p < 0,05$) o desarrollo

Tabla 3
Factores de riesgo asociados a los componentes del síndrome metabólico

(perímetro de cintura)	Obesidad abdominal		Descenso HDL-c		Aumento triglicéridos		Alteración metabolismo glucosa		Elevación presión arterial	
	OR (IC del 95%)	p	OR (IC del 95%)	p	OR (IC del 95%)	p	OR (IC del 95%)	P	OR (IC del 95%)	p
Sexo										
Mujer	3,4 (1,16-12,8)	< 0,05	3,89 (1,1-14,8)	< 0,05	2,2 (0,67-6,49)	NS	–	NS	3 (0,989,13)	NS
Varón (referencia)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Edad										
Menor 5 años	2,3 (0,89-7,6)	NS	0,9 (0,26-3,1)	NS	2,39 (0,69-6,61)	NS	–	NS	2,2 (0,87-6,49)	NS
Mayor 5 años (referencia)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Riesgo tumoral										
Alto riesgo	3,19 (1,08-9,6)	< 0,05	4,8 (1,26 - 18,3)	< 0,05	4,3 (1,23-20,5)	< 0,05	–	NS	4,6 (1,21-16,5)	< 0,05
Bajo riesgo (referencia)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Dosis acumuladas antraciclina										
Mayor 250 mg/m ²	1,8 (0,63-6,5)	< 0,05	4,1 (1,21-16,5)	< 0,05	3,8 (0,88-16,9)	NS	–	NS	4,8 (1,37-18,2)	< 0,05
Menor 250 mg/m ² (referencia)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Radioterapia										
Sí	3,3 (1,13-10,9)	< 0,05	3,2 (1,08-13,7)	< 0,05	2,5 (0,79-7,23)	NS	–	< 0,05	0,8 (0,35-4,99)	NS
No (referencia)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Trasplante de progenitores										
Sí	4,4 (1,71-19,8)	< 0,05	6 (1,74-25,1)	< 0,05	0,9 (0,49-5,08)	NS	–	< 0,05	3,5 (1,03-14,9)	< 0,05
No (referencia)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

HDL-c: lipoproteína de alta densidad; IC: intervalo confianza del 95%; ORa: odds ratio ajustada; p: nivel de significación estadística ($< 0,05$).

Tabla 4
Análisis de los predictores de la calidad de vida de los supervivientes de leucemia aguda infantil

	SF-36 Global		Resumen físico		Resumen mental	
	Media (DE)	p	Media (DE)	p	Media (DE)	p
<i>Sexo</i>						
Femenino	81,8 (18,8)	< 0,05	86,1 (15,2)	< 0,05	77,5 (25,5)	< 0,05
Masculino	89,9 (8,2)		93,9 (4,9)		85,8 (12,6)	
<i>Edad diagnóstico</i>						
< 5 años	84,7 (17,3)	NS	89,6 (13,9)	NS	79,8 (22,1)	NS
≥ 5 años	88,5 (9,1)		91,6 (6,8)		85,3 (13,9)	
<i>Riesgo tumoral</i>						
AR	83,2 (13,9)	< 0,05	85,3 (14,4)	< 0,05	80,2 (17,2)	< 0,05
BR	89,5 (9,7)		92,4 (8,9)		87,6 (10,9)	
<i>Dosis acumuladas antraciclinas</i>						
< 250 mg/m ²	89,4 (6,9)	NS*	91,25 (7,3)	NS	87,6 (8,2)	< 0,05
≥ 250 mg/m ²	85 (16,5)		90,1 (12,8)		79,9 (22,5)	
<i>Radioterapia</i>						
Sí	82,3 (16,3)	NS	84,6 (16,5)	< 0,05	80,2 (17,7)	NS*
No	87,5 (13,8)		92,1 (9)		82,7 (20,3)	
<i>Trasplante progenitores hematopoyéticos</i>						
Sí	80,8 (16,9)	NS	85,2 (16,9)	NS	77,2 (19)	< 0,05
No	85,8 (13,1)		91,4 (9,2)		83,1 (17,8)	
<i>Síndrome metabólico</i>						
Sí	81,05 (18,4)	NS	80,5 (19,1)	< 0,05	81,6 (18,7)	NS
No	87,2 (13,6)		92,92 (8,6)		82,3 (20)	
<i>Obesidad</i>						
Sí	80,7 (17)	NS	80 (18,4)	< 0,05	81,5 (17,71)	NS
No	88,3 (11,2)		92 (5,7)		84,4 (17,6)	
<i>HTA</i>						
Sí	82,8 (18,4)	NS*	87,3 (17,7)	NS*	82,8 (22,7)	NS*
No	87 (13,3)		91,3 (9,3)		82 (19)	
<i>Hiper glucemia ayunas</i>						
Sí	86,2 (14,6)	NS*	89,8 (12,1)	NS*	81,6 (20,7)	NS*
No	87,6 (7,6)		93,8 (4)		85,1 (12,5)	
<i>Hipertrigliceridemia</i>						
Sí	84,9 (15,8)	NS*	89,8 (12,8)	NS*	87,7 (14,2)	NS*
No	91,3 (5,7)		92,3 (5,1)		92 (5,8)	
<i>Disfunción cardiaca subclínica</i>						
Sí	84,7 (10,4)	NS	90,3 (5,8)	NS*	78,9 (18,3)	NS*
No	86,7 (15,4)		90,5 (12,6)		83,1 (20,1)	
<i>Alteración tiroidea</i>						
Sí	82,9 (14,8)	NS	84,9 (15,6)	< 0,05	81 (16,5)	NS
No	87,5 (14,2)		92,4 (8,9)		82,6 (20,8)	
<i>Hipogonadismo</i>						
Sí	73,2 (20,3)	NS*	75,2 (23,5)	NS*	68,2 (20,5)	< 0,05*
No	87,7 (16,2)		91,7 (8,9)		83,6 (19,2)	
<i>Comorbilidades</i>						
Ninguna	89,8 (12,1)	NS	93,8 (6,6)	< 0,05	85,9 (18,2)	NS
Una	84,2 (13,6)		87,1 (14,03)		80,9 (18,1)	
Dos o más	82,7 (15,8)		84,6 (14,6)		78,5 (20,6)	
<i>Severidad comorbilidades</i>						
Grado 1-2	88,7 (11,8)	< 0,05	92,7 (5,7)	< 0,05	84,6 (18,8)	< 0,05
Grado 3-4	80,4 (17,1)		85,6 (16,2)		74,2 (21,3)	

Puntuaciones medias del cuestionario SF36 sobre 100 a nivel global y de los 2 componentes sumario (físico y mental).

En negrita, p < 0,05: nivel de significación estadística.

AR: alto riesgo; BR: bajo riesgo; DE: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial.

* Test no paramétricos.

de 2 o más comorbilidades (β : 13,3; p < 0,05) fueron predictores de peor sumario físico.

Discusión

El aumento en la supervivencia de la LA infantil en las últimas 3 décadas es un hecho extraordinario. Sin embargo, la supervivencia sin secuelas, entendida como la ausencia de problemas de salud

secundarios al tumor o al tratamiento recibido, continúa siendo hoy en día un reto. Los resultados del presente estudio muestran que tras la curación de la LA infantil el 53,7% de estos pacientes seguirán requiriendo atención médica a largo plazo, pudiendo sumarse en cada uno de ellos más de un estado crónico de salud (40,7%)^{15,16}

Las secuelas desarrolladas son principalmente endocrológicas y cardiovasculares. Entre ellas, el hipotiroidismo fue la más prevalente, con una menor afectación de otros ejes

hipotálamo-hipofisarios (GH y gonadotropinas), cuyo desarrollo estuvo asociado principalmente al tratamiento radioterápico¹⁷⁻¹⁹. Tras el hipotiroidismo, la obesidad constituye una de las principales comorbilidades de esta población relacionada con el riesgo tumoral y el tratamiento recibido, siendo más frecuente en el sexo femenino¹⁸⁻²¹. Su presencia se encuentra íntimamente ligada al desarrollo de alteraciones en el metabolismo lipídico con descenso del HDL-colesterol, el cual es un importante predictor de eventos cardiovasculares. La obesidad constituye además el factor de riesgo principal para el desarrollo de síndrome metabólico²¹, cuya prevalencia fue ligeramente menor (44,4%) a la descrita por otros autores, como Gurney et al.²² o van Waas et al.²³. En cuanto al impacto del tratamiento sobre el desarrollo de síndrome metabólico, hallamos un mayor riesgo en aquellos pacientes que recibieron TPH o RT, resultados que ratifican lo descrito por otros autores¹⁹⁻²¹. Además, a la importante prevalencia de todos estos factores de riesgo cardiovascular (FRCV) se añade el riesgo de desarrollar disfunción cardíaca subclínica, lo cual aumenta la morbimortalidad tardía de forma exponencial³.

Por otro lado, estas condiciones crónicas de salud influyen en la percepción individual de algunas de las esferas de su CV. De tal modo que los supervivientes obesos perciben peor su CV desde el punto de vista físico²⁴, mientras que aquellos que presentan déficit de gonadotropinas lo hacen desde el punto de vista mental^{8,24}. Estas diferencias no se encuentran solo con relación a las comorbilidades, sino que la percepción de la CV es diferente en función del tratamiento recibido. Así, los sujetos con leucemias de AR que precisan dosis mayores de antraciclina refieren una CV global peor que las de bajo riesgo (BR). Por otro lado, los supervivientes tratados mediante terapias coadyuvantes, como la RT, perciben peor su condición física, por una peor valoración de su funcionamiento físico^{25,26}, mientras que los supervivientes trasplantados lo hacen a nivel mental^{27,28}. Estos hallazgos podrían estar en relación con las comorbilidades asociadas a cada una de las terapias recibidas. De tal modo que, como muestran los resultados, los principales predictores de una peor percepción en la CV a nivel del sumario físico serían la presencia de ≥ 2 comorbilidades o la presencia de alguna comorbilidad grave.

Sin embargo, pese a que más de la mitad de la cohorte presentó al menos un estado crónico de salud y de que existen diferencias entre los supervivientes con relación a sus comorbilidades, todos los supervivientes reportaron una CV con valores absolutos por encima de la media española para la edad, si tomamos como referencia los únicos datos españoles publicados hasta el momento por Vilagut et al. en 2008¹⁵. Hecho que contrastaría con lo publicado por otros autores como Benadiba et al.²⁶ o Kanellopoulos et al.²⁹ en una cohorte Noruega de 285 supervivientes de LAL en la que el 32% refería mala CV (puntuación < 40). Estas discrepancias se han plasmado en la literatura en los últimos años con resultados opuestos⁵⁻⁸. Pero la mayoría de los estudios realizados en supervivientes de LAL a nivel europeo^{8,25,30} concuerdan con que la CV global de estos pacientes es satisfactoria y similar a la de controles sanos.

A pesar de las limitaciones que implica un estudio transversal, sobre la percepción evolutiva de la CV y el desarrollo de las comorbilidades descritas, se trata de una cohorte homogénea en cuanto a la edad, sexo y raza, con un largo periodo de seguimiento, que recopila una información completa sobre el diagnóstico, el tratamiento y los estados crónicos de salud en una muestra representativa de un hospital español de tercer nivel.

Si bien es cierto que se necesitan estudios longitudinales de amplias cohortes para poder establecer generalizaciones y que el pequeño tamaño muestral reduce la potencia de los resultados obtenidos, el presente trabajo muestra implicaciones importantes sobre la prevalencia de distintas comorbilidades a largo plazo relacionadas algunas de ellas con el tratamiento recibido. A pesar de que

los protocolos de tratamiento han sido modificados en los últimos años, con un descenso en el empleo de tratamientos coadyuvantes como la irradiación corporal total, existen largas cohortes de pacientes supervivientes que los recibieron, que son en la actualidad adultos jóvenes con una larga esperanza de vida, sobre los cuales podemos aplicar nuestros resultados.

Por ello, podemos concluir que aunque la mayoría de las comorbilidades fueron leves-moderadas, más de la mitad de los supervivientes presentaron algún estado crónico de salud tardío, relacionada con el tratamiento recibido. Pese a que su desarrollo puede influir en la percepción individual de alguna de las esferas de su CV, de forma global los supervivientes de LA infantil reportan una CV muy buena, por encima de la media española. Estos hallazgos implican que el cáncer no acaba cuando finaliza el tratamiento curativo, sino que se trata de una población de riesgo que precisa un adecuado seguimiento y evaluación a largo plazo tanto de los aspectos somáticos, como de su estabilidad física, social y emocional, que puedan modificar el transcurso de su estado de salud. Con el objetivo no solo de disminuir la mortalidad relacionada con el cáncer, sino de prolongar la supervivencia libre de secuelas a largo plazo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gatta G, Rossi S, Foschi R, Trama A, Marcos-Gragera R, Pastore G, et al. Survival and cure trends for European children, adolescents and young adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia from 1982 to 2002. *Haematologica*. 2013;98:744-52.
- Robison LL, Hudson MM. Survivors of childhood and adolescent cancer: Life-long risks and responsibilities. *Nat Rev Cancer*. 2014;14:61-70.
- Bhatia S, Armenian SH, Armstrong GT, Broeder E, Hawkins MM, Kremer L, et al. Collaborative research in childhood cancer survivorship: The current landscape. *J Clin Oncol*. 2015;33:64-3055.
- Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17:R141-59.
- Wallander JL, Koot HM. Quality of life in children: A critical examination of concepts, approaches, issues, and future directions. *Clin Psychol Rev*. 2016;45:131-43.
- Sundberg KK, Wettergren L, Frisk P, Arvidson J. Self-reported quality of life in long-term survivors of childhood lymphoblastic malignancy treated with hematopoietic stem cell transplantation versus conventional therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1382-7.
- Berbis J, Michel G, Chastagner P, Sirvent N, Demeocq F, Plantaz D, et al. A French cohort of childhood leukemia survivors: Impact of hematopoietic stem cell transplantation on health status and quality of life. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:1065-72.
- Schultz KA, Chen L, Chen Z, Kawashima T, Oeffinger KC, Woods WG, et al. Health conditions and quality of life in survivors of childhood acute myeloid leukemia comparing postremission chemotherapy to BMT: A report from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:729-36.
- Heins MJ, Korevaar JC, Hopman PE, Donker GA, Schellevis FG, Rijken MP. Health-related quality of life and health care use in cancer survivors compared with patients with chronic diseases. *Cancer*. 2016;122:962-70.
- Tolba KA, Deliyargis EN. Cardiotoxicity of cancer therapy. *Cancer Invest*. 1999;17:408-22.
- Hudson MM, Ehrhardt MJ, Bhakta N, Baassiri, Eissa H, Chemaitilly W, et al. Approach for classification and severity grading of long-term and late-onset health events among childhood cancer survivors in the St Jude Lifetime Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26:666-74.
- Grundty SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.
- Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permyner-Miraldal G, Quintana JM, et al. El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit*. 2005;19:135-50.
- Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, Garina O, López-García E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:726-35.
- Phillips SM, Padgett LS, Leisenring WM, Stratton KK, Bishop K, Krull KR, et al. Survivors of Childhood Cancer in the United States: Prevalence and Burden of Morbidity. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the*

- American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2015;24:653-63.
17. Tonorezos ES, Hudson MM, Edgar AB, Kremer LC, Sklar CA, Hamish W, et al. Screening and management of adverse endocrine outcomes in adult survivors of childhood and adolescent cancer. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3:545-55.
 18. Wilhelmsson M, Vatanen A, Borgström B, Gustafsson B, Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, et al. Adverse health events and late mortality after pediatric allogeneic hematopoietic SCT—two decades of longitudinal follow-up. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50:850-7.
 19. Friedman DN, Hilden P, Moskowitz CS, Suzuki M, Boulad F, Kernan NA, et al. Cardiovascular risk factors in survivors of childhood hematopoietic cell transplantation treated with total body irradiation: A longitudinal analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:475-82.
 20. Faienza MF, Delvecchio M, Giordano P, Cavallo L, Grano M, Brunetti G, et al. Metabolic syndrome in childhood leukemia survivors: A meta-analysis. *Endocrine*. 2015;49:353-60.
 21. Gibson TM, Ehrhardt MJ, Ness KK. Obesity and metabolic syndrome among adult survivors of childhood leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17:17.
 22. Gurney JC, Ness KK, Sibley SD, O'Leary M, Dengel DR, Lee JM, et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006;107:1303-12.
 23. Van Waas M, Neggers SJ, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. Components of the metabolic syndrome in 500 adult long-term survivors of childhood cancer. *Ann Oncol*. 2010;21:1121-6.
 24. Kanellopoulos A, Hamre HM, Dahl AAD, Fossà SD, Ruud E. Factors associated with poor quality of life in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:849-55.
 25. Essig S, von der Weid NX, Strippoli MPF, Rebholz CE, Michel G, Rueegg CS, et al. Health-related quality of life in long-term survivors of relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One*. 2012;7:e38015.
 26. Benadiba J, Michel G, Auquier P, Chastagner P, Kanold J, Poirée M, et al. Health status and quality of life of long-term survivors of childhood acute leukemia: The impact of central nervous system irradiation. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37:109-16.
 27. Sanders JE, Hoffmeister PA, Storer BE, Appelbaum FR, Storb RF, Syrjala KL. The quality of life of adult survivors of childhood hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:746-54.
 28. Zebrack BJ, Landier W. The perceived impact of cancer on quality of life for post-treatment survivors of childhood cancer. *Qual Life Res*. 2011;20:1595-608.
 29. Kanellopoulos A, Hamre HM, Dahl AA, Fossà SD, Ruud E. Factors associated with poor quality of life in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:849-55.
 30. Harila MJ, Salo J, Lanning M, Viikkumaa I, Harila-Saari AH. High health-related quality of life among long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55:331-6.

4. RESUMEN

4.1 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

- Determinar si existe daño miocárdico tardío en supervivientes de leucemia aguda infantil que han recibido tratamiento quimioterápico cardiotoxico con antraciclinas mediante la monitorización de la fracción de eyección desde el diagnóstico hasta finalización del seguimiento (10 años de supervivencia tras haber recibido el tratamiento).
- Evaluar la función ventricular sistólica mediante *speckle tracking* en los supervivientes con función sistólica conservada, valorada mediante la fracción de eyección, para conocer el daño miocárdico subclínico precoz. Y analizar la correlación entre los valores de la función contráctil obtenidos mediante *speckle tracking* frente a los obtenidos por otros métodos como: modo M, ecografía bidimensional y doppler tisular para conocer su validez. Así como identificar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de disfunción sistólica subclínica a largo plazo en en estos supervivientes.
- Conocer la utilidad de biomarcadores como predictores de disfunción miocárdica subclínica, determinando la correlación entre sus niveles plasmáticos y el daño miocárdico objetivado mediante ecocardiografía.
- Identificar si existen comorbilidades cardiovasculares, analizar su evolución desde el diagnóstico hasta los 10 años de supervivencia y evaluar posibles condicionantes relacionados con el desarrollo esos factores de riesgo cardiovascular.
- Analizar todos los posibles estados crónicos de salud en los supervivientes de leucemia aguda infantil, así como la prevalencia de cada uno de ellos y los factores de riesgo para desarrollarlos.

- Investigar la percepción individual de calidad de vida de estos supervivientes, la implicación del tratamiento recibido y de las comorbilidades crónicas desarrolladas en la percepción de su calidad de vida.

4.2. APORTACIONES DEL DOCTORANDO

En concordancia con los objetivos de esta tesis, se ha estudiado el daño miocárdico subclínico en los supervivientes de leucemia aguda infantil mediante diferentes métodos de análisis de la función miocárdica, así como otras comorbilidades y la influencia de las mismas sobre la percepción individual de su calidad de vida. Para realizar este estudio se ha seguido cronológicamente el siguiente esquema de trabajo:

1. Análisis retrospectivo de la evolución temporal de la función sistólica y diastólica desde el diagnóstico de la enfermedad, durante el tratamiento y a lo largo del seguimiento mediante las técnicas de evaluación disponibles en el momento.
2. Evaluación de la validez de la técnica *speckle tracking* tras conocer la evolución de la función miocárdica a lo largo de 10 años de seguimiento. Para ello, se ha evaluado la presencia de disfunción subclínica mediante dicha técnica y se han comparado los resultados con los obtenidos por ecografía bidimensional, modo M y doppler tisular.
3. Por otro lado, se examinó el valor de los biomarcadores sanguíneos (troponina T y NT-proBNP) como posibles predictores del daño miocárdico subclínico.
4. Además del daño miocárdico se ha analizado de forma retrospectiva la evolución del riesgo cardiovascular en estos supervivientes desde el diagnóstico hasta el final del seguimiento. Así como el desarrollo de otras comorbilidades crónicas a los 10 años de haber sobrevivido al tratamiento.
5. Por último, se ha llevado a cabo una evaluación de la percepción de la calidad de vida de estos supervivientes mediante un cuestionario validado realizado de forma presencial, y la posible repercusión de todas las comorbilidades crónicas sobre su calidad de vida.

De forma resumida, se describen los aspectos abordados a lo largo de la investigación realizada, los resultados obtenidos y su análisis. Todo ello se recoge en el compendio de publicaciones que acompaña la tesis. Este esquema de trabajo proporciona el hilo argumental que contextualiza y relaciona las diferentes publicaciones compendiadas, justificando su unidad temática.

Conocido el potencial de cardiotoxicidad del tratamiento recibido para la curación de la leucemia aguda infantil, se ha analizado la evolución de la función cardiaca en estos supervivientes. Ya que a pesar de la optimización de los tratamientos oncológicos, las secuelas de los mismos continúan siendo un reto. De esta manera, hemos evidenciado, tal y como muestran los resultados del primer estudio, un descenso significativo de la fracción de eyección y de acortamiento ($-11,1 \pm 6,4$ y $-13,78 \pm 12,1$ respectivamente) desde el diagnóstico hasta el final del seguimiento (10 años tras la curación del cáncer). Se han puesto de manifiesto cómo este descenso de la fracción de eyección ha sido proporcional a las dosis acumuladas de antraciclinas, correlacionándose además con otros tratamientos concomitantes recibidos como la radioterapia y el trasplante de progenitores hematopoyéticos^{25,104}. De tal modo que, los supervivientes que habían presentado leucemias de mayor riesgo, las cuales precisaron tratamientos más intensivos para la curación, mostraban un mayor descenso asintomático de la fracción de eyección. Estos hallazgos resultan relevantes debido a que, permiten conocer los sujetos con mayor riesgo de presentar alteración en la función sistólica, los cuales precisarán por tanto un seguimiento más estrecho que aquellos de menor riesgo^{11,88}.

Así mismo, la reducción asintomática de la fracción de eyección a largo plazo demuestra la existencia de un daño miocárdico subclínico progresivo, siendo este descenso algo más acusado durante el periodo de tratamiento y manteniéndose de forma lentamente progresiva a lo largo de los años de seguimiento. Se ha objetivado, además, como dicha

reducción de la fracción de eyección llegó a ocasionar disfunción sistólica subclínica a los 10 años tras sobrevivir al tratamiento en seis de los 34 supervivientes estudiados, lo cual significa una prevalencia algo menor a la descrita por otras cohortes de supervivientes de leucemia infantil^{18,19,24}. A pesar de que dicha prevalencia no es muy alta, los hallazgos tienen una relevancia clínica importante ya que se trata de una secuela con elevada morbilidad, desarrollada en sujetos muy jóvenes con larga esperanza de vida y cuya aparición es irreversible, hecho que obliga a intentar encontrar estos hallazgos lo más precozmente posible durante el seguimiento de estos pacientes.

Por otra parte, la literatura propone que la fracción de eyección es una medida poco sensible para la evaluación de la disfunción miocárdica temprana, ya que cuando un paciente sufre una disfunción del VI objetivable mediante medidas volumétricas, la lesión miocárdica ya está establecida, y la capacidad de recuperación del miocardio, incluso con tratamientos médicos optimizados, se reduce exponencialmente con el paso del tiempo. Por ello, y dado que las medidas para reducir la cardiotoxicidad se centran en el diagnóstico y tratamiento tempranos de la disfunción subclínica del VI, surge la necesidad de investigar sobre estrategias que permitan una evaluación precisa y completa de la función sistólica y que permitan detectar de forma sensible alteraciones incipientes de la contractilidad de la fibra miocárdica.

Con este objetivo se planteó la necesidad de evaluar la incidencia de disfunción cardíaca subclínica mediante el empleo del *speckle tracking* bidimensional, ya que los avances en el campo de la imagen cardíaca han objetivado la capacidad de esta técnica para aportar una información precisa del daño miocárdico en fases iniciales, demostrando su superioridad frente a la fracción de eyección en la predicción del daño miocárdico secundario al tratamiento cardiotoxico^{44,48}. En este sentido, y dados los hallazgos relevantes de la primera publicación, se amplió la cohorte a estudio, aumentando los años de seguimiento, para poder analizar a

todos los pacientes con más de 10 años de supervivencia de LAL que recibieron los mismos protocolos de tratamiento y mismos criterios para recibir las dosis de poliquimioterapia. Los resultados de dichos análisis se muestran en una segunda publicación en la cual se demostró una mayor prevalencia de disfunción cardíaca subclínica evaluada por *speckle tracking* (strain longitudinal global) que la detectada por métodos clásicos como la fracción de eyección (21% vs. 7% respectivamente). Además, demostró que el strain es capaz de detectar daño miocárdico cuando la fracción de eyección es todavía normal en un 14% de los supervivientes. Esta reducción en la deformación miocárdica en los supervivientes de leucemia aguda infantil es una señal de cambios miocárdicos subclínicos que ocurren antes que la alteración en la fracción de eyección en pacientes que han recibido quimioterapia⁴⁷. El descenso de la capacidad de deformación (strain) longitudinal de estos supervivientes se ha correlacionado adecuadamente con otros parámetros de evaluación de la función sistólica como el doppler tisular (velocidad onda S' TDI, índice Tei), modo M (fracción de eyección, excursión anillo mitral) y la fracción de eyección por Simpson biplano. Sin embargo, el *speckle tracking* muestra un mayor número de sujetos con alteración asintomática de la función sistólica, presentando valores de strain por debajo de los valores de normalidad establecidos.

El daño de la fibra miocárdica detectado mediante strain fue una lesión global a nivel de todo el ventrículo, sin hallar alteraciones segmentarias a nivel de la contractilidad. A pesar de que su alteración segmentaria ha sido un fenómeno ampliamente discutido, con conclusiones discordantes entre estudios^{44,47,105,106}, nuestros resultados mostraron una alteración uniforme a nivel de todos los segmentos miocárdicos secundario al tratamiento recibido.

De la misma forma que se demostró en el primer artículo, en el segundo se ha objetivado como la disminución en los valores del strain longitudinal global se asociaron a las

dosis totales de antraciclinas recibidas, obteniendo valores significativamente menores del strain al final del seguimiento en aquellos supervivientes que habían recibido dosis acumuladas de antraciclinas ≥ 250 mg/m², así como al tratamiento concomitante con radioterapia y trasplante de progenitores hematopoyéticos^{20,24}. Sin embargo, no se ha encontrado una clara asociación con el sexo o edad al diagnóstico como describen otros autores^{14,18,20}. En cuanto a los biomarcadores, nuestros resultados no han podido establecer el valor del NT-proBNP como predictor precoz del daño miocárdico, ya que a pesar de existir una correlación significativa entre el aumento de su concentración sanguínea y el aumento del strain y/o descenso de la fracción de eyección, este biomarcador solo mostraba valores elevados por encima de los valores de normalidad en dos pacientes con disminución de la fracción de eyección, pero no en aquellos pacientes con disminución del strain longitudinal global y fracción de eyección conservada.

En base a los resultados obtenidos, se evidencia que, a pesar de que la fracción de eyección ha sido hasta la fecha la medida de función sistólica más ampliamente utilizada y aceptada para la medición de la función del VI, esta técnica detecta un menor porcentaje de sujetos con alteración subclínica en la capacidad contráctil miocárdica. De tal modo, la prevalencia de disfunción cardíaca subclínica estaría infraestimada bajo el empleo de la FEVI en comparación con el uso del *speckle tracking* en esta población. Por este motivo, esta técnica constituye una herramienta útil en el seguimiento de estos pacientes, dada la capacidad de detectar cambios tempranos en la contractilidad cardíaca. Demostrada la presencia de una cardiotoxicidad crónica subclínica que afecta principalmente a la función sistólica, con una prevalencia muy baja de alteración de la función diastólica (cercana al 3% en ambos estudios), estos hallazgos refuerzan la necesidad de continuar un seguimiento sistemático protocolizado a largo plazo en adultos supervivientes cáncer infantil que deberían incluir el *speckle tracking*

como una herramienta accesoria a las empleadas en la práctica diaria actual (Simpson biplano, modo M y doppler tisular) .

Los supervivientes de leucemia aguda infantil sufren, junto con el daño miocárdico, secuelas a nivel del sistema cardiovascular. En relación a este hecho, los resultados de la tercera publicación muestran que los supervivientes de leucemia aguda infantil son una población vulnerable para desarrollar enfermedad cardiovascular, presentando un aumento del IMC desde el diagnóstico hasta los 10 años tras haber superado la enfermedad, con una prevalencia de obesidad según este índice superior a la de la población general, asociada a un aumento de la resistencia insulínica. Así mismo, dichos supervivientes presentan un perfil dislipémico más aterogénico al final del seguimiento, con una elevación significativa de las cifras de colesterol LDL y descenso del HDL, acompañado de un discreto aumento de la tensión arterial sistólica, que no precisó tratamiento en ninguno de los pacientes. Estos hallazgos se encuentran asociados, al igual que la función miocárdica, con aquellos supervivientes que presentan un peor pronóstico tumoral y que, por tanto, precisan regímenes de tratamiento más intensivos con necesidad de terapias coadyuvantes.

Además de las secuelas cardiovasculares, los supervivientes de leucemia aguda infantil presentan otras comorbilidades crónicas. Así según lo observado en la cuarta publicación, las secuelas endocrinológicas son las más prevalentes en esta población, siendo de ellas la obesidad la segunda más frecuente, solo superada por la presencia de hipotiroidismo. La obesidad se ha relacionado, al igual que lo descrito previamente, con el tratamiento recibido (antraciclinas a dosis elevadas, radioterapia y trasplante de progenitores hematopoyéticos) y al alto riesgo tumoral; mostrando un riesgo hasta 3 veces superior en el sexo femenino. Esta secuela ha formado parte del síndrome metabólico, el cual estuvo presente en el 14,8% de los supervivientes. Otras secuelas como la presencia de hipogonadismo, déficit de hormona de

crecimiento o cataratas fueron mucho menos frecuentes. Sin embargo, más de la mitad de los supervivientes presentó al menos una comorbilidad tardía y el 40% dos o más, siendo la mayoría de ellas no graves. A pesar de ello, la calidad de vida global de estos supervivientes ha sido considerada como muy satisfactoria. Si bien es cierto que ciertas comorbilidades crónicas influyeron en la percepción individual de alguna de las esferas de su calidad de vida, como la obesidad a nivel físico o el hipogonadismo desde el punto de vista mental. La mayoría de los supervivientes reportaron una calidad de vida satisfactoria con puntuaciones absolutas por encima de la media española.

Todos estos hallazgos demuestran como el cáncer no acaba cuando finaliza el tratamiento, sino que se trata de una población con riesgo de presentar secuelas y comorbilidades a largo plazo, siendo la afectación cardíaca y cardiovascular una de las principales tras 10 o más años de supervivencia. Por ello, resulta necesario el seguimiento prolongado y multidisciplinar de esta población con el fin no solo de disminuir la mortalidad relacionada con la enfermedad en sí, sino para prolongar la supervivencia libre de secuelas a largo plazo o al menos evitar la progresión de las mismas.

4.3. METODOLOGÍA

4.3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

La investigación realizada en esta tesis doctoral comprende análisis retrospectivos y transversales de una cohorte de supervivientes de leucemia aguda infantil que recibió tratamiento (con quimioterápicos cardiotóxicos) y seguimiento en el Hospital Miguel Servet de Zaragoza, con una supervivencia entre 10 y 30 años.

4.3.2. SUJETOS DEL ESTUDIO

Los sujetos incluidos en este estudio son todos los pacientes afectos de leucemia aguda infantil tratados en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza para alcanzar su curación, que hayan recibido seguimiento en dicho hospital durante el tratamiento y tras la finalización del mismo al menos durante 10 años, hasta 30, tanto en el servicio de Oncología pediátrica como en el de Cardiología infantil.

Criterios de inclusión: haber recibido tratamiento con antraciclinas, junto con otros agentes quimioterápicos, haber sobrevivido al menos 10 años desde el inicio del tratamiento, firma de consentimiento informado y aceptación de entrada en el estudio, realización de encuestas escritas y exámenes de laboratorio requeridos en el estudio, calidad suficiente de los análisis ecocardiográficos realizados, disponibilidad de historial médico, seguimiento hasta el momento actual en HUMS.

Criterios de exclusión: Se ha excluido a aquellos pacientes fallecidos antes de finalizar el tratamiento, pacientes perdidos durante su seguimiento o aquellos en los que no se localizaron datos en los registros.

4.3.3. VARIABLES ANALIZADAS

En cada uno de los pacientes se determinaron las siguientes variables:

1. Datos demográficos: fecha de nacimiento, fecha diagnóstico del cáncer, fecha fin tratamiento, sexo, país de origen.
2. Datos tumorales: tipo de tumor, presencia de afectación extramedular, tiempo hasta la remisión, presencia o no de recaída tumoral.
3. Parámetros del tratamiento: tipo de antraciclina empleada, dosis por ciclo de la misma, número de ciclos, dosis total acumulada por m^2 , tiempo de infusión del fármaco antraciclínico, protocolo de tratamiento empleado, administración de otros quimioterápicos: vincristina, ciclofosfamida, arabinósido de citosina o 5-fluoracilo (dosis totales recibidas por m^2), dosis totales de corticoides recibidas (prednisona y dexametasona) (mg/m^2), irradiación corporal total o mediastínica, con la dosis por ciclo, número de ciclos y dosis total recibida, necesidad de trasplante de médula ósea.
4. Parámetros antropométricos: peso (Kg), talla (cm), perímetro cefálico, perímetro braquial, cadera y cintura (cm), Índice de masa corporal o índice de Quetelet (Kg/m^2), pliegue bicipital, tricipital, subescapular y suprailíaco (mm), porcentaje de masa grasa y masa magra (%).
5. Parámetros ecocardiográficos de evaluación cardiológica:
 - a. Ecografía 2D:
 - Parámetros de función ventricular sistólica: Fracción eyección ventrículo izquierdo

(%) (FEVI) por modo M y Simpson bilano, TAPSE, DTI, Dp/dt.

- Parámetros de función ventricular diastólica: Velocidad flujo anillo mitral (E) y velocidad diastólica precoz mitral (e') y su ratio E/e'.
 - b. *Speckle tracking*: Strain o porcentaje de deformación miocárdica global y por segmentos (%): a nivel longitudinal (basal medio y apical 17 segmentos), y circunferencial (basal, medio y apical 8 segmentos)
6. Alteraciones del ritmo (electrocardiograma).
7. Parámetros de monitorización cardiovascular:
- a. Analíticos:
 - Metabolismo lipídico: Colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos.
 - Glucosa, Hemoglobina glicosilada A1, insulina y péptido C.
 - Índice HOMA-R definido como insulinemia en ayunas ($\mu\text{U}/\text{mL}$) x glucemia en ayunas (mmol/L) / 22,5
 - b. Físicos: Tensión arterial (TA), percentil para edad y sexo según el percentil de talla.
8. Evaluación sobre calidad de vida
- a. Puntuación media en la esfera de Función física
 - b. Puntuación media en la esfera de Rol físico
 - c. Puntuación media en la esfera de Dolor corporal
 - d. Puntuación media en la esfera de Salud general
 - e. Puntuación media en la esfera de Vitalidad
 - f. Puntuación media en la esfera de Función social
 - g. Puntuación media en la esfera de Rol emocional
 - h. Puntuación media en la esfera de Salud mental
 - i. Puntuación media global

4.3.4. RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS

En la primera fase del estudio se realizó un análisis retrospectivo de la evolución de la función cardiaca (evaluada mediante fracción de eyección y acortamiento) desde el diagnóstico de la leucemia aguda infantil hasta el final del seguimiento (10 años tras la curación) mediante la revisión de las ecocardiografías realizadas. Así mismo se recogió información sobre la evolución de los distintos factores de riesgo cardiometabólico (obesidad según el IMC, dislipemia, hipertensión arterial y alteración en el metabolismo hidrocarbonado) a lo largo del seguimiento.

En una segunda fase se realizó un estudio transversal para evaluar la disfunción miocárdica subclínica en los supervivientes con más de 10 años tras haber superado la enfermedad mediante el empleo de nuevas estrategias diagnósticas ecocardiográficas y compararlas con los métodos empleados clásicamente. Así mismo, se analizó la composición corporal, los estados crónicos de salud y la calidad de vida en estos supervivientes a largo plazo (10 años o más tras finalización del tratamiento).

En los estudios transversales se llevó a cabo la realización de las siguientes mediciones:

ANTROPOMÉTRICAS:

- a. Peso (Kg) mediante balanza digital con precisión suficiente para detectar variaciones de 5 gramos.
- b. Talla (cm) mediante tallímetro manual, que permite apreciar variaciones de 1 milímetro.

- c. Perímetro cefálico, perímetro braquial, cadera y cintura (cm) mediante cinta inextensible milimétrica.
- d. Índice de masa corporal o índice de Quetelet (Kg/m^2) calculado dividiendo el peso (en kilogramos) entre la talla al cuadrado (en metros). Este índice permite valorar el peso en relación con la talla.
- e. Pliegue bicipital, tricipital, subescapular y suprailiaco (mm), con lipómetro de compás modelo Holtam, suficiente para detectar variaciones de 0,5 milímetros.

Todas las mediciones se realizaron por triplicado y se consideró como definitiva la media de las tres lecturas. Con las medidas antropométricas se calcularon sus valores correspondientes de percentiles y Z-score = (valor medio – media de la población de referencia/ desviación estándar).

ECOCARDIOGRÁFICAS:

1. Equipo: Ecógrafo Acuson SIEMENS SC2000
2. Software: Velocity Vector Imaging (VVI) 3.0
3. Planos de estudio: paraesternal largo, paraesternal corto y apical (dos, tres y cuatro cámaras).
4. Posición del paciente en decúbito supino o decúbito lateral izdo, susceptible a mínimas variaciones según la ventana ecocardiográfica.
5. Ecocardiografía:
 - a. 2D:

En un primer estudio se realizó un análisis retrospectivo de la evolución de la fracción de eyección y acortamiento desde el diagnóstico de la leucemia aguda infantil hasta el

final del seguimiento (10 años tras la curación) mediante la revisión de las ecocardiografías realizadas.

Posteriormente se realizó un estudio transversal en el cual se realizó un control cardiológico mediante ecocardiografía convencional en 2D y Doppler con el equipo ecocardiográfico descrito de acuerdo con los protocolos estandarizados de la Asociación Americana de Ecocardiografía.

b. *Speckle tracking* 2D: (estudio off-line por un solo observador: investigador principal).

Se realizaron evaluaciones desde la vista apical (dos, tres y cuatro cámaras) y desde el eje paraesternal corto (medición a nivel de la base, segmento medio y ápex). En una primera fase se realizó la grabación de secuencias ecocardiograficas en los planos indicados y posteriormente el estudio de strain una vez finalizada la visita médica. Para realizar el estudio de *speckle tracking*, se selecciona, en primer lugar, un ciclo cardiaco con adecuada visibilidad del endocardio según un modo M. Posteriormente se traza el borde endocárdico asegurando que sigue de forma adecuada todo el ciclo cardiaco, pudiendo rectificar en cualquiera de las fases dicho contorno si este no se continua adecuadamente con el endocardio. Se realizaron un máximo de tres mediciones. Una vez realizado el contorno, se analizaron los segmentos miocárdicos, evaluando la velocidad el desplazamiento y el strain, pudiendo descartar aquellos segmentos cuyos valores extremos modifican la evaluación global de la función sistólica, con un máximo de exclusión de dos segmentos miocárdicos.

Fses para la realización de *speckle tracking* bidimensional:

1. Determinación de un ciclo cardíaco:

El ciclo cardíaco se selecciona en el ecocardiograma por convención al final de la diástole, tomando este punto como la posición de referencia a partir de la cual el grado de deformación de la fibra miocárdica será medido. El final de la diástole se caracteriza por el momento exacto en el que se completa el cierre de la válvula mitral, o también puede ser determinado con el comienzo del QRS en el electrocardiograma (ECG) (pico de la onda R del QRS), el cual otorga una mayor fiabilidad y precisión a la hora de seleccionar un ciclo cardíaco. El final de la sístole es determinado por el cierre de la válvula aórtica en el plano apical tres cámaras. Se seleccionaron 2 ciclos cardíacos en cada paciente para cada medición con monitorización del ECG.

Para la realización del strain, además es necesario conocer:

2. Región de interés de estudio, la cual se define al final de la diástole delimitando los siguientes puntos:

- borde endomiocárdico: es la línea contorno interna del miocardio.
- borde epicárdico: es la línea contorno externa del miocardio.
- línea media miocárdica: línea definida entre las dos anteriores.

Aunque dichas líneas son definidas o generadas automáticamente, los contornos de los bordes endo y epicárdicos frecuentemente precisan ser corregidos manualmente, para evitar malas determinaciones que influyan en la medición.

3. Definición de los segmentos anatómicos:

- En el eje parasternal corto, se realizó medición a nivel de la base, segmento medio y ápex.
- En la proyección apical, se recogieron las imágenes en los planos: 2 cámaras, 3 cámaras y 4 cámaras.

Para cada uno de estos cortes se trazó el contorno endocárdico, quedando registrado automáticamente por una línea de puntos (speckles), permitiendo al software trazar de forma automática el movimiento miocárdico a lo largo de todo el ciclo miocárdico. Después de una inspección cuidadosa del seguimiento del trazado durante el ciclo cardíaco se realizó una corrección manual si la detección automática no era la óptima. El software empleado otorga información de 17 segmentos en las proyecciones apicales (strain longitudinal) y 6 segmentos el eje corto (strain circunferencial). Se obtiene con ello los valores de strain global y segmentario tanto longitudinal como circunferencial, en relación al grado de desplazamiento al final de la sístole para cada uno de los segmentos. La obtención de las imágenes se realizó con la misma frame rate (FR entre 50-90 frames/s) y profundidad en cada paciente.

4. Mediciones:

- Velocidad (cm/s).
- Desplazamiento (mm)
- Strain (%)
- Strain rate (s^{-1})

Se realizaron 3 mediciones, obteniendo como valor definitivo la media de las 3 determinaciones. Todas las mediciones se realizaron por la misma persona, para disminuir la variabilidad inter-observador.

CUESTIONARIO:

Puntuación escala del cuestionario SF 36

Las escalas del SF-36 están ordenadas de forma que a mayor puntuación mejor es el estado de salud. Para el cálculo de las puntuaciones, después de la administración del cuestionario, hay que realizar los siguientes pasos:

1. Cálculo del sumatorio de los ítems que componen la escala (puntuación cruda de la escala).
2. Transformación lineal de las puntuaciones crudas para obtener puntuaciones en una escala entre 0 y 100 (puntuaciones transformadas de la escala).

Por lo que, para cada dimensión, los ítems son codificados, agregados y transformados en una escala que tiene un recorrido desde 0 (el peor estado de salud para esa dimensión) hasta 100 (el mejor estado de salud). En caso de información insuficiente, si se han contestado al menos el 50% de los ítems de una escala, los autores recomiendan sustituir cualquier ítem ausente por el promedio de los ítems completados de ésta. En caso contrario (más del 50% de ítems no contestados), la puntuación de dicha escala no se debería calcular. Además, el cuestionario permite el cálculo de 2 puntuaciones sumario, el componente sumario físico y mental, mediante la combinación de las puntuaciones de cada dimensión.

Todos los datos se recogieron en una base de datos Excel (Microsoft) confeccionada exclusivamente para este estudio, en la que se archivaron todos los datos recogidos así como los obtenidos por las diferentes mediciones. Posteriormente dichos datos fueron importados para ser analizados mediante el programa estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 21.0.

4.3.5. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se llevó a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki (59ª Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008), las Normas de Buena Práctica Clínica y cumpliendo la legislación vigente y la normativa legal vigente española que regula la investigación clínica en humanos (Real Decreto 223/2004 sobre ensayos clínicos y Ley 14/2007 de Investigación Biomédica).

Para la realización del presente estudio se solicitó la cumplimentación de un consentimiento informado escrito, rellenado y firmado por el paciente y/o tutor legal, una vez explicada de forma detallada la finalidad de los estudios que se iban a realizar. Todos los datos se protegieron de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación, considerando la información de este estudio como confidencial entre las partes integrantes, permitiéndose, sin embargo, su inspección por las Autoridades Sanitarias.

4.3.6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación del estudio es la ausencia de evaluación ecocardiográfica mediante speckle tracking al diagnóstico de la enfermedad, dado que en ese periodo dicha técnica no estaba vigente ni desarrollada para su uso en nuestro país. Por lo tanto no disponemos de datos comparativos del propio paciente desde su diagnóstico, debiéndonos basar para definir disfunción sistólica subclínica en las definiciones aceptadas y validadas por la literatura actual. Otra limitación del estudio es la actualización de los protocolos de tratamiento de los pacientes con leucemia aguda infantil, cuyos agentes quimioterápicos cardiotoxicos no varían ni en dosis ni en tipo fármaco empleado, pero sí discretamente en las terapias coadyuvantes empleadas (como por ejemplo el uso de la radioterapia en el pre-acondicionamiento al trasplante de progenitores hematopoyéticos) aunque las cohortes de supervivientes adultos jóvenes sobre las que se describen los resultados obtenidos, tienen en la actualidad una larga esperanza de vida, siendo por tanto importantes los hallazgos descritos. Así mismo, el tamaño muestral del estudio limita la potencia estadística de los resultados obtenidos, aunque se trata de los supervivientes del tumor más prevalente tratados en un hospital terciario, con una alta tasa de participación.

4.4. CONCLUSIONES

- Existe un descenso de la función sistólica cardíaca evaluada por fracción de eyección y acortamiento, desde el diagnóstico de leucemia aguda infantil hasta los 10 años tras finalizar el tratamiento de la misma. Dicha reducción se asocia al tratamiento recibido y al riesgo tumoral.
- La disfunción cardíaca subclínica es más prevalente si se evalúa por técnicas de deformación miocárdica (*speckle tracking*) que por técnicas clásicas (fracción de eyección por modo M y Simpson biplano), existiendo un porcentaje representativo de supervivientes con fracción de eyección conservada que muestran disfunción miocárdica evaluada por strain.
- La alteración del strain longitudinal global se correlaciona adecuadamente con los parámetros de evaluación de función sistólica empleados clásicamente. Dicha disfunción obtenida por strain se asocia asimismo a leucemias de alto riesgo tumoral, dosis acumuladas elevadas de antraciclinas y tratamientos coadyuvantes con radioterapia y trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Los biomarcadores (troponina T y NT-pronBNP) no son predictores del daño miocárdico subclínico precoz a largo plazo en los supervivientes de leucemia aguda infantil.
- Añadido a la cardiotoxicidad, los supervivientes de leucemia aguda infantil tienen riesgo de desarrollar factores de riesgo cardiovascular como obesidad, dislipemia e insulinoresistencia a lo largo del seguimiento, relacionados con el tratamiento recibido.

- Los supervivientes de leucemia aguda infantil presentan una alta prevalencia de comorbilidades crónicas. A pesar de que estas pueden influir en algunos aspectos relacionados con su calidad de vida, la percepción global de su calidad de vida es valorada como muy buena.
- Por tanto, el riesgo de desarrollar secuelas cardíacas y cardiovasculares, así como otros estados crónicos de salud refuerzan la necesidad de protocolizar un seguimiento sistemático y multidisciplinar a largo plazo en niños y adultos supervivientes de leucemia aguda infantil para poder iniciar así estrategias terapéuticas tempranas.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Peris Bonet R, Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Sayas Sánchez N, Valero Poveda S. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2016. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universitat de València, 2017 (Edición Preliminar) [consultado el 5 de mayo de 2018]. Disponible en: https://www.uv.es/rnti/pdfs/Informe_RETI-SEHOP_1980-2016.pdf.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2011. National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
3. Defunciones por causas por sexo y grupos de edad. Instituto Nacional de Estadística. INEbase. [consultado el 10 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=7947>.
4. Cifras básicas del cáncer infantil en España. Registro nacional de tumores infantiles. RNTI-SEHOP. [consultado el 1 de febrero de 2017]. Disponible en: <https://www.uv.es/rnti/cifrasCancer.html>.
5. Merino A. Clasificación de las leucemias agudas mieloides. Rev Lab Clin. 2010;3(3):139-47.
6. Bain BJ. Leukemia Diagnosis. Fourth edition. Londres: Wiley-Blackwell, 2010. 1-63. ISBN 978-1-4051-6804-5.
7. Swerdlow SH, Campo Elías A, Harris N.L. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Blood. 2011;117(19):5019-32.
8. Ribera Santasusana JM, Prósper Cardoso F. Protocolos Pethema, Programa para el estudio y la terapéutica de hemopatías malignas. Asociación española de hematología y hemoterapia. Febrero 2002.

9. Armenian S, Bhatia S. Predicting and Preventing Anthracycline-Related Cardiotoxicity. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;23;(38):3-12.
10. Silverman LB. Balancing cure and long-term risks in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014(1):190-7.
11. Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, Stratton K, Stovall M, Hudson MM, et al. Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2014;32(12):1218-27.
12. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010;10:337.
13. van Dalen EC, Caron HN, Kremer L. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity in children: The evidence. *Eur J Cancer*. 2007;43:1134-40.
14. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(17):1927-95.
15. Fulbright JM. Review of cardiotoxicity in pediatric cancer patients: during and after therapy. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:942090:1-9.
16. Armstrong G, Ross JD. Late cardiotoxicity in aging adult survivors of childhood cancer. *Prog Pediatr Cardiol*. 2014;36(1):19-26.
17. Van Dalen EC, Van der Pal HJ, Kok WE, Caron HN, Kremer L.C. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: A long-term follow-up study. *Eur J Cancer*. 2006;42(18):3191-8.

18. Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, van Dalen EC, Voûte PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol.* 2002;13:819–29.
19. Trachtenberg BH, Landy DC, Franco VI, Henkel JM, Pearson EJ, Miller TL, et al. Anthracycline-associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Pediatr Cardiol.* 2011;32:342–53.
20. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ.* 2009; 339:b4606.
21. Reulen RC, Winter DL, Frobisher C, Lancashire ER, Stiller CA, Jenney ME, et al. Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. *JAMA.* 2010;304(2):172-9.
22. Little MP, Tawn EJ, Tzoulaki I, Wakeford R, Hildebrandt, G, Paris F, et al. A Systematic Review of Epidemiological Associations between Low and Moderate Doses of Ionizing Radiation and Late Cardiovascular Effects, and Their Possible Mechanisms. *Radiat res.* 2008;169:99-109.
23. Wu X, Hasinoff BB. The antitumor anthracyclines doxorubicin and daunorubicin do not inhibit cell growth through the formation of iron-mediated reactive oxygen species. *Anticancer Drugs.* 2005;16(1):93-9.
24. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2629–36.

25. Leger K, Slone T, Lemler M, Leonard D, Cochran C, Bowman WP, et al. Subclinical cardiotoxicity in childhood cancer survivors exposed to very low dose anthracycline therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(1):123-7.
26. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, Miller TL, et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):950-61.
27. Levitt GA, Dorup I, Sorensen K, and Sullivan I. Does anthracycline administration by infusion in children affect late cardiotoxicity?. *Br J Haematol*. 2004;124(4):463-8.
28. Lipshultz SE, Miller TL, Lipsitz SR, Neuberg DS, Dahlberg SE, Colan SD, et al. Continuous versus bolus infusion of doxorubicin in children with ALL: long-term cardiac outcomes. *Pediatrics*. 2012;130(6):1003-11.
29. Gaya AM, Ashford RF. Cardiac complications of radiation therapy. *Clin Oncol*. 2005;17(3):153-9.
30. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy N. Role of Cancer Treatment in Long-Term Overall and Cardiovascular Mortality After Childhood Cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:1308-15.
31. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JA. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(8):837-48.
32. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2012;30(23):2876-84.

33. Jenkins C, Moir S, Chan J, Rakhit D, Haluska B, Marwick TH. Left ventricular volume measurement with echocardiography: a comparison of left ventricular opacification, three-dimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2009;30:98-106.
34. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable?. *Eur Heart J*. 2000;21:1387-96.
35. Landier W, Bhatia S, Eshelman DA, Forte KJ, Sweeney T, Hester AL, et al. Development of Risk-Based Guidelines for Pediatric Cancer Survivors: The Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines From the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. *J Clin Oncol*. 2004;22:24, 4979-90.
36. Wong FL, Bhatia S, Landier W, Francisco L, Leisenring W, Hudson MM, et al. Cost-effectiveness of the children's oncology group long-term follow-up screening guidelines for childhood cancer survivors at risk for treatment-related heart failure. *Ann Intern Med*. 2014;160(10):672-83.
37. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, de Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, et al; Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(1):1-10.
38. Tan TC, Scherrer-Crosbie M. Assessing the cardiac toxicity of chemotherapeutic agents: role of echocardiography. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2012; 5(6): 403-9.

39. Dorup I, Levitt G, Sullivan I, Sorensen K. Prospective longitudinal assessment of late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: the role of diastolic function. *Heart*. 2004;90(10):1214-6.
40. Ho E, Brown A, Barrett P, Morgan RB, King G, Kennedy MJ, et al. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart*. 2010;96:701-7.
41. Nagy AC, Cserep Z, Tolnay E, Nagykalnai T, Forster T. Early diagnosis of chemotherapy-induced cardiomyopathy: a prospective tissue Doppler imaging study. *Pathol Oncol Res*. 2008;14:69-77.
42. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26: 493-8.
43. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2263-70.
44. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25):2751-68.
45. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications

- endorsed by the Japanese Society of Echocardiography, *Eur J Echocardiogr.* 2011;12:167-205.
46. Baratta S, Damiano MA, Marchese ML, Truco JI, Rizzo MM, Bernok F, et al. Serum markers, conventional Doppler echocardiography, and two-dimensional systolic strain in the diagnosis of chemotherapy-induced myocardial toxicity. *Rev Argent Cardiol.* 2013;81:151-8.
47. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, Marwick TH, Zhang N, Srivastava D, et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2511–22.
48. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacà V, et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med.* 2011;30:71-8.
49. Mavinkurve-Groothuis AMC, Marcus KA, Pourier M, Loonen J, Feuth T, Hoogerbrugge PM, et al. Myocardial 2D strain echocardiography and cardiac biomarkers in children during and shortly after anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukaemia (ALL): a prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(6):562-9.
50. Marwick TH. Will standardization make strain a standard measurement?. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(11):1204-6.
51. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(1):1-11.

52. Dandel M, Hetzer R. Echocardiographic strain and strain rate imaging-Clinical applications. *Int J Cardiol.* 2009;132:11–24.
53. Dallaire F, Slorach C, Bradley T, Hui W, Sarkola T, Friedberg M, et al. Pediatric Reference Values and Z Score Equations for Left Ventricular Systolic Strain Measured by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2016;29(8):786-93.
54. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(2):185-91.
55. Yang H, Marwick TH, Fukuda N, Oe H, Saito M, Thomas JD. Improvement in strain concordance between two major vendors after the strain standardization initiative. *Jour Am Soc Echocar.* 2015;28(6):642-8.
56. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53(2):121-9.
57. Henri C, Heinonen T, Tardif JC. The Role of Biomarkers in Decreasing Risk of Cardiac Toxicity after Cancer Therapy. *Biomark Cancer.* 2016;8(2):39-45.
58. Leerink JM, Verkleij SJ, Feijen EAM, Mavinkurve-Groothuis AMC, Pourier MS, Ylänen K, et al. Biomarkers to diagnose ventricular dysfunction in childhood cancer survivors: a systematic review. *Heart.* 2018 (publisehd online). doi:10.1136/heartjnl-2018-313634.
59. Mladovicova B, Urbanova D, Radvanska E, Slavkovsky P, Simkova I. Role of NT-proBNP in detection of myocardial damage in childhood leukemia survivors treated with and without anthracyclines. *J Exp Clin Cancer Res.* 2012; 31(1): 86.
60. Lipshultz E, Cochran E, Wilkinson JD. Screening for Long-Term Cardiac Status During Cancer Treatment. *Circulation Cardiovas imaging.* 2012;5:555-8.

61. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy N. Role of Cancer Treatment in Long-Term Overall and Cardiovascular Mortality After Childhood Cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:1308-15.
62. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3673-80.
63. Armenian SH, Sun CL, Vase T, Ness KK, Blum E, Francisco L, et al. Cardiovascular risk factors in hematopoietic cell transplantation survivors: role in development of subsequent cardiovascular disease. *Blood*. 2012;120(23):4505-12.
64. Faienza MF, Delvecchio M, Giordano P, Cavallo L, Grano M, Brunetti G, et al. Metabolic syndrome in childhood leukemia survivors: a meta-analysis. *Endocrine*. 2015;49(2):353-60.
65. Sadurska E, Zaucha-Prażmo A, Brodzisz A, Kowalczyk J, Beń-Skowronek I. Premature atherosclerosis after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Ann Agr Environ Med*. 2018;25(1):71-6.
66. Groarke JD. Cardiovascular vulnerability of childhood cancer survivors: time to progress from risk observation to risk modification. *Eur Heart J*. 2018;39:156-66.
67. Howell CR, Wilson CL, Ehrhardt MJ, Partin RE, Kaste SC, Lanctot JQ, et al. Clinical impact of sedentary behaviors in adult survivors of acute lymphoblastic leukemia: A report from the St. Jude Lifetime Cohort study. *Cancer*. 2018;124(5):1036-43.
68. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Yasui Y, Fears T, Stovall M, et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1359-65.
69. Zhang FF, Kelly MJ, Saltzman E, Must A, Roberts SB, Parsons SK et al. Obesity in pediatric ALL survivors: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;133(3):e704-15.

70. Zhang FF, Liu S, Chung M, Kelly MJ. Growth patterns during and after treatment in patients with pediatric ALL: a meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(8):1452-60.
71. Nam GE, Kaul S, Wu PY, Nelson RE, Wright J, Fluchel MN, et al. A meta-analysis of body mass index of adolescent and adult survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Cancer Surviv*. 2015;9(3):412-21.
72. Love E, Schneiderman JE, Stephens D, Lee S, Barron M, Tsangaris E, et al. A cross-sectional study of overweight in pediatric survivors of acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(7):1204-9.
73. Veringa SJ, van Dulmen-den Broeder E, Kaspers GJ, Veening MA. Blood pressure and body composition in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(2):278-82.
74. Zhang FF, Rodday AM, Kelly MJ, Must A, MacPherson C, Roberts SB, et al. Predictors of being overweight or obese in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(7):1263-9.
75. Zhang FF, Parsons SK. Obesity in Childhood Cancer Survivors: Call for Early Weight Management. *Adv Nutr*. 2015;6(5):611-9.
76. Mostou -Moab S, Seidel K, Leisenring WM, Armstrong GT, Oefinger KC, Stovall M, et al. Endocrine abnormalities in aging survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(27):3240-7.
77. Baker KS, Chow EJ, Goodman PJ, Leisenring WM, Dietz AC, Perkins JL, et al. Impact of Treatment Exposures on Cardiovascular Risk and Insulin Resistance in Childhood Cancer Survivors. *Impact of Treatment Exposures on Cardiovascular Risk and Insulin Resistance in Childhood Cancer Survivors*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(11):1954-63.

78. Karakurt H, Sarper N, Kiliç SÇ, Gelen SA, Zengin E. Screening survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia for obesity, metabolic syndrome, and insulin resistance. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29(6):551-61.
79. Chow EJ, Pihoker C, Hunt K, Wilkinson K, Friedman DL. Obesity and hypertension among children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2007;110(10):2313-20.
80. Garmey EG, Liu Q, Sklar CA, Meacham LR, Mertens AC, Stovall MA, et al. Longitudinal changes in obesity and body mass index among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4639-45.
81. Baker KS, Ness KK, Steinberger J, Carter A, Francisco L, Burns LJ, et al. Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood*. 2007;109(4):1765-72.
82. Neville Ka, Cohn RJ, Steinbeck KS, Johnston K, Walker JL. Hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus in survivors of childhood cancer: prevalence and risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4401-7.
83. Oeffinger KC, Adams-Huet B, Victor RG, Church TS, Snell PG, Dunn AL, et al. Insulin resistance and risk factors for cardiovascular disease in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3698-704.
84. Meacham LR, Sklar CA, Li S, Liu Q, Gimpel N, Yasui Y, et al. Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer. Increased risk associated with radiation therapy: a report for the childhood cancer survivor study. *Arch Intern Med*. 2009;169(15):1381-8.

85. Steinberger J, Sinaiko AR, Kelly AS, Leisenring WM, Steffen LM, Goodman P, et al. Cardiovascular risk and insulin resistance in childhood cancer survivors. *J Pediatr.* 2012;160(3):494-9.
86. Bhakta N, Liu Q, Ness KK, Baassiri M, Eissa H, Yeo F, et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *Lancet.* 2017;390(10112):2569-82.
87. Meacham LR, Chow EJ, Ness KK, Kamdar KY, Chen Y, Yasui Y, et al. Cardiovascular Risk Factors in Adult Survivors of Pediatric Cancer – a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:170-81.
88. Loonen JJ, Blijlevens NMA, Prins J, Dona DJS, Hartogh JD, Senden T, et al. Cancer Survivorship Care: Person Centered Care in a Multidisciplinary Shared Care Model. *Int J Integr Care.* 2018;18(1):4
89. Gibson TM, Ehrhardt MJ, Ness KK. Obesity and Metabolic Syndrome Among Adult Survivors of Childhood Leukemia. *Curr Treat Options in Oncol.* (2016);17:17.
90. Follin C, Erfurth EM. Long-Term Effect of Cranial Radiotherapy on Pituitary-Hypothalamus Area in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *Curr Treat Options Oncol.* 2016;17(9): 50.
91. Gebauer J, Lehnert H, Schmid SM, Spix C, Stein A, Langer T. Late effects following childhood cancer treatment: A special challenge for transition medicine. *Internist (Berl).* 2018;59(11):1157-62.
92. Vuotto SC, Krull KR, Li C, Oeffinger KC, Green DM, Patel SK, et al. Impact of chronic disease on emotional distress in adult survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer.* 2017;123(3):521-28.

93. Blythe Ryerson A, Wasilewski-Masker K, Border WL, Goodman M, Meacham L, Austin H, et al. Pediatric quality of life in long-term survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(12):1-7.
94. Ness KK, Hudson MM, Jones KE, Leisenring W, Yasui Y, Chen Y, et al. Effect of Temporal Changes in Therapeutic Exposure on Self-reported Health Status in Childhood Cancer Survivors. *Ann Intern Med*. 2017;166(2):89-98.
95. Schultz KA, Chen L, Chen Z, et al. Health conditions and quality of life in survivors of childhood acute myeloid leukemia comparing post remission chemotherapy to BMT: a report from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(4):729-36.
96. Wallander JL, Koot HM. Quality of life in children: A critical examination of concepts, approaches, issues, and future directions. *Clin Psychol Rev*. 2016;45:131-43.
97. Heins MJ, Korevaar JC, Hopman PE, Donker GA, Schellevis FG, Rijken M. Health-related quality of life and health care use in cancer survivors compared with patients with chronic diseases. *Cancer*. 2016;122(6):962-70.
98. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med*. 1993;18(8):622-29.
99. Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, Lopez-Garcia E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Med Clin*. 2008;130(19):726-35.
100. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473-83.

101. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit.* 2005;19(2):135-50.
102. Sundberg KK, Wettergren L, Frisk P, Arvidson J. Self-reported quality of life in long-term survivors of childhood lymphoblastic malignancy treated with hematopoietic stem cell transplantation versus conventional therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(8):1382-7.
103. Berbis J, Michel G, Chastagner P, Sirvent N, Demeocq F, Plantaz D, et al. A French cohort of childhood leukemia survivors: impact of hematopoietic stem cell transplantation on health status and quality of life. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(7):1065-72.
104. Chow EJ, Chen Y, Kremer LC, Breslow NE, Hudson MM, Armstrong GT, et al. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2014;33(5):394-402.
105. Cheung YF, Hong WJ, Chan GC, Wong SJ, Ha SY (2010) Left ventricular myocardial deformation and mechanical dyssynchrony in children with normal ventricular shortening fraction after anthracycline therapy. *Heart.* 2010, 96(14):1137-41.
106. Hong-kui Y, Wei Y, Cheuk DKL, Wong SJ, Chan GCF, Cheung Y. New Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography Identifies Global Impairment of Left Ventricular Mechanics with a High Sensitivity in Childhood Cancer Survivors. *Jour Am Soc Echo.* 2013;26(8):846-52.

6. APÉNDICE

JUSTIFICACIÓN DE LA CONTRIBUCIÓN DEL DOCTORANDO

Las cuatro publicaciones que se presentan en la tesis como compendio de publicaciones desarrollada previamente con el título “Evaluación de la miocardiopatía subclínica, factores de riesgo cardiovascular y calidad de vida en supervivientes de leucemia aguda infantil” están realizadas personalmente en coautoría con el resto de investigadores.

Mi contribución en las cuatro publicaciones ha consistido en la planificación del trabajo, recogida de datos, aplicación metodológica, análisis de los resultados, discusión de los mismos, elaboración de las conclusiones y redacción de los cuatro artículos.

Fdo. Elena Guadalupe Corella Aznar

Zaragoza, 20 noviembre 2018

RENUNCIA DE LOS COAUTORES



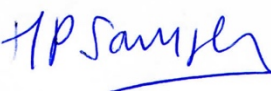
Escuela de Doctorado
Universidad Zaragoza

RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS COMO PARTE DE UNA TESIS DOCTORAL EN LA MODALIDAD DE COMPENDIO DE PUBLICACIONES

1.- Datos personales del coautor		
Apellidos: SAMPER VILLAGRASA	Nombre: MARIA PILAR	
DNI/Pasaporte/NIE: 17851169H	Teléfono 630725211	Correo electrónico psamper@unizar.es

2.- Tesis Doctoral
Título: EVALUACIÓN DE LA MIOCARDIOPATÍA SUBCLÍNICA, FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y CALIDAD DE VIDA EN SUPERVIVIENTES DE LEUCEMIA AGUDA INFANTIL
Autor: ELENA CORELLA AZNAR
Programa de doctorado: MEDICINA

3.- Publicaciones que formarán parte de la tesis y de las que el firmante es coautor
1) Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Samper Villagrasa P, Rodriguez Vigil C, Jiménez Montañés L, Calvo Escribano C, Labarta Aizpun JI. Evolution of cardiometabolic risk among childhood acute leukemia survivors. Nutr Hosp 2016;33(3):549-555.
2) Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Jimenez Montañés L, Calvo Escribano C, Labarta Aizpún JI, Samper Villagrasa P. Use of speckle tracking in the evaluation of late subclinical myocardial damage in survivors of childhood acute leukaemia. Int J Cardiovasc Imaging 2018.
3) Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Carboné Bañeres A, Calvo Escribano C, Labarta Aizpun JI, Samper Villagrasa, P. Calidad de vida y estados crónicos de salud en supervivientes de leucemia aguda infantil. Med Clin (Barc). 2017;xxx(xx):xxx-xxx. Aceptado para publicación el 17/05/2018
4) EG. Corella Aznar, A. Ayerza Casas, C. Calvo Escribano, L. Jiménez Montañés, JI. Labarta Aizpún, P. Samper Villagrasa. Echocardiographic evolution of left ventricular function in childhood leukemia survivors Current problems in cancer, 2018. https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2018.07.012 Accepted 20 July 2018.
5) EG. Corella Aznar, A. Ayerza Casas, I. Ros Arnal, L. Jimenez Montañés, JI Labarta, P. Samper Villagrasa. Evaluación de la composición corporal mediante antropometría y bioimpedanciometría en supervivientes de leucemia aguda infantil. Enviado a Nutrición Hospitalaria.

RENUNCIA:
Renuncio a que las publicaciones anteriores puedan ser presentadas como parte de otra tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones.
<lugar>,<fecha> Zaragoza 27 de septiembre de 2018

Firma: MARIA PILAR SAMPER

Conforme a lo dispuesto en la legislación vigente (Reglamento (UE) 2016/679, de 27 de abril), de protección de datos de carácter personal, le informamos que sus datos pasarán a ser tratados por la Universidad de Zaragoza con la finalidad de tramitar la gestión académica y administrativa de sus estudiantes, así como su participación en actividades y servicios universitarios. Puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, limitación, oposición o portabilidad ante el Gerente de la UZ




RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS COMO PARTE DE UNA TESIS DOCTORAL EN LA MODALIDAD DE COMPENDIO DE PUBLICACIONES

1.- Datos personales del coautor		
Apellidos: AYERZA CASAS	Nombre: ARIADNA	
DNI/Pasaporte/NIE: 72974723R	Teléfono 636406411	Correo electrónico ayerzac@hotmail.com

2.- Tesis Doctoral
Título: EVALUACIÓN DE LA MIOCARDIOPATÍA SUBCLÍNICA, FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y CALIDAD DE VIDA EN SUPERVIVIENTES DE LEUCEMIA AGUDA INFANTIL
Autor: ELENA CORELLA AZNAR
Programa de doctorado: MEDICINA

3.- Publicaciones que formarán parte de la tesis y de las que el firmante es coautor
1) Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Samper Villagrasa P, Rodríguez Vigil C, Jiménez Montañés L, Calvo Escribano C, Labarta Aizpún JI. Evolution of cardiometabolic risk among childhood acute leukemia survivors. Nutr Hosp 2016;33(3):549-555.
2) Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Jimenez Montañés L, Calvo Escribano C, Labarta Aizpún JI, Samper Villagrasa P. Use of speckle tracking in the evaluation of late subclinical myocardial damage in survivors of childhood acute leukaemia. Int J Cardiovasc Imaging 2018.
3) Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Carboné Bañeres A, Calvo Escribano C, Labarta Aizpún JI, Samper Villagrasa P. Calidad de vida y estados crónicos de salud en supervivientes de leucemia aguda infantil. Med Clin (Barc). 2017;xxx(xx):xxx-xxx. Aceptado para publicación el 17/05/2018
4) EG. Corella Aznar, A. Ayerza Casas, C. Calvo Escribano, L. Jiménez Montañés, JI. Labarta Aizpún, P. Samper Villagrasa. Echocardiographic evolution of left ventricular function in childhood leukemia survivors. Current problems in cancer, 2018. https://doi.org/10.1016/j.cuprobincancer.2018.07.012 Accepted 20 July 2018.

RENUNCIA:
Renuncio a que las publicaciones anteriores puedan ser presentadas como parte de otra tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones.
<lugar>, <fecha> ZARAGOZA 27/09/2018

Firma: ARIADNA AYERZA

Conforme a lo dispuesto en la legislación vigente (Reglamento (UE) 2016/679, de 27 de abril), de protección de datos de carácter personal, le informamos que sus datos pasarán a ser tratados por la Universidad de Zaragoza con la finalidad de tramitar la gestión académica y administrativa de sus estudiantes, así como su participación en actividades y servicios universitarios. Puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, limitación, oposición o portabilidad ante el Gerente de la UZ.

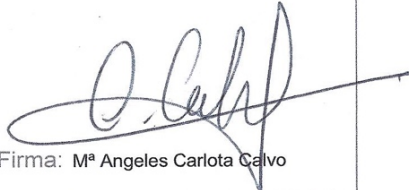


RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS COMO PARTE DE UNA TESIS DOCTORAL EN LA MODALIDAD DE COMPENDIO DE PUBLICACIONES

1.- Datos personales del coautor		
Apellidos: CALVO ESCRIBANO	Nombre: M ^a ANGELES CARLOTA	
DNI/Pasaporte/NIE: 17856093C	Teléfono: 650748144	Correo electrónico: ccalvoes@salud.aragon.es

2.- Tesis Doctoral
Título: EVALUACIÓN DE LA MIOCARDIOPATÍA SUBCLÍNICA, FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y CALIDAD DE VIDA EN SUPERVIVIENTES DE LEUCEMIA AGUDA INFANTIL
Autor: ELENA CORELLA AZNAR
Programa de doctorado: MEDICINA

3.- Publicaciones que formarán parte de la tesis y de las que el firmante es coautor
1) Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Samper Villagrasa P, Rodriguez Vigil C, Jiménez Montañés L, Calvo Escribano C, Labarta Aizpun JI. Evolution of cardiometabolic risk among childhood acute leukemia survivors. Nutr Hosp 2016;33(3):549-555.
2) Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Jimenez Montañés L, Calvo Escribano C, Labarta Aizpún JI, Samper Villagrasa P. Use of speckle tracking in the evaluation of late subclinical myocardial damage in survivors of childhood acute leukaemia. Int J Cardiovasc Imaging 2018; 34(9):1373-1381.
3) Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Carboné Bañeres A, Calvo Escribano C, Labarta Aizpun JI, Samper Villagrasa, P. Calidad de vida y estados crónicos de salud en supervivientes de leucemia aguda infantil. Med Clín (Barc). 2017;xxx(xx):xxx-xxx. Aceptado para publicación el 17/05/2018
4) EG. Corella Aznar, A. Ayerza Casas, C. Calvo Escribano, L. Jiménez Montañés, JI. Labarta Aizpún, P. Samper Villagrasa. Echocardiographic evolution of left ventricular function in childhood leukemia survivors Current problems in cancer, 2018. https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2018.07.012 Accepted 20 July 2018.

RENUNCIA:
Renuncio a que las publicaciones anteriores puedan ser presentadas como parte de otra tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones.
<lugar>, <fecha> ZARAGOZA 11 de Noviembre de 2018
 Firma: Mª Angeles Carlota Calvo




RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS COMO PARTE DE UNA TESIS DOCTORAL EN LA MODALIDAD DE COMPENDIO DE PUBLICACIONES

1.- Datos personales del coautor		
Apellidos: JIMÉNEZ MONTAÑÉS	Nombre: LORENZO	
DNI/Pasaporte/NIE: 17.724.309-A	Teléfono: 679805948	Correo electrónico: jimenezlo@zouf.uzagon.es

2.- Tesis Doctoral
Título: EVALUACIÓN DE LA MIOCARDIOPATÍA SUBCLÍNICA, FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y CALIDAD DE VIDA EN SUPERVIVIENTES DE LEUCEMIA AGUDA INFANTIL
Autor: ELENA CORELLA AZNAR
Programa de doctorado: MEDICINA

3.- Publicaciones que formarán parte de la tesis y de las que el firmante es coautor
1) Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Samper Villagrasa P, Rodríguez Vigil C, Jiménez Montañés L, Calvo Escribano C, Labarta Alzpún JI. Evolution of cardiometabolic risk among childhood acute leukemia survivors. Nutr Hosp 2016;33(3):549-555.
2) Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Jimenez Montañés L, Calvo Escribano C, Labarta Alzpún JI, Samper Villagrasa P. Use of speckle tracking in the evaluation of late subclinical myocardial damage in survivors of childhood acute leukaemia. Int J Cardiovasc Imaging 2018; 34(9):1373-1381.
3) Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Carboné Bañeres A, Calvo Escribano C, Labarta Alzpún JI, Samper Villagrasa, P. Calidad de vida y estados crónicos de salud en supervivientes de leucemia aguda infantil. Med Clin (Barc). 2017;xxx(xx):xxx-xxx. Aceptado para publicación el 17/05/2018
4) EG. Corella Aznar, A. Ayerza Casas, C. Calvo Escribano, L. Jiménez Montañés, JI. Labarta Alzpún, P. Samper Villagrasa. Echocardiographic evolution of left ventricular function in childhood leukemia survivors Current problems in cancer, 2018. https://doi.org/10.1016/j.cuprobincancer.2018.07.012 Accepted 20 July 2018.

RENUNCIA:
Renuncio a que las publicaciones anteriores puedan ser presentadas como parte de otra tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones.
<lugar>,-<fecha> En Zaragoza, a 30 de Septiembre de 2018
 Firma:

Confirme a lo dispuesto en la legislación vigente (Reglamento (UE) 2016/679, de 27 de abril), de protección de datos de carácter personal, le informamos que sus datos pasarán a ser tratados por la Universidad de Zaragoza con la finalidad de tramitar la gestión académica y administrativa de sus estudiantes, así como su participación en actividades y servicios universitarios. Puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, limitación, oposición o portabilidad ante el Gerente de la UZ.




RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS COMO PARTE DE UNA TESIS DOCTORAL EN LA MODALIDAD DE COMPENDIO DE PUBLICACIONES

1.- Datos personales del coautor		
Apellidos: LABARTA AIZPUN	Nombre: JOSE IGNACIO	
DNI/Pasaporte/NIE: 25141281G	Teléfono: 600776048	Correo electrónico: jilabarta@salud.aragon.es

2.- Tesis Doctoral
Título: EVALUACIÓN DE LA MIOCARDIOPATÍA SUBCLÍNICA, FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y CALIDAD DE VIDA EN SUPERVIVIENTES DE LEUCEMIA AGUDA INFANTIL
Autor: ELENA CORELLA AZNAR
Programa de doctorado: MEDICINA

3.- Publicaciones que formarán parte de la tesis y de las que el firmante es coautor
1) Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Samper Villagrasa P, Rodríguez Vigil C, Jiménez Montañés L, Calvo Escribano C, Labarta Aizpún JI. Evolution of cardiometabolic risk among childhood acute leukemia survivors. Nutr Hosp 2016;33(3):549-555.
2) Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Jimenez Montañés L, Calvo Escribano C, Labarta Aizpún JI, Samper Villagrasa P. Use of speckle tracking in the evaluation of late subclinical myocardial damage in survivors of childhood acute leukaemia. Int J Cardiovasc Imaging 2018; 34(9):1373-1381.
3) Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Carboné Bañeres A, Calvo Escribano C, Labarta Aizpún JI, Samper Villagrasa P. Calidad de vida y estados crónicos de salud en supervivientes de leucemia aguda infantil. Med Clin (Barc). 2017;xxx(xx):xxx-xxx. Aceptado para publicación el 17/05/2018
4) EG. Corella Aznar, A. Ayerza Casas, C. Calvo Escribano, L. Jiménez Montañés, JI. Labarta Aizpún, P. Samper Villagrasa. Echocardiographic evolution of left ventricular function in childhood leukemia survivors Current problems in cancer, 2018. https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2018.07.012 Accepted 20 July 2018.
<input type="text"/>

RENUNCIA:
Renuncio a que las publicaciones anteriores puedan ser presentadas como parte de otra tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones.
<lugar>, <fecha> Zaragoza, 28 de Septiembre de 2018
 Firma:

Conforme a lo dispuesto en la legislación vigente (Reglamento (UE) 2016/679, de 27 de abril), de protección de datos de carácter personal, le informamos que sus datos pasarán a ser tratados por la Universidad de Zaragoza con la finalidad de tramitar la gestión académica y administrativa de sus estudiantes, así como su participación en actividades y servicios universitarios. Puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, limitación, oposición o portabilidad ante el Gerente de la UZ



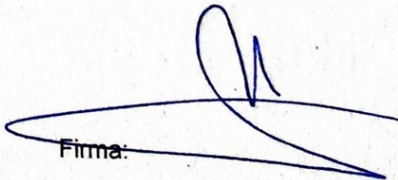
Escuela de Doctorado
Universidad Zaragoza

RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS COMO PARTE DE UNA TESIS DOCTORAL EN LA MODALIDAD DE COMPENDIO DE PUBLICACIONES

1.- Datos personales del coautor		
Apellidos: RODRIGUEZ-VIGIL ITURRATE	Nombre: CARMEN	
DNI/Pasaporte/NIE: 71636620S	Teléfono: 629182965	Correo electrónico: crodriguezvigil@salud.aragon.es

2.- Tesis Doctoral
Título: EVALUACIÓN DE LA MIOCARDIOPATÍA SUBCLÍNICA, FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y CALIDAD DE VIDA EN SUPERVIVIENTES DE LEUCEMIA AGUDA INFANTIL
Autor: ELENA CORELLA AZNAR
Programa de doctorado: MEDICINA

3.- Publicaciones que formarán parte de la tesis y de las que el firmante es coautor
1) Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Samper Villagrasa P, Rodríguez Vigil C, Jiménez Montañés L, Calvo Escribano C, Labarta Aizpun JI. Evolution of cardiometabolic risk among childhood acute leukemia survivors. Nutr Hosp 2016;33(3):549-555.

RENUNCIA:
Renuncio a que las publicaciones anteriores puedan ser presentadas como parte de otra tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones.
<lugar>, <fecha> ZARAGOZA 13 DE NOVIEMBRE DE 2018
Firma: 

FACTOR DE IMPACTO DE LAS REVISTAS Y ÁREAS TEMÁTICAS
CORRESPONDIENTES A LAS PUBLICACIONES QUE SE RECOGEN EN LA
TESIS

Current Problems in Cancer

Área Temática: Oncology.

Factor de Impacto del Journal Citation Reports: 1.609

The International Journal of Cardiovascular Imaging

Área Temática: Cardiovascular Imaging and diseases.

Factor de Impacto del Journal Citation Reports: 2.036

Nutrición Hospitalaria

Área Temática: Nutrition & Dietetics.

Factor de Impacto del Journal Citation Reports: 0,747

Medicina Clínica

Área Temática: Medicina clínica actual.

Factor de Impacto de la ISI Web of Knowledge: 1.168

APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA (CEICA)



**Informe Dictamen Favorable
Trabajos académicos**

C.P. - C.I. PI16/0191

28 de septiembre de 2016

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 28/09/2016, Acta Nº 16/2016 ha evaluado la propuesta del Trabajo de Tesis Doctoral:

Título: Uso del Speckle tracking y marcadores bioquímicos en la detección precoz de cardiotoxicidad en supervivientes de cáncer infantil, asociación con su calidad de vida y riesgo cardiometabólico.

Alumna: Elena Guadalupe Corella Aznar

Directores: Pilar Samper Villagrasa y Ariadna Ayerza Casas

Centro de realización: HU Miguel Servet

Versión protocolo: Junio/2016

Hoja de información a los pacientes y consentimiento informado: 18/04/2016

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, el cumplimiento de la LOPD, la obtención del consentimiento informado de los participantes y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 28 de septiembre de 2016

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

