



Universidad de Oviedo

Factores de riesgo cardiovascular en supervivientes de leucemia infantil

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Aránzazu López Martínez



Universidad de Oviedo

Factores de riesgo cardiovascular en supervivientes de leucemia infantil

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Autor

Aránzazu López Martínez

Director

Juan José Díaz Martín

Tutor

Corsino Rey Galán



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN SUPERVIVIENTES DE LEUCEMIA INFANTIL	Inglés: CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN CHILDHOOD LEUKEMIA SURVIVORS
2.- Autor	
Nombre: ARÁNZAZU LÓPEZ MARTÍNEZ	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD	
Órgano responsable: CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL	

RESUMEN (en español)

INTRODUCCIÓN: La leucemia linfoide aguda es la neoplasia más frecuente en pediatría y su supervivencia se ha incrementado en los últimos años, pasando a presentar con los tratamientos actuales una supervivencia libre de enfermedad cercana al 90%. Es bien conocido el efecto nocivo de las antraciclinas sobre la función cardiaca, pero no lo es tanto el aumento del riesgo cardiovascular que éstas y el resto de terapias producen en estos pacientes.

OBJETIVOS: Conocer los factores de riesgo cardiovascular, tanto bioquímicos como funcionales y estructurales, que se producen en los supervivientes de leucemia infantil.

PACIENTES Y MÉTODOS: La muestra se obtuvo a partir del registro de pacientes con enfermedades hematológicas del Servicio de Hematología del Hospital Universitario Central de Asturias. Se seleccionaron aquellos con diagnóstico de leucemia aguda entre los 6 y 16 años de edad, desde 1998 a 2018, que habían superado la enfermedad y finalizado el tratamiento al menos en los 2 años anteriores. Se realizó exploración física detallada, toma de tensión arterial, estimación de actividad física, estimación calidad de la dieta, grosor miointimal carotídeo (cIMT) y parámetros somatométricos y analíticos (hemograma, bioquímica, insulina, vitamina D, homocisteína, leptina y adiponectina).

RESULTADOS: En los últimos 20 años en el Hospital Universitario Central de Asturias se diagnosticó de leucemia a 82 niños entre 6- 16 años de edad. De esta muestra únicamente 22 pacientes pudieron ser evaluados. Está conformada 14 hombres y 8 mujeres siendo la edad media 16,6 años, y el tiempo medio desde la finalización del tratamiento 7,05 años. El 77% fueron diagnosticados de Leucemia Linfoide Aguda, el 45% se incluyeron en protocolos de riesgo intermedio y el 18% en alto riesgo.

El 67% de la muestra presentaba normopeso. Sirviéndonos del índice de masa grasa (IMG) encontramos dos varones que, a pesar de tener normopeso, superan los valores límite a partir de los cuales se considera exceso de grasa. Se observa una correlación positiva entre el IMG y el índice cintura/altura (ICA), tanto en hombres (0,767; $p=0,001$) como en mujeres (0,873; $p=0,005$). Nuestros datos sugieren que el ser varón supone un mayor riesgo de resistencia insulínica (RI) y de elevación del cIMT a mayor IMG; además hemos encontrado correlación positiva con el índice HOMA (0,679; $p=0,01$). Con respecto a este último, aquellos pacientes con cifras de HOMA correspondientes a RI presentan IMG significativamente más elevados.

El 36% de la muestra presentaba resistencia insulínica (8/22). La edad media de estos pacientes con RI era de 15,55 años, siendo sólo 2 sujetos adultos, y el tiempo medio



postratamiento antileucémico era de 5,3 años. Estos pacientes presentaban mayor adiposidad: porcentaje de masa grasa 0,29 vs. 0,17 ($p=0,019$) e IMG 5,26 vs. 1,81 ($p=0,025$). En cuanto a las adipocinas, no se encontraron diferencias entre los niveles de leptina o adiponectina, aunque aquellos supervivientes con RI tenían un ratio L/A mayor que aquellos sin RI (1,38 vs. 0,28; $p=0,037$).

En nuestra muestra tres pacientes pueden etiquetarse de síndrome metabólico (MetS), dos de ellos niños en el momento de la evaluación. El 59% de la muestra presentó al menos un FRCV. Cuatro presentaban dos FRCV, y otros tres pacientes presentaban 3 o más. El FRCV más frecuentemente observado fue la RI (8/13), seguido del exceso de peso. La dislipemia estaba presente en cuatro sujetos, mientras que en ninguno se observó hipertensión arterial.

Más del 85% de la muestra presentó niveles bajos de 25-OH Vitamina D, mientras que en el estudio de la homocisteína mostró valores medios normales.

Los niveles de leptina muestran como valor medio 13,5 ng/mL ($p50$ 5,1 ng/mL). Un 23% de la muestra presenta leptinemias elevadas, mostrando las mujeres valores significativamente más altos (15,45 vs. 3,25; $p=0,044$), al igual que ocurre con la presencia de obesidad y sobrepeso (41,4 y 21 vs. 3,3; $p=0,004$). Aunque se encuentran valores marcadamente superiores en los sujetos con RI, esta relación no alcanza significación estadística. En cuanto a los niveles de adiponectina, el valor medio de la muestra es de 12,85 mg/mL. Cuatro pacientes presentaron niveles inferiores a 7 mg/dL, y sólo uno de ellos no presentaba ningún FRCV asociado. En el análisis estadístico no se han encontrado diferencias significativas con respecto a RI, el haber recibido tratamiento con radioterapia o corticoterapia. A diferencia de la leptina, tampoco se han encontrado diferencias con respecto a sexo y la presencia de obesidad.

Aplicado el mismo estudio con el cIMT, el valor medio fue 0,53 mm; únicamente se han encontrado diferencias significativas con respecto a la presencia de obesidad y sobrepeso (0,48 y 0,63 vs 0,51; $p=0,001$). El aumento de la proporción de masa grasa corporal aumenta el valor de cIMT (0,413; IC: 0,136 – 0,690), al igual que ocurre con la toma de corticoides (0,1; IC: 0,032 – 0,168), y ser mujer se asocia con una disminución de dicho índice (-0,077; IC: -0,152 – -0,02).

CONCLUSIONES

- Los supervivientes de leucemia en edad pediátrica presentan numerosos FRCV a edades tempranas. Presentan tasas mayores de obesidad, y en los pacientes con normopeso es frecuente que su composición corporal presente adiposidad excesiva. La prevalencia de RI es elevada, y se produce a edades más tempranas que en población sana, presentan mayores ratios de MetS, así como un claro aumento del riesgo cardiovascular.
- Niveles altos de leptina y bajos de adiponectina se asocian con MetS, de forma que ambas adipocinas, y en especial su ratio, pueden utilizarse como predictores. Además, la elevación de este ratio se asocia con el incremento de RI.
- La práctica totalidad de los supervivientes de leucemia en Asturias presentan déficit de vitamina D, mientras que los niveles de homocisteína se mantienen en límites normales a largo plazo.

RESUMEN (en Inglés)

INTRODUCTION: Acute lymphoid leukemia is the most frequent neoplasm in pediatrics and its survival has increased in recent years, presenting with current treatments a disease-free survival close to 90%. The deleterious effect of anthracyclines on cardiac function is well known, but the increased cardiovascular risk that these and other therapies produce in these patients is not so well known.



AIM: To know the cardiovascular risk factors, both biochemical and functional and structural, that occur in survivors of childhood leukemia.

PATIENTS AND METHODS: The sample was obtained from the registry of patients with hematological diseases of the Hematology Service of the Central University Hospital of Asturias. Those with a diagnosis of acute leukemia between 6 and 16 years old, from 1998 to 2018, who had overcome the disease and completed treatment in at least the previous 2 years, were selected. A detailed physical examination, blood pressure measurement, physical activity estimation, diet quality estimation, carotid intima-media thickness (cIMT) and somatometric and analytical parameters (complete blood count, biochemistry, insulin, vitamin D, homocysteine, leptin and adiponectin) were performed.

RESULTS: In the last 20 years at the Central University Hospital of Asturias, 82 children between 6-16 years old were diagnosed with leukemia. Of this sample, only 22 patients could be evaluated. It is made up of 14 men and 8 women, with an average age of 16.6 years and the mean time since completed treatment was 7.05 years. Three quarters (77%) were diagnosed as Acute Lymphoid Leukemia, 45% were included in intermediate risk protocols, and 18% in high risk.

Two thirds had normal weight. Using the fat mass index (IMG) we found two men who, despite not meeting criteria for obesity or overweight by somatometry, did exceed the limit values from which adiposity is considered. A positive correlation is observed between the IMG and the waist/height index (WAI), both in men (0.767; $p=0.001$) and in women (0.873; $p=0.005$) as well as with the mid-upper arm circumference. Our data suggest that males entails a greater risk of insulin resistance (IR) and elevation of the cIMT at a higher IMG; we have also found a positive correlation with the HOMA index (0.679; $p=0.01$). Those patients with IR present significantly higher IMG.

One third of the sample presented insulin resistance (8/22). The mean age of these IR patients was 15.55 years, only 2 adult, and the mean post antileukemia treatment time was 5.3 years. Patients with IR had greater adiposity: percentage of fat mass 0.29 vs. 0.17 ($p=0.019$) and IMG 5.26 vs. 1.81 ($p=0.025$). About adipokines, no differences were found between leptin or adiponectin levels, although those survivors with IR had a higher L/A ratio than those without IR (1,38 vs. 0,28; $p=0,037$).

In our sample, three patients presented metabolic syndrome (MetS), two of them children at the time of evaluation. At least one CVRF was present in 59%. Four patients had 2 CVRFs, and another three patients had 3 or more. The most frequently observed CVRF was IR (8/13), followed by excess weight (5 obesity, 2 overweight). Dyslipidemia was present in four subjects, while HBP levels were not observed in any one.

More than 85% of the sample had low levels of 25-OH Vitamin D, while homocysteine study showed normal mean values.

Leptin levels show a mean value of 13.5 ng/mL ($p50$ 5.1 ng/mL). Elevated leptinemia was showed in 23% of the sample. Women present significantly higher leptin values (15.45 vs. 3.25; $p=0.044$), also finding in presence of obesity and overweight (41.4 and 21 vs. 3.3; $p=0.004$). Although markedly higher leptin values are found in subjects with IR, this relationship does not reach statistical significance. About adiponectin levels, the mean value of the sample was 12.85 mg/mL. Four patients had levels below 7 mg/dL, and only one of them did not present any associated CVRF. In the statistical analysis, no significant differences were found respecting to IR, having received treatment with radiotherapy or corticosteroids. Unlike leptin, no differences were found with respect to sex and the presence of obesity.

Applied the same study with the cIMT, the average value was 0.53 mm, with a DS of 0.07 mm (range 0.4 - 0.7); only significant differences were found respecting to the presence of obesity



Universidad de Oviedo

and overweight (0.48 and 0.63 vs 0.51; $p=0.001$). Linear models were built in order to identify variables associated with cIMT, resulting in the final model that increasing the proportion of body fat mass increases the value of cIMT (0.413; CI: 0.136 - 0.690), as occurs with taking corticosteroids (0.1; CI: 0.032 - 0.168), while being a woman is associated with a decrease in said index (-0.077; CI: -0.152 - -0.02).

CONCLUSIONS

- Pediatric leukemia survivors have numerous CVRFs at an early age. These patients have higher rates of obesity, and in patients with normal weight it is common for their body composition to present excessive adiposity. The prevalence of IR is high, and it occurs at younger ages than in the healthy population, they present higher MetS ratios, as well as a clear increase in cardiovascular risk.
- High levels of leptin and low levels of adiponectin are associated with MetS, so that both adipokines, and especially their ratio, can be used as predictors. In addition, the elevation of this ratio is associated with an increase in IR.
- Practically all the survivors of leukemia in Asturias have vitamin D deficiency, while homocysteine levels remain within normal limits in the long term

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
EN _____

[Escriba aquí]

A mi familia.

Los que son, los que están y lo que se fueron.

Especialmente a Lucas, Martín y Dani, por el tiempo robado.

[Escriba aquí]

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Díaz, ya que sin su constante apoyo esto no habría llegado a suceder. Gracias por confiar en mí y en mi trabajo más que yo misma.

Al Dr. Jiménez, por ser revelación y hacerme ver que lo que de verdad me había gustado siempre de la medicina era la Pediatría.

A mi familia, por todo el esfuerzo realizado para que yo pudiera hacer esta tesis. En especial a mis padres, que me enseñaron desde pequeña el valor del esfuerzo, y han sido ejemplo del trabajo incansable. A mi marido, hermana e hijos, por ser mi alegría y mi mayor motivación para ser siempre mejor.

A todos aquellos que me ayudaron en la logística, la organización y desarrollo de esta tesis. En especial a Marta, nutricionista del HUCA, por su tiempo y sus conocimientos, y a mis compañeras Fernanda, Covadonga y MariLuz, por facilitarme el trabajo diario.

Y como no, a la planta de OncoHematología y Hospital de Día Pediátrico del HUCA. A todos los que allí trabajan. Por cuidar, arropar, y convertirse en familia de estos pequeños pacientes y sus padres. En especial a las Dras. Palomo y González, y los Drs. Villegas y de Juan por todo lo que me han enseñado durante la residencia, más lo humano que lo científico, y su apoyo en este trabajo. También a Juan, Bego y Eva, verdadero espíritu de la enfermería. Y sobretodo a los pacientes, ya no tan pequeños, y sus familias, ya que sin ellos todo esto no habría sido posible.

INDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS	3
INDICE DE FIGURAS	9
INDICE DE TABLAS	10
ABREVIATURAS	15
1. INTRODUCCION	19
1.1 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	19
SOBREPESO Y OBESIDAD. COMPOSICION CORPORAL	21
RESISTENCIA A LA INSULINA (RI).....	28
DISLIPEMIAS.....	30
ADIPOQUINAS	32
HOMOCISTEINA	38
CIMT.....	41
DISFUNCION ENDOTELIAL	46
SINDROME METABÓLICO (METS).....	47
1.2 LEUCEMIA AGUDA.....	49
TRATAMIENTO	52
MORBILIDAD CARDIOVASCULAR A LARGO PLAZO EN SUPERVIVIENTES DE LEUCEMIA INFANTIL.....	54

2. HIPÓTESIS	65
3. OBJETIVOS	66
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	66
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	66
4. DISEÑO / MATERIAL Y MÉTODOS	67
4.1 METODOLOGÍA	67
SUJETOS A ESTUDIO	67
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	68
ASPECTOS ÉTICOS	68
VARIABLES A ESTUDIO	68
4.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA MUESTRA	74
4.3 DEFINICIÓN DE VARIABLES A ESTUDIO. VALORES DE NORMALIDAD Y LÍMITES ..	75
5. RESULTADOS	81
5.1 ANÁLISIS DE LA MUESTRA. DESCRIPCIÓN Y CONTEXTO.....	82
PARÁMETROS SOMATOMÉTRICOS Y BIOIMPEDANCIA.....	83
PARÁMETROS ANALÍTICOS	86
GROSOR MIOINTIMAL CAROTIDEO (c-IMT)	105
EXPLORACIÓN FÍSICA Y TOMA DE CONSTANTES	108
HÁBITOS ALIMENTICIOS	108
6. DISCUSION	113

6.1 SOBREPESO Y OBESIDAD. SOMATOMETRIA Y BIOIMPEDANCIA	113
6.2 SÍNDROME METABOLICO.....	119
OBESIDAD ABDOMINAL	122
RESISTENCIA INSULINICA	123
HIPERTENSION ARTERIAL.....	124
DISLIPEMIA.....	125
6.3 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	127
6.4 DAÑO VASCULAR. CIMT Y DISFUNCION ENDOTELIAL	128
6.5 HOMOCISTEINA.....	131
6.6 ADIPOQUINAS	133
LEPTINA.....	133
ADIPONECTINA	135
RATIO LEPTINA/ADIPONECTINA.....	137
6.7 VITAMINA D3	137
6.8 EVALUACION DEL RIESGO CARDIOVASCULAR.....	140
FORTALEZAS Y LIMITACIONES.....	142
7. CONCLUSIONES	143
BIBLIOGRAFÍA	145
PUBLICACIONES.....	160
PRESENTACIONES EN CONGRESOS.....	160

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. RESUMEN DE ALGUNOS DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS Y MOMENTOS CLAVE DEL FRAMINGHAM HEART STUDY..	20
FIGURA 2. COMPOSICIÓN GRASA A LO LARGO DE VIDA..	26
FIGURA 3. PERCENTILES 10, 50 Y 90 DE CIMT SEGÚN EDAD	43
FIGURA 4. GRÁFICOS DE PERCENTILES ESPECÍFICOS DE EDAD Y ALTURA PARA EL CIMT MEDIDO A NIVEL DE CARÓTIDA COMÚN DERECHA CON EL MÉTODO RF-QIMT PARA NIÑOS Y NIÑAS.	44
FIGURA 5. DIAGRAMA DE FLUJO DE PACIENTES	81

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. GRADOS DE SOBREPESO Y OBESIDAD SEGÚN LA OMS.....	22
TABLA 2. CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DEL METS.	48
TABLA 3. RESUMEN DE ESTUDIOS DE PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN SUPERVIVIENTES DE CÁNCER INFANTIL.	59
TABLA 4. CRITERIOS PARA LA DEFINICIÓN DE SOBREPESO Y OBESIDAD.	76
TABLA 5. DEFINICIÓN DE CRITERIOS DE SÍNDROME METABÓLICO.....	77
TABLA 6. CIFRAS LÍMITE PARA LA CLASIFICACIÓN DE DISLIPEMIAS.....	79
TABLA 7. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA.....	82
TABLA 8. DATOS DE EDAD, SEXO, SOMATOMETRÍA Y BIA PARA AQUELLOS PACIENTES QUE CUMPLEN CRITERIOS DE ADIPOSIDAD.	84
TABLA 9. CORRELACIONES ENCONTRADAS ENTRE EL ÍNDICE DE MASA GRASA Y DISTINTAS VARIABLES Í.....	85
TABLA 10. MEDIA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR (DS), MÍNIMO Y MÁXIMO DE LOS DATOS OBTENIDOS DE NUESTRA MUESTRA PARA DISTINTAS VARIABLES.....	86

TABLA 11. CARACTERIZACIÓN Y RESULTADOS PRINCIPALES OBTENIDOS PARA LOS PACIENTES CON RESISTENCIA INSULÍNICA.....	88
TABLA 12. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO DE LAS DISTINTAS VARIABLES EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA O AUSENCIA DE RI.	89
TABLA 13. RELACIÓN DE VARIABLES SEGÚN LOS VALORES HOMA EN EL TERCIL SUPERIOR CON RESPECTO A LOS TERCILES INFERIORES	90
TABLA 14. RESULTADOS ANALÍTICOS PARA TRIGLICÉRIDOS, COLESTEROL TOTAL Y SUS FRACCIONES.....	91
TABLA 15. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA.....	92
TABLA 16. ASOCIACIÓN ENTRE FRCV Y CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE, DEL TUMOR, Y DEL TRATAMIENTO RECIBIDO	94
TABLA 17. ASOCIACIÓN ENTRE FRCV Y CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE, DEL TUMOR, Y DEL TRATAMIENTO RECIBIDO (II)	95
TABLA 18. CORRELACIONES ENTRE CALCIDIOL Y DISTINTAS VARIABLES.	96
TABLA 19. RESUMEN RESULTADOS ESTADÍSTICOS DE LAS RELACIONES DEL CALCIDIOL CON DISTINTAS VARIABLES.....	97

TABLA 20. CORRELACIÓN ENTRE HOMOCISTEÍNA Y DISTINTAS VARIABLES	98
TABLA 21. RESUMEN RESULTADOS ESTADÍSTICOS DE LAS RELACIONES DE LA HOMOCISTEÍNA CON DISTINTAS VARIABLES.....	99
TABLA 22. MODELOS DE REGRESIÓN LINEAL DE HOMOCISTEÍNA CON ALGUNAS DE LAS PRINCIPALES VARIABLES ESTUDIADAS.	100
TABLA 23. RELACIÓN TERCIL SUPERIOR DE HOMOCISTEÍNA CON DISTINTAS VARIABLES.....	101
TABLA 24. MODELOS DE REGRESIÓN, UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE, PARA LEPTINA.....	103
TABLA 25. MODELOS DE REGRESIÓN, UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE, PARA ADIPONECTINA.	104
TABLA 26. MODELOS DE REGRESIÓN UNIVARIANTES Y MULTIVARIANTE, PARA CIMT.....	106
TABLA 27. ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO DE ADIPOKINAS Y CIMT ENTRE LOS DISTINTOS GRUPOS DE UNA MISMA VARIABLE PARA DISTINTAS VARIABLES	107
TABLA 28. RESUMEN DE ESTADÍSTICOS PARA DISTINTAS VARIABLES EN FUNCIÓN DE LOS HÁBITOS DIETÉTICOS REFERIDOS.	109
TABLA 29. RESUMEN DE ESTADÍSTICOS PARA DISTINTAS VARIABLES EN FUNCIÓN DE LOS HÁBITOS DIETÉTICOS REFERIDOS (II)	110

TABLA 30. RESUMEN DE ESTADÍSTICOS PARA DISTINTAS VARIABLES EN FUNCIÓN DE LOS HÁBITOS DIETÉTICOS REFERIDOS (III)111

ABREVIATURAS

ACT - Agua Corporal Total

AF- Ángulo de Fase

BAI - Índice de grasa corporal

BHE - Barrera Hematoencefálica

BIA - Análisis de la Bioimpedancia Eléctrica

CIMT – Grosor miointimal carotídeo

DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2

ECV - Enfermedad cardiovascular

ECV - Enfermedad cardiovascular

FMD - Flujo de la arteria braquial

FRCV – Factores de Riesgo CardioVascular

HbA1C - Hemoglobina glicosilada

HDL-C - colesterol HDL

ICA – Índice Cintura / Altura

ICC – Índice Cintura/ Cadera

IDF - International Diabetes Federation

IMC – Índice de Masa Corporal

IMG - Índice de Masa Grasa

LDL-c - colesterol LDL

LLA – Leucemia Linfocítica Aguda

LMA – Leucemia Mieloide Aguda

LPS - Lipopolisacáridos

MC - Masa Celular

METS – Síndrome metabólico

MG - Masa Grasa

MLG - Masa Libre de Grasa

MM - Masa Magra

OMS - Organización Mundial de la Salud

OTU - Unidades operacionales taxonómicas

PA - Presión arterial

PCRus - Proteína C Reactiva Ultrasensible

PCRus - Proteína C Reactiva ultrasensible

RI – Resistencia Insulínica

RTC - Radioterapia craneal

TAB - Tejido Adiposo Blanco

TG - triglicéridos

TGI - Tracto gastrointestinal

Total-C - Colesterol total

VAI - Índice de adiposidad visceral

zIMC - IMC estandarizado

1. INTRODUCCION

1.1 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

El avance de la medicina a lo largo de la historia reciente hizo que en el primer tercio del siglo pasado se observase un cambio de tendencia en cuanto a las causas de mortalidad. Gracias al descubrimiento de los antibióticos, y a la instauración de medidas de salud pública, las infecciones fueron dejando de ser la principal causa de muerte para dar paso a las enfermedades cardiovasculares como protagonistas. La epidemiología cardiovascular empezó en los años treinta del pasado siglo a consecuencia de estos cambios observados en las causas de mortalidad. En 1932, Wilhelm Raab describió la relación existente entre la dieta y la enfermedad coronaria en distintas zonas, y en 1953 se describió una asociación entre las concentraciones de colesterol y la mortalidad por enfermedad coronaria en diversas poblaciones(1). A mediados del siglo XX se pusieron en marcha varios estudios epidemiológicos para aclarar las causas de la enfermedad cardiovascular (ECV), y en 1948 el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos inició el “*Framingham Heart Study*”, con la finalidad de estudiar la epidemiología y los factores de riesgo de la ECV(2–6). A partir de este estudio se empezó a utilizar la expresión “factor

de riesgo”, lo cual produjo un cambio en el ejercicio de la medicina (figura 1). En la actualidad, definimos un factor de riesgo como un elemento o una característica mensurable que tiene una relación causal con un aumento de frecuencia de una enfermedad y constituye factor predictivo independiente y significativo del riesgo de presentar la enfermedad de interés(7).

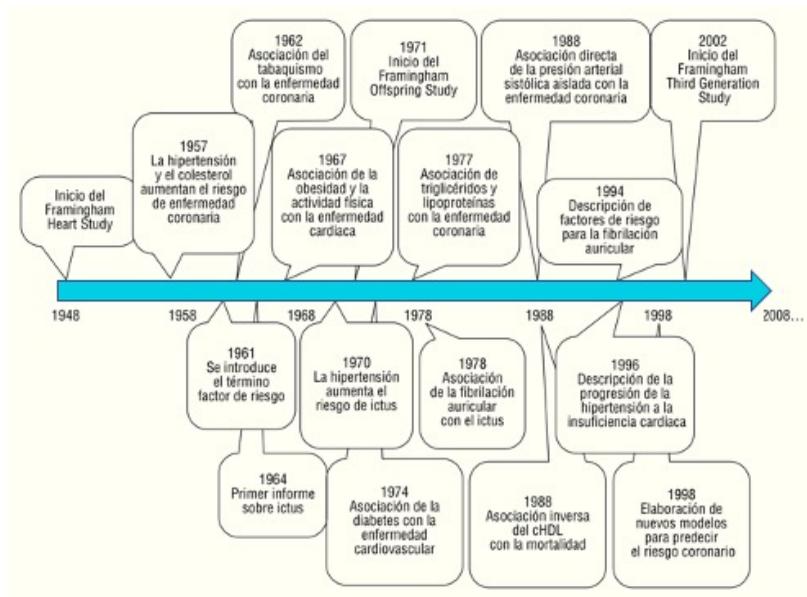


Figura 1. Resumen de algunos de los principales resultados y momentos clave del Framingham Heart Study. Tomado de O'Donnell CJ et al. "Factores de riesgo cardiovascular"(7).

El **riesgo cardiovascular** es la probabilidad que tiene un individuo de sufrir una enfermedad que afecte a este sistema, y sus factores de riesgo

podemos clasificarlos en modificables (obesidad, hipertensión arterial, dislipemia, resistencia insulínica, diabetes, síndrome metabólico, sedentarismo) y no modificables (edad, sexo, raza y antecedentes familiares y personales).

SOBREPESO Y OBESIDAD. COMPOSICION CORPORAL

Definidos según la OMS como un exceso de grasa que implica riesgos para la salud, la forma más habitual para su cuantificación en adultos es con el cálculo del índice de masa corporal (IMC), a partir del cual este exceso de peso se clasificaría en sobrepeso y obesidad en los grados I-III (Tabla 1). En población pediátrica las diferencias en la composición corporal determinadas por edad, sexo y grado de maduración puberal, hacen necesario el empleo de un valor estandarizado de IMC en función de la edad y el sexo del niño respecto a unas referencias poblacionales. Este hecho genera intensa controversia a la hora del establecimiento de los puntos de corte y de las referencias poblacionales a emplear. De hecho, pese a los intentos de unificación de distintas instituciones como la OMS o la IOTF (*“International Obesity Task Force”*) aún a día de hoy no goza de consenso internacional. En nuestro medio, la Guía de Práctica Clínica para la Prevención y Tratamiento de la Obesidad Infanto-juvenil (actualmente en revisión) postula, como criterios para definir el sobrepeso y la

obesidad, los valores de los percentiles 90 y 97, respectivamente, específicos por edad y sexo de la distribución del IMC referido a los datos y curvas de Hernández y cols., de 1988(8).

	Niños >5 años y adolescentes	Adultos	
	IMC en DS	IMC	
Sobrepeso	1-2 DS		≥ 25 y < 30
Obesidad	2-3 DS	grado I o moderada	IMC ≥ 30 y <35
		grado II o severa	IMC ≥ 35 y <40
		grado III o mórbida	≥ 40
Obesidad Grave	≥ 3 DS		

Tabla 1. Grados de sobrepeso y obesidad según la OMS

No solo la obesidad como tal, sino una composición corporal desequilibrada a favor de la masa grasa (exceso grasa o adiposidad) modifica la función secretora de los adipocitos, más aún si el acúmulo se produce a nivel del paquete grasa visceral, generando citocinas (adiponectina, leptina, interleukinas, interferones...) y otras sustancias que inducen un estado proinflamatorio. En la literatura cada vez hay más estudios que sugieren a la Proteína C Reactiva ultrasensible (PCRus) como marcador de este estado de bajo grado inflamatorio(9). Para la evaluación del riesgo cardiovascular en relación a sobrepeso, obesidad y adiposidad clásicamente se han utilizado parámetros antropométricos, como el

perímetro abdominal y el índice cintura/cadera (ICC), aunque publicaciones recientes han incluido nuevos índices para su evaluación, como el índice de grasa corporal (BAI), el índice cintura/altura (ICA), o el índice de adiposidad visceral (VAI), por su mayor sensibilidad y especificidad(10). También en los últimos tiempos se ha promulgado el uso de la bioimpedancia (BIA) para el análisis de composición corporal en la evaluación del riesgo cardiovascular.

La composición corporal fue definida por Wang et al.(11) como la rama de la biología humana que se ocupa de la cuantificación in vivo de los componentes corporales, las relaciones cuantitativas entre los componentes y los cambios cuantitativos en los mismos relacionados con factores influyentes. Su importancia radica en su función de valoración del estado nutricional y como herramienta para comprender los efectos que la dieta, el ejercicio físico, las enfermedades y el crecimiento físico, entre otros factores del entorno, presentan sobre nuestro organismo. Un excesivo componente de grasa corporal se relaciona con problemas cardiovasculares tales como arteriosclerosis, hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y osteoartritis(12).

Más que con el exceso de componente graso, el riesgo metabólico está relacionado con la distribución del mismo(10). La obesidad central y, en particular, la acumulación de grasa visceral son factores de riesgo

metabólico importantes. Grandes cantidades de tejido adiposo visceral se relacionan con un mayor riesgo cardiovascular, de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad hepática y cáncer. Los grandes depósitos de grasa en el hígado aumentan el riesgo de enfermedad hepática y DM2, mientras que el aumento de la grasa muscular se ha asociado con un mayor riesgo de resistencia insulínica (RI), DM2 y movilidad reducida. Actualmente se reconoce que el IMC no es un buen predictor de la distribución de grasa individual y el riesgo metabólico, siendo algunas medidas antropométricas, como el perímetro de la cintura y el ICC, mejores para este fin por presentar mayor correlación con el riesgo metabólico(13). En este sentido, la adecuada valoración de la composición corporal y su análisis sistemático entre la población de riesgo favorece la detección de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y el diagnóstico temprano de trastornos como la obesidad y sus consecuencias en la salud.

MEDICIÓN DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL

A lo largo de la historia se han propuesto varios modelos de composición corporal, de distinta complejidad; el modelo bicompartimental es el más utilizado por su sencillez, ya que asume la división de los componentes del organismo en dos compartimentos a nivel molecular: uno la masa grasa total y otro la masa libre de grasa.

La masa grasa total de nuestro organismo tiene función de reserva energética y aislante nervioso, y se considera que no tiene agua. Compuesta en un 83% por tejido graso, del cual el 50% se halla

ubicado subcutáneamente, es variable a lo largo del tiempo, y en función de edad y sexo. La materia grasa de reserva en nuestro organismo se halla principalmente a dos niveles, subcutánea y visceral. Respecto a su acumulación visceral se mantiene un crecimiento exponencial con relación a la edad similar en ambos sexos (figura 2), si bien es cierto que los varones tienden a desarrollar mayor panículo adiposo a este nivel(14).

La masa libre de grasa está compuesta por minerales, proteínas, glucógeno y agua; agrupa el agua corporal total intracelular y extracelular. En el niño posee una densidad menor, debido en parte a un inacabado proceso de osificación. El agua corporal comprende una proporción que varía entre un 55 - 65% con respecto al peso corporal y un 73% con respecto a la masa libre de grasa. El agua intracelular representa el compartimento acuoso más importante; supone el 30-40% del peso corporal y entre el 50-70% del volumen de agua corporal total, el cual aumenta con la edad(15).

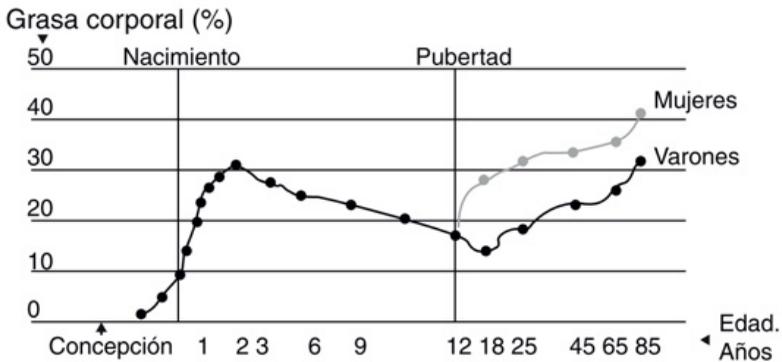


Figura 2. Composición grasa a lo largo de vida. Tomado de "Composición corporal: estudio y utilidad clínica"(12).

La estimación de la composición corporal también ha sido, y es, objeto de estudio en los últimos años. Además de las medidas antropométricas utilizadas desde hace ya muchos años, y su uso en ecuaciones para el cálculo de la composición corporal, actualmente se ha implementado el uso del Análisis de la Bioimpedancia Eléctrica (BIA). Ésta se basa en la distinta resistencia de los tejidos corporales al paso de una corriente eléctrica, en función de la cantidad y distribución de agua y electrolitos en los distintos compartimentos corporales. Los aparatos utilizados (ohmnímetros) miden la resistencia (R) y la reactancia (X_c) de los tejidos, parámetros a partir de los que se calcula la impedancia (Z) [$Z^2 = R^2 + X_c^2$], cuyo valor se introduce en fórmulas matemáticas, teniendo en cuenta la edad, sexo, peso, talla y actividad física del sujeto. La estimación de diferentes componentes a través de BIA asume que el 73% de masa libre

de grasa (MLG) es agua corporal, que es un buen conductor, mientras que la masa grasa (MG) es un conductor pobre debido a su menor hidratación(16).

La subjetividad de la evaluación por BIA, al requerir datos cualitativos de actividad física, hace que algunos autores sigan apoyando como método de referencia el empleo de las ecuaciones antropométricas para evaluar la composición corporal, particularmente las ecuaciones de densidad y porcentaje de grasa de Durnin y Womersley, y de Siri(17). Además, la gran oferta actual en distintos dispositivos de BIA hace que se hayan publicado numerosos estudios y revisiones(18–20) que pretenden evaluar su reproducibilidad, así como su validez, con respecto a técnicas de referencia como la absorciometría dual de rayos X, la pletismografía por desplazamiento de aire, y la dilución de isótopos. Los distintos coeficientes de correlación hallados indicaron que una correlación alta o baja puede explicarse por la diferencia en el análisis de la composición corporal entre los métodos de referencia. En una revisión sistemática, Talma et al.(19) destacaron que en estudios realizados en niños y adolescentes se reportaron bajos niveles de concordancia para las evaluaciones de composición corporal a través de BIA, lo que principalmente se atribuyó a la falta de calidad metodológica. Otro factor que puede explicar las diferencias en los coeficientes de correlación fue el uso de ecuaciones para predecir los componentes corporales

desarrollados para la población general en estudios de población específica (atletas, obesos, individuos con distrofia muscular...).

Con todo lo descrito, los estudios realizados hasta la fecha parecen confirmar que la bioimpedancia es más precisa que la antropometría para la determinación de la composición corporal(21). La importancia del estudio de la composición corporal radica en la detección del exceso de adiposidad, el cual conduce a la producción de citoquinas, adipoquinas, radicales libres y otros metabolitos que conllevan a un estado proinflamatorio que es, a su vez, FRCV y favorecedor para que se desencadenen eventos cardiovasculares. Aunque el IMC tiene una alta especificidad para reflejar la adiposidad, su sensibilidad no es tan alta, lo que sugiere que casi una cuarta parte de los niños que no están clasificados como obesos según el IMC pueden tener un exceso de grasa corporal(22). La manera más efectiva de evaluar la grasa corporal es midiendo la masa grasa. Para evaluar la adiposidad se pueden utilizar dos indicadores: el porcentaje de MG (%MG) o el índice de masa grasa (IMG).

RESISTENCIA A LA INSULINA (RI)

Se define como la incapacidad de la insulina plasmática en concentraciones normales a metabolizar la glucosa periférica y, por ende, suprimir la glucosa hepática e inhibir la producción de lipoproteínas de muy baja densidad(23). En los pacientes obesos el acúmulo de ácidos grasos libres en el hígado, las células adiposas, el páncreas y sobre todo

el sistema músculo esquelético, interfiere en el normal funcionamiento de la insulina y parece ser el determinante primario del aumento de RI. La hiperinsulinemia promueve que el hígado aumente la producción de grasa y genere hipertrigliceridemia; por otro lado, la RI en las células adiposas da lugar a incremento de lipólisis con la consiguiente hiperlipidemia. El ratio TG/HDL-c puede utilizarse como marcador de resistencia insulínica(24). A consecuencia de la RI, el páncreas necesita incrementar la producción de insulina para mantener los niveles normales de glucemia, promoviendo con ello el acúmulo de ácidos grasos y generando un círculo vicioso que empeora la RI. En una fase más avanzada, la secreción de la célula beta pancreática puede deteriorarse y ser insuficiente para mantener la glucosa dentro del rango de normalidad. El Modelo de Determinación de la Homeostasis (HOMA-IR), desarrollado por Matthews en 1985, estima la homeostasis basal mediante las concentraciones en ayunas de glucosa e insulina, y ha demostrado ser un buen equivalente de las mediciones de RI por otros métodos(25). La gran variabilidad de los valores poblacionales de HOMA hace necesario establecer en cada una los valores «normales» de HOMA-IR, permitiendo identificar el estado de resistencia insulínica cuando su valor es superior al percentil 75 para sexo y edad.

La resistencia insulínica fue postulada por Gerald Reaven como la base fisiopatológica del resto de alteraciones metabólicas del síndrome

metabólico (MetS). En su génesis tiene especial implicación el tejido adiposo blanco (TAB) visceral. Uno de los mayores determinantes del desarrollo de RI asociada a obesidad es el cambio en el patrón de secreción de adipoquinas por parte del tejido adiposo de los pacientes obesos, especialmente en niños(26). Aunque la obesidad es la causa principal de RI en los obesos, no debemos olvidar que, en la pubertad, los niños presentan aumento fisiológico y transitorio de RI debido al aumento de somatomedinas (IGF1). La RI parece ser una variable necesaria pero no suficiente para el desarrollo de MetS(27)

Existe evidencia de la implicación de la adiponectina en la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono independientemente del grado de adiposidad. Su deficiencia genética se asocia al desarrollo de RI, mientras que su administración a modelos experimentales aumenta la sensibilidad a la acción de la insulina. Sin embargo, los datos actuales no permiten establecer una relación inequívoca entre los niveles de adiponectina y el grado de sensibilidad a la insulina. De hecho algunos autores señalan que esta adipoquina podría ser únicamente un marcador, más que un componente activamente implicado en la modulación de la sensibilidad a la insulina(26).

DISLIPEMIAS

La obesidad se correlaciona con elevaciones del colesterol total (Total-c), colesterol de baja densidad (LDL-c), colesterol de muy baja densidad

(VLDL-c), de triglicéridos y de apoproteína B (apoB), así como con descensos del colesterol de alta densidad (HDL-c)^(7,14).

La dislipemia aterogénica es el patrón dislipidémico conformado por aumento de las partículas de LDL-c densas y pequeñas, incremento de triglicéridos y reducción del HDL-c. El HDL-c tiene un rol protector frente a la aterogénesis, ya que disminuye la oxidación de LDL-c y la agregación plaquetaria, dirige el exceso de colesterol al hígado, y activa la secreción de prostaciclina(29).

Se ha establecido el uso de ratios entre lipoproteínas por su mayor utilidad para la evaluación del riesgo cardiovascular, ya que expresa mejor la interacción entre las fracciones lipídicas. El más usado es el ratio entre triglicéridos y colesterol HDL (TG/HDL-c), y su logaritmo decimal es conocido como índice aterogénico plasmático (AIP)(30).

El valor predictivo de este ratio se atribuye a diversos motivos: su incremento se asocia a partículas LDL-c más pequeñas y densas, las cuales se relacionan con el inicio y progreso de aterosclerosis; además valores elevados de este ratio están asociados a un mayor riesgo cardiovascular, a aumento de RI y MetS (ambos factores de riesgo para la producción de cambios vasculares), y a hígado graso(31).

En adultos, un valor TG/HDL-c superior a 4 es predictor de daño coronario; este ratio tiene además consideración de marcador de RI. En

los últimos años ha habido un aumento de estudios en población pediátrica en este ámbito, y se ha establecido que un ratio TG/HDL-c superior a 1, a pesar de presentar valores normales en ambos ítems por separado, multiplica por seis el riesgo de desarrollar síndrome metabólico; en niños y adolescentes obesos para un punto de corte de 1,25 se describe una sensibilidad del 80% y una especificidad del 75% para el desarrollo de MetS(32). Se ha descrito una relación positiva de este ratio con el IMC, el perímetro de cintura y los niveles de triglicéridos, LDL-c y colesterol total; y una relación negativa con los niveles de HDL-c. Diversos estudios han asociado ratios TG/HDL-c elevados con aterosclerosis arterial carotídea, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular y de la presencia de MetS(31).

ADIPOQUINAS

El incremento de tejido adiposo corporal, más evidente en obesidad, promueve la síntesis y secreción de adipoquinas que favorecen el desarrollo de un estado de inflamación sistémica, lo que afecta a la acción de la insulina y promueve disfunción vascular. Leptina y adiponectina se han propuesto como biomarcadores de alteraciones metabólicas en supervivientes de cáncer(33), aunque en el momento actual siguen buscándose más estudios que corroboren estos hallazgos. La evidencia actual muestra que cifras de adiponectina inferiores a 7 ng/mL se relacionan con la presencia de MetS(34). Los valores de referencia para

leptina, estudiados en población adulta española en el año 2010, fueron 14,3 ng/ml (p75) en varones y 37 ng/ml en mujeres(35). Según la bibliografía consultada, cifras superiores a 14 ng/mL se relacionan con la presencia de síndrome metabólico(34).

LEPTINA

La leptina es un polipéptido de 16 kDa sintetizado y secretado casi en exclusiva por el tejido adiposo (en placenta y estómago también se ha descrito su síntesis), siendo producido fundamentalmente por adipocitos maduros. Se secreta en pulsos, siendo más intensos en la mañana; su ritmo es similar al de prolactina, TSH y ácidos grasos, siguiendo una relación inversa con los pulsos de ACTH y corticoides. Actúa sobre el hipotálamo determinando nuestro comportamiento alimentario, regula el gasto energético, la termogénesis, y tiene un papel importante en la homeostasis del metabolismo de glucosa y lípidos. Múltiples factores, que se ven influidos por el crecimiento y el desarrollo, modulan la síntesis de leptina, viéndose ésta estimulada por la insulina, los glucocorticoides y los estrógenos, e inhibida por los andrógenos(26).

Circula en el torrente sanguíneo tanto libre como unida a proteínas, fundamentalmente a la isoforma soluble de su receptor específico (R-LEP), que regulan su acción y biodisponibilidad. Este receptor pertenece a la superfamilia de los receptores de citoquinas de clase I y se encuentra

distribuido de forma ubicua permitiendo, mediante isoformas específicas, el transporte de la leptina a través de la barrera hematoencefálica (BHE). Su isoforma «larga» (la única capaz de activar sus vías de señalización) es particularmente abundante en el hipotálamo. Tanto la leptina como su receptor están genéticamente determinadas en los cromosomas 7 y 1 respectivamente, y mutaciones en estos genes influyen directamente en el metabolismo, pudiendo desembocar en obesidad(36).

Algunos autores postulan que su fisiología se corresponde con la teoría del genotipo ahorrador, según la cual la selección natural se habría inclinado por un sistema que protegiese de largos periodos de ayuno: pulsos rápidos permitirían el ahorro de energía, mientras que un acceso libre a calorías llevaría a una resistencia ante la acción hormonal(37).

Es una hormona con comportamientos diferentes y complejos a múltiples niveles, influenciados por numerosos factores modificables y no modificables. Así en individuos delgados es potencialmente anorexigénica, pero en estados de obesidad estos efectos disminuyen o desaparecen. Favorece la resistencia a la acción de la insulina, incrementando el riesgo de desarrollo de MetS(38); de hecho cada vez hay más estudios que avalan su uso como predictor de éste, sobretodo si el ratio leptina/adiponectina está elevado(39). Junto a su papel primordial en la regulación energética está también implicada en la promoción del crecimiento, el metabolismo mineral óseo, la función

inmunitaria, la mitosis celular y el desarrollo de distintos órganos, al tiempo que interviene en la regulación de la secreción hormonal de la mayor parte de los ejes hipotálamo-hipofisarios(26). Tiene importantes funciones a nivel metabólico, cardiovascular, e incluso en el desarrollo y progresión metastásica de algunos tipos de cáncer(40). Esto último se relaciona con la ubicuidad de los receptores de leptina en una gran cantidad de tipos celulares, capaces de inducir tanto angiogénesis como proliferación y migración celular mediante la activación de distintas vías, como por ejemplo la vía JAK / STAT, o la fosforilación de ERK y AKT, ambas vías clave de transducción de señales asociadas con el crecimiento y la migración celular(41).

Los niveles séricos de leptina libre se correlacionan con el contenido graso corporal y fluctúan en relación con los cambios en el mismo y con su contenido en triglicéridos, aunque con una gran variabilidad interindividual para un mismo IMC; son mayores en mujeres que en hombres, y se elevan exponencialmente en estados de obesidad(37) debido al aumento de su secreción y de la disminución de su receptor soluble. Esto no se reproduce en el líquido cefalorraquídeo ni, por tanto, en el hipotálamo. Este estado se ha descrito como «resistencia a la leptina» y parece ser consecuencia de la saturación de su transporte a través de la BHE, sumada a una señalización defectuosa de la misma en el hipotálamo. Esta situación, observada en la mayor parte de los pacientes

afectados de obesidad en cualquier edad, parece reversible, al menos de forma parcial, tras la reducción ponderal(26,41).

ADIPONECTINA

La adiponectina es un péptido de 30 kDa con un dominio similar al colágeno que permite la formación de estructuras secundarias y terciarias. Está producida exclusivamente por los adipocitos maduros, y tiene mayor síntesis en aquellos localizados en el TAB subcutáneo que en el visceral. Su secreción está regulada por sustancias como hormonas (prolactina, somatotrofina), factores de crecimiento (IGF-1), $TNF\alpha$ o glucocorticoides entre otros; es pulsátil y presenta variaciones diurnas, con una disminución a la noche y un pico temprano por la mañana(42). En el torrente circulatorio los monómeros de adiponectina se unen formando estructuras más complejas, como polímeros de alto peso molecular (HMW). Esta forma de la adiponectina es la más abundante en suero y se ha postulado determinante en sus acciones metabólicas fundamentales. Sin ir más lejos, el grado de sensibilidad a la acción periférica de la insulina parece correlacionarse mejor con el cociente entre adiponectina HMW/total que con los niveles totales de adiponectina circulante(43).

Posee dos receptores específicos distribuidos de forma ubicua por el organismo, aunque expresados de forma mayoritaria en músculo e hígado. La activación del receptor muscular determina la expresión de enzimas implicadas en el catabolismo de los ácidos grasos y en la

captación de glucosa; la del receptor hepático inhibe la gluconeogénesis. El TAB también recibe la acción de la adiponectina, favoreciendo en él la diferenciación adipocitaria, la captación de glucosa, la oxidación de ácidos grasos y la actividad lipoproteín-lipasa. En conjunto, los efectos de la adiponectina sobre el músculo, el hígado y el TAB resultan en un incremento de la sensibilidad a la captación periférica de glucosa inducida por insulina y en la promoción de la oxidación de ácidos grasos y de un perfil de apoproteínas beneficioso(26).

Los niveles séricos de adiponectina se correlacionan de forma inversa con el contenido corporal de TAB, aunque existe controversia respecto a la influencia que la distribución corporal de éste (subcutáneo vs. visceral) ejerce sobre la adiponectina. Esta correlación no se mantiene a lo largo de la vida, y se ve también influida por los cambios estructurales y funcionales que determinados tratamientos farmacológicos (como las tiazolidinedionas) ejercen sobre el tejido adiposo. Con el paso de los años esta correlación inversa entre adiponectina, tejido adiposo y resistencia insulínica se afianza, de forma que en los niños más pequeños dicha relación puede no encontrarse. A partir de la pubertad se aprecian diferencias entre sexos, de forma que en varones los niveles de adiponectina se encuentran descendidos, probablemente a consecuencia del efecto inhibitor de los andrógenos y de la mayor acumulación de TA visceral.

La adiponectina producida por los adipocitos localizados en el TA perivascular tiene un efecto beneficioso sobre el desarrollo de arteriosclerosis, inhibiendo la formación de placas de ateroma y dificultando su fractura. Se ha indicado que la hipoadiponectinemia asociada a la obesidad podría estar implicada en la generación del estado de inflamación de baja intensidad que acompaña a la misma, sobre la base de su potencial efecto antiinflamatorio y su asociación a niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), IL-6 e interferón(26).

HOMOCISTEINA

La homocisteína es un aminoácido resultado de la desmetilación de la metionina. Su metabolismo depende de enzimas y cofactores, de forma que puede remetilarse (utilizando como cofactor la vitamina B12) y volver a convertirse en metionina, o metabolizarse en cistina (en esta situación el cofactor es la vitamina B6) y eliminarse por la orina. Las cifras de homocisteína en sangre dependen entonces de factores modificables, como son niveles bajos de vitaminas B6, B12 y el ácido fólico (el defecto de ácido fólico es la causa principal de un exceso de homocisteína en plasma(44)), y de factores no modificables, como pueden ser alteraciones genéticas que conlleven disfunción de las enzimas encargadas de estos procesos, edad, sexo, o presencia de otras enfermedades (diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, psoriasis severa...)(45). Kang et al.(46) propusieron como niveles normales en adultos entre 5 y 15

μmoles/L de homocisteína en plasma. Los estudios pediátricos son más limitados pero, según el artículo publicado por Casanueva et al.⁽⁴⁷⁾, en general el promedio de los niveles de homocisteína en niños equivale a la mitad del de los adultos y aumenta con la edad.

Hay estudios que demuestran la eficacia del uso de suplementos vitamínicos B6 y B12 para disminuir las cifras de homocisteína plasmática, aunque no hay estudios que demuestren que esta reducción tenga efectos sobre la enfermedad cardiovascular(48).

Numerosos estudios revelan que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo de aterosclerosis vascular, y es independiente de otros FRCV. La elevación de la homocisteína plasmática altera directamente la función endotelial y promueve la aterogénesis al facilitar la lesión oxidativa en el endotelio vascular, lo que conduce a una respuesta inflamatoria(49). Tiene además efecto multiplicativo con otros factores como tabaco e hipertensión arterial(48).

La homocisteína en el plasma se oxida formando homocistina, homocisteína tiolactona (forma muy reactiva que produce en el hígado agregados con las partículas LDL-c) y otros compuestos. En este proceso se forman peróxido de hidrógeno y radicales libres que producen lesión endotelial, y este endotelio dañado estimula la agregación plaquetaria. Los radicales libres son capaces de producir una oxidación de los lípidos, entre ellos de las LDL, teniendo estas partículas oxidadas un

efecto tóxico sobre la pared vascular. Además, las LDL-c oxidadas, son más fácilmente reconocidas y captadas por los macrófagos del endotelio, así como los agregados homocisteína tiolactona-LDL, conformándose como células espumosas a nivel del endotelio vascular. Estas células liberan lípidos y colesterol que se depositan en las placas de ateroma(50). La homocisteína tiolactona también altera el metabolismo de las células endoteliales, favoreciendo la formación de más radicales libres y produciendo más daño endotelial(48). La importancia de la homocisteína en la génesis de la aterosclerosis, ya desde la niñez, tiene aplicaciones prácticas en la clínica. El consumo de una dieta rica en vegetales y cereales enriquecidos con folato tendría como ventaja contrarrestar la hiperhomocisteinemia, protegiendo contra el inicio de la aterosclerosis ya en edades tempranas, y su desarrollo en el adulto, en especial si hay otros factores de riesgo cardiovascular(47).

En distintos estudios se ha observado que la concentración de homocisteína a partir de la cual el riesgo cardiovascular aumentaría de forma significativa oscila entre 9 y 10,3 $\mu\text{mol/l}$. Su relación con el riesgo cardiovascular es gradual, continua, y no existe un valor umbral a partir del cual se inicie o desaparezca el riesgo. Según los datos de un metaanálisis, por cada 4 $\mu\text{mol/l}$ de aumento en la concentración de homocisteína se produce un aumento del riesgo relativo de enfermedad coronaria de un 32%(44).

La relación entre hiperhomocisteinemia y el grosor miointimal carotídeo (cIMT) es, según la evidencia actual, controvertida. Aunque hay evidencias de que incrementos en el cIMT se asocian a niveles elevados de homocisteína y bajos de ácido fólico, el efecto de la suplementación con ácido fólico y vitaminas B6 y B12 sobre el progreso en el cIMT aún no está claro. Además, volviendo a los factores no modificables, se ha descrito el papel de numerosos polimorfismos genéticos (y sus complejas relaciones entre ellos) en el metabolismo de la homocisteína; y cómo éstos podrían relacionarse con espesores miointimales carotídeos más gruesos(51).

En relación a las leucemias se observan cifras elevadas de homocisteína plasmática antes de iniciar el tratamiento, probablemente por déficits ocasionales de folatos y el aumento de la carga de células en proliferación. Una vez iniciado el tratamiento antileucémico los niveles de homocisteína sufren variaciones, elevándose tras la administración de metotrexato, para después normalizarse(52).

CIMT

La **aterosclerosis precoz** en adultos jóvenes obesos es un hecho, y en los últimos años la medición del grosor de la íntima media carotídea (cIMT) se postula en múltiples estudios como el método no invasivo de elección

para demostrar estos cambios ateroscleróticos precoces. Debido a este significado como indicador de aterosclerosis subclínica, el cIMT ha sido propuesto como marcador de riesgo cardiovascular, y actualmente su uso está ampliamente extendido. Lo más habitual es su medición a nivel de carótida común, a un centímetro del bulbo carotídeo, aunque se han propuesto tres localizaciones diferentes para su medición (bulbo carotídeo, carótida común y carótida interna) en función de los distintos factores de riesgo cardiovascular. Se ha estudiado y concluido que con una medida a nivel de cualquiera de ellos es suficiente para evaluar el riesgo cardiovascular individual(53). Cabe recordar que, como toda medida por técnica de ultrasonidos, ésta es operador dependiente y pueden reproducirse errores en las distintas evaluaciones continuadas a lo largo de los años.

Por el momento son escasos los estudios que aporten valores de cIMT de referencia en niños pequeños sanos. Uno de los estudios más recientes realizado por Drole y cols(54) en niños caucásicos entre 6 y 18 años, sanos, y no obesos, ha reportado los valores de referencias según edad y altura mostrados en la figura 4. La particularidad de este estudio radica en la técnica de medición empleada: RF-QIMT (método semiautomático basado en radiofrecuencia del espesor íntima-media, técnica guiada por software) la cual difiere con las mediciones habituales por ultrasonidos. El estudio realizado por Doyon et al(55) en población europea evaluó 1155 niños con edades comprendidas, al igual que el anterior estudio descrito, entre 6 y 18 años. Éste es el más amplio en población europea

hasta la fecha, y proporciona mediciones de referencia específicos por sexo, normalizados también a la edad y altura (Figura 3)(55). El estudio más sólido de valores de referencia en niños sanos disponible a día de hoy ha sido llevado a cabo en Australia, por Liu et al(56), quienes han evaluado el grosor miointimal, elasticidad y distensibilidad carotídeas en una población de casi 1500 niños entre 11 y 12 años, y otros tantos de sus progenitores (la mayoría madres) de mediana edad. Los valores medios y máximos de cIMT en niños seguían una distribución normal, presentando muy discretas diferencias entre sexos: 0,5 mm para valores medios en varones y 0,49 mm en mujeres. Las mediciones medias oscilaban entre 0,31 - 0,65mm, y las máximas entre 0,36 - 0,76 mm.

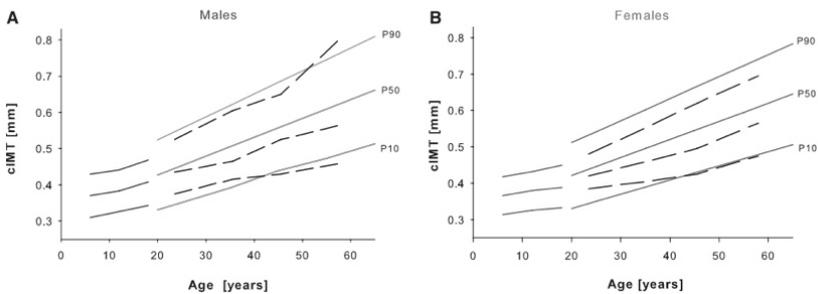


Figura 3. Percentiles 10, 50 y 90 según edad (líneas discontinuas en sujetos entre 17 y 65 años, según Denarie et al(57); líneas continuas en individuos entre 20 y 85 años según Engelen et al(58)). La gráfica A corresponde a hombres, y la B a mujeres. Tomado del artículo “Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: Reference values and role of body dimensión”(55).

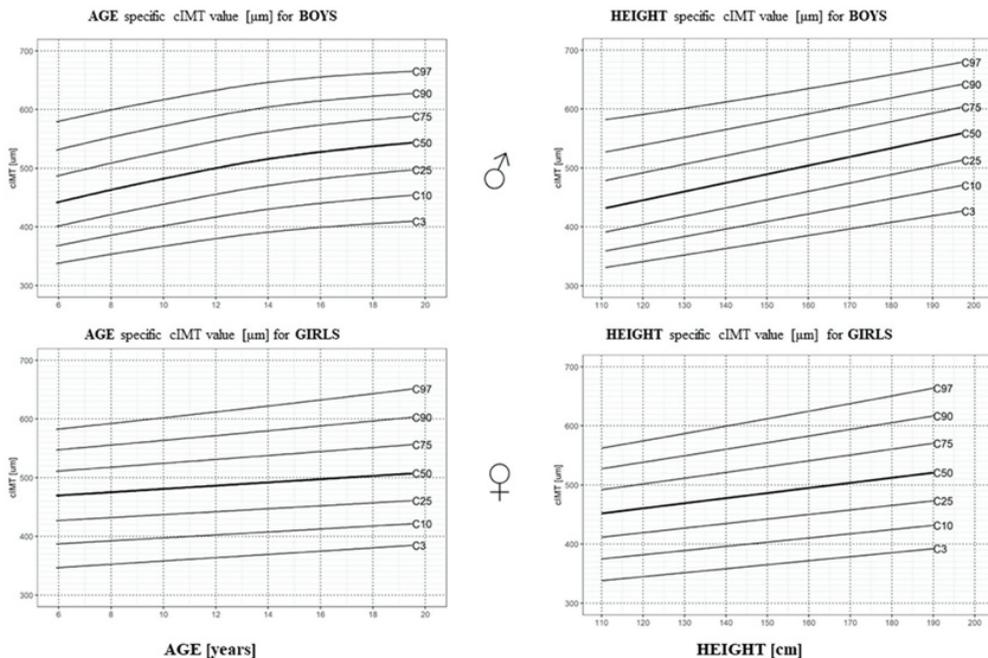


Figura 4. Gráficos de percentiles específicos de edad y altura para el cIMT medido a nivel de carótida común derecha con el método RF-QIMT para niños y niñas. Tomado de "Carotid Intima-Media Thickness in Healthy Children and Adolescents: Normative Data and Systematic Literature Review"(54)

Ante la evidencia actual disponible, su uso como marcador de riesgo cardiovascular está desaconsejado en el ámbito pediátrico. De hecho algunos estudios realizados en población pediátrica sana han concluido que durante los diez primeros años de vida el cIMT es constante, independientemente del sexo y del IMC, y se incrementa a partir del momento en el que la pubertad comienza a actuar y desencadena una

serie de cambios hormonales que influyen, entre otros aspectos, en la composición corporal y la tensión arterial(59). A partir de los 15 años de edad sí comienzan a apreciarse diferencias en cuanto al sexo, de forma que los varones presentan valores de cIMT más elevados(55). Si hablamos de población pediátrica con patología de base, el cIMT se encuentra elevado en pacientes con diabetes mellitus tipo I, obesidad, síndrome metabólico, daño renal crónico, hiperplasia adrenal congénita y en supervivientes de algunos tipos de cáncer(60).

La edad juega un papel crucial en el espesor mediointimal carotídeo(55), ya que se ha descrito un remodelado arterial en respuesta al aumento de masa magra y presión arterial correspondientes a la adolescencia y crecimiento en adultos jóvenes; y este aumento en cIMT no se correspondería por tanto con signos iniciales de aterosclerosis, ni debería de interpretarse como un marcador precoz de daño intimal. Los incrementos de cIMT en los primeros años de la edad adulta deben interpretarse pues con cautela, aunque la exposición continuada a dislipemias, inflamación, y otros FRCV podría ser crítica en el desarrollo de daño arterial en la edad adulta(59)(61). Otros factores fisiológicos influyen en el remodelado vascular y el aumento de espesor mediointimal carotídeo: aumento de masa corporal, elevación de la tensión arterial.... El incremento patológico del cIMT, producto de la disfunción endotelial y

favorecedor de la creación de placas de ateroma, se relaciona con los ya conocidos factores de riesgo que conducen al MetS.

La deficiencia de vitamina D presenta una alta prevalencia en niños y adolescentes obesos. Atabek et al(62) publicaron un estudio realizado en niños y adolescentes (de 8 a 16 años) con obesidad, en el que niveles bajos de vitamina D se asociaban con un aumento del grosor de la íntima media carotídea y del síndrome metabólico ($p = 0,03$; $p = 0,04$). Para los factores clínicos de riesgo cardiovascular, los análisis de regresión multivariante mostraron que un nivel bajo de vitamina D fue el mejor predictor de cIMT.

DISFUNCION ENDOTELIAL

La estructura y función del endotelio vascular, medidas mediante el cIMT y la dilatación mediada por el flujo de la arteria braquial (FMD), reflejan aterosclerosis temprana, predicen eventos cardiovasculares y están asociadas con FRCV ya en la infancia(63,64). Con la aparición de los factores de riesgo cardiovascular se inicia un proceso inflamatorio crónico y el endotelio pierde sus funciones reguladoras normales (se produce la pérdida de factores vasodilatadores y antitrombóticos, y el aumento de productos vasoconstrictores y protrombóticos)(65). La infiltración y retención de LDL-c en la íntima arterial inician también un proceso inflamatorio endotelial que conduce a la formación de placas ateroscleróticas(33). Se sugiere que la relación entre la resistencia a la

insulina y la disfunción endotelial es recíproca, y ambos pueden ser los factores de enlace entre las enfermedades metabólicas y cardiovasculares(66).

SINDROME METABÓLICO (METS)

La definición de Síndrome Metabólico ha sido objeto de debate en múltiples ocasiones a lo largo de los años. En ausencia de una definición única se han propuesto varias definiciones, estrechamente relacionadas pero individuales, para MetS. En 2009 la “*International Diabetes Federation*” (IDF) hizo un intento de integrar las definiciones existentes, asignando niveles iguales de importancia a todos sus componentes (tabla 2): obesidad abdominal medida por la circunferencia de la cintura, TG elevados, HDL-c bajo, hipertensión arterial y glucosa en ayunas elevada(67). En Pediatría aún no existe una definición clara de MetS debido a la variabilidad de valores de normalidad de los diversos factores que lo confluyen y a los cambios en los diferentes periodos de la vida, y por ello hay dudas de su utilidad. En un intento de consenso, en el año 2007, la IDF propuso una nueva definición basada en grupos de edad y que no permite hacer el diagnóstico antes de los 10 años, de fácil aplicación en la práctica clínica. Ésta requiere el diagnóstico de obesidad central y la presencia de otros dos factores de riesgo para su diagnóstico (dislipemia, hipertensión o alteración de la glucosa)(27).

CRITERIO	PUNTO DE CORTE
Circunferencia de cintura elevada	Según criterios poblacionales
Triglicéridos elevados (indicador alternativo: toma de medicación para TG elevados)	≥ 150mg/dL
HDL-c disminuido (indicador alternativo: toma de medicación por HDL-c bajo)	< 40 mg/dL en hombres < 50 mg/dL en mujeres
Hipertensión arterial (indicador alternativo: toma de medicación antihipertensiva)	Sistólica ≥ 130 mm Hg Diastólica ≥ 85 mm Hg
Glucemia elevada en ayunas (indicador alternativo: toma medicación para la misma)	≥ 100mg/dL

Tabla 2. *Criterios para el diagnóstico clínico del MetS. Tabla tomada de "Harmonizing the Metabolic Syndrome"(67).*

Es un estado de desregulación metabólica con base fisiopatológica en la resistencia a la insulina; esto favorece elevación de los factores pro-inflamatorios, disfunción endotelial, hipercoagulabilidad y aterosclerosis.

La hiperleptinemia y la hipoadiponectinemia se han asociado con una mayor RI, diabetes mellitus y MetS⁽⁴³⁾. Su cociente (ratio leptina/adiponectina o ratio L/A) se ha sugerido como un marcador más sensible del MetS en niños y adolescentes que las concentraciones séricas de leptina o adiponectina totales(39). Cifras elevadas de homocisteína también se relacionan con MetS; el estudio de Ho Sun Lee et al.(68) defiende la existencia de un vínculo causal entre cifras elevadas de homocisteína sérica y un mayor riesgo de MetS. Con la vitamina D ocurre al contrario, son sus niveles bajos los que se relacionan con la presencia de MetS(69). Con respecto al cIMT, en adultos está comprobada su

asociación con el MetS(70,71), sin embargo en niños esta relación no es tan fuerte debido a que en niños no hay una definición clara de éste(72); de hecho Reinehr y cols. en su artículo de 2013(73) recomiendan basarse en la ponderación de los propios FRCV, más que en la variable dicotómica MetS, para el tratamiento en la práctica clínica de los adolescentes con sobrepeso.

1.2 LEUCEMIA AGUDA

La leucemia aguda es el resultado de la proliferación clonal de células inmaduras en la médula ósea que han perdido su capacidad de diferenciación a células normales. Según la línea celular proliferante se diferencian dos tipos de leucemias agudas: mieloblástica (LMA) procedente de la línea mieloide, de la que en condiciones normales derivan glóbulos rojos, neutrófilos, monocitos, eosinófilos, basófilos y plaquetas; y linfoblástica (LLA) procedente de la línea linfoide, de la que derivan los linfocitos(74).

Es el cáncer infantil más frecuente, diagnosticándose unos 300 nuevos casos al año en España, lo que supone el 27,9% de todos los tumores malignos pediátricos, según el registro español de tumores infantiles (RETISEHOP)(75). La LLA constituye el 25% de los tumores y el 75-80% de

las leucemias en la edad pediátrica, con un pico de incidencia máximo entre los 2-5 años de edad. Se observa un ligero predominio en los varones, sobre todo en la edad puberal, y en cuanto a la raza se ha observado una mayor incidencia de LLA en individuos de raza blanca. Existen diferencias geográficas: en los países industrializados la LLA de estirpe B es con diferencia la más frecuente de las hemopatías malignas, lo que se ha relacionado con la mayor exposición en estos países a determinados agentes medioambientales leucemógenos (radiaciones ionizantes principalmente)(76).

La supervivencia de estos pacientes se ha incrementado notablemente en las últimas décadas, pasando de una supervivencia de menos del 10% en los años sesenta, a presentar con los tratamientos actuales una supervivencia libre de enfermedad que actualmente se aproxima e incluso supera al 90% en los países más desarrollados(77). Sin embargo la supervivencia a la LLA disminuye con la edad, siendo de 65% en jóvenes adultos, 40% en adultos y 15% en ancianos(74). En el caso de la LMA, la incidencia aproximada es de 7 casos por millón de niños anualmente, suponiendo aproximadamente el 20% de los casos de la leucemia aguda y, aunque su pronóstico ha mejorado en las últimas décadas, su supervivencia global se encuentra en torno al 70-80% de los pacientes(75)

En más del 75% de las LLA de pacientes pediátricos se pueden detectar anomalías genéticas primarias, las cuales tienen un importante papel en la etiología de la enfermedad(78). Se ha comprobado la existencia de una

estrecha asociación con algunas traslocaciones cromosómicas, siendo además mayor la frecuencia de leucemia aguda en los familiares de pacientes. Determinadas enfermedades genéticas cursan con mayor incidencia (Sd. de Down, anemia de fanconi, neurofibromatosis...)(79).

La exposición a agentes alquilantes o a inhibidores de la topoisomerasa II (parte de la QT utilizada para el tratamiento de distintos tumores) puede tener efecto leucemógeno. En el estudio de la LLA en menores de un año se observa con frecuencia el reordenamiento del gen MLL; esta alteración genética aparece con alta frecuencia en leucemias agudas secundarias a exposición a agentes inhibidores de la topoisomerasa II (76). A partir de esta observación se ha desarrollado la hipótesis de que sustancias presentes en la dieta, medicamentos o en el ambiente, que inhiban las topoisomerasas, junto con la capacidad reducida del feto o de la madre de eliminar estas sustancias, podrían aumentar el riesgo de desarrollar leucemia aguda en el lactante, aunque esto aún no se ha demostrado totalmente(80,81).

Los virus tienen también un importante papel en la etiología de las leucemias. Esto se debe a que la mayoría de las LLA se producen en un periodo de la vida en el cual el sistema inmune está en desarrollo y podría ser más susceptible a los efectos oncogénicos de determinados agentes virales. Hasta el momento, el virus de Epstein-Barr en la LLA-L3, y los HTLV (virus linfotrópico T humano) I y II en algunos casos de leucemias

del adulto, han sido los únicos para los que se ha demostrado una asociación clara(82).

TRATAMIENTO

La tendencia actual es realizar un tratamiento adaptado al riesgo de cada paciente. Así, se administra un tratamiento más intensivo al paciente con mayor riesgo de recaída al diagnóstico y se intenta no sobretratar al paciente de riesgo estándar. Todo tratamiento de LLA comprende 3 fases: inducción, consolidación y mantenimiento(76).

Durante la inducción el objetivo es erradicar más del 99% de las células leucémicas iniciales y restaurar una hematopoyesis normal. Para ello se utiliza la administración de dexametasona, ciclofosfamida y el tratamiento intensificado con asparraginasa. Así mismo, el tratamiento con inhibidores de tirosina-kinasas (como imatinib, dasatinib o nilotinib) ha aumentado la tasa de remisión en los pacientes con LLA con cromosoma Philadelphia positivo. En la fase de consolidación se pretende erradicar las células leucémicas residuales resistentes al tratamiento de inducción, y así disminuir el riesgo de recaída. Durante el mantenimiento se administran dosis de mercaptopurina a diario y de metotrexato semanal, así como profilaxis antiinfecciosa con cotrimoxazol tres días a la semana.

En el sistema nervioso central las células leucémicas están protegidas por la BHE, lo que impide alcanzar concentraciones adecuadas de

quimioterápicos en el mismo. Por ello, para su profilaxis, se utiliza desde el principio tratamiento con QT intratecal.

Hasta no hace muchos años se utilizaba la radioterapia craneoespinal como tratamiento profiláctico del SNC en la LLA. Actualmente apenas se utiliza, ya que se ha demostrado que se pueden obtener los mismos resultados sin su administración, incluso con infiltración del SNC al diagnóstico, evitándose la toxicidad tardía que conlleva, como segundos tumores y alteración del desarrollo neurocognitivo(83). La bibliografía disponible sobre los efectos secundarios de la radioterapia craneal (RCT) es muy extensa, y aunque discrepante en ciertos puntos, pone de manifiesto el déficit de hormona de crecimiento (GH) y las alteraciones metabólicas como principales secuelas. Ambos aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular y alteran la composición corporal. Se ha informado de hiperlipidemia, aumento del grosor de la íntima media carotídea (cIMT), aumento de la proteína C reactiva, aumento de la homocisteína, reducción de la masa corporal magra, aumento de la masa grasa y densidad mineral ósea anormal entre los adultos con déficit de GH que fueron tratados con radiación craneal para la LLA infantil(84).

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) ha conseguido aumentar la supervivencia en pacientes con criterios de muy alto riesgo al diagnóstico, así como aquellos en recaída o de mala evolución.

Probablemente, el mayor avance en el tratamiento actual de la LLA son los CAR T-cells ("*chimeric antigen receptor-modified T-cells*"), con especificidad para CD19. Los CAR T-cells son linfocitos T del paciente, recogidos por aféresis, a los que se les induce para expresar en su superficie un receptor de antígeno quimérico que incluye un anticuerpo anti CD19 unido a un dominio de señal intracelular en el linfocito T; además, tienen un dominio coestimulador CD28. Una vez que los linfocitos se infunden al paciente, este dominio coestimulador activa al linfocito T para que ataque a las células leucémicas CD19+ y las lise. Es un tratamiento con importante toxicidad en forma de síndrome de liberación de citoquinas, que se puede mitigar administrando tocilizumab (anticuerpo monoclonal anti IL6). En la actualidad se están preparando ensayos multicéntricos con este tratamiento(85).

MORBILIDAD CARDIOVASCULAR A LARGO PLAZO EN SUPERVIVIENTES DE LEUCEMIA INFANTIL

El sobrepeso y la obesidad son condiciones frecuentes en los supervivientes de cáncer infantil, lo que se ha relacionado tanto con los tratamientos del cáncer, como con la adquisición de FRCV a lo largo de los años de supervivencia, al igual que los adquiere la población general(86,87). Factores como la exposición a corticoides, radioterapia, predisposición genética o el sexo femenino, favorecen el acúmulo en exceso de grasa corporal.

Otros factores relacionados con la obesidad en estos pacientes son el descenso de niveles de GH y el aumento de la resistencia a la leptina(28). Por otro lado, el desarrollo de un mayor número de eventos cardiovasculares es la consecuencia a largo plazo más frecuente en los supervivientes de LLA. La insuficiencia cardiaca congestiva es la entidad predominante, seguida por los infartos miocárdicos y valvulopatías. Esto se relaciona especialmente con la toxicidad secundaria a antraciclinas (sobre todo si la dosis total supera los 250 mg/m²), y se ve favorecido por la presencia de otros FRCV, como la hipertensión arterial, el estado de obesidad y las dislipemias. Se ha observado que los supervivientes de LLA a los 35 años tienen 10,9 veces más riesgo de presentar un evento cardiovascular que aquellos que no han padecido cáncer en la infancia(88). Distintos estudios realizados hasta la fecha entre supervivientes a largo plazo de LLA demuestran mayores ratios de obesidad y síndrome metabólico en comparación con sus hermanos sanos y la población en general; así como un aumento en la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular(89).

Los pacientes obesos tienen un patrón alterado de tolerancia a la glucosa, por lo que es importante vigilar las cifras de glucemia en ayunas, así como sus cifras de hemoglobina glicosilada. Esto adquiere aún mayor relevancia en el caso de pacientes que han recibido agentes

quimioterápicos, ya que estos de por sí interactúan con el metabolismo glucídico y son causa de resistencia insulínica(7,14).

Entre los supervivientes de LLA infantil se ha demostrado una mayor prevalencia de resistencia insulínica(90). En este sentido, son varios los trabajos que resaltan el aumento del ratio leptina/adiponectina como marcador de RI(91,92).

La evidencia actual no es clara con respecto al desarrollo de **hipertensión arterial** en supervivientes de leucemia infantil, sin embargo no hay duda de la existencia de una elevación transitoria de las cifras tensionales durante el tratamiento de la leucemia, lo cual se atribuye a la medicación recibida.

Todas estas alteraciones pueden presentarse de forma aislada o bien como parte del **MetS**. Está descrito que este síndrome es consecuencia de múltiples factores: obesidad, resistencia insulínica, hipertensión, hiperlipidemia... atribuidos de forma particular al desbalance producido por los tratamientos antileucemoides recibidos. También es frecuente su desarrollo en aquellos pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos(93). Su prevalencia se incrementa a lo largo de los años de supervivencia.

El MetS, como grupo de factores de riesgo cardiovascular, puede representar una conexión importante entre el tratamiento del cáncer y su efecto tardío común de enfermedad cardiovascular. En los supervivientes de cáncer el daño cardiovascular es el resultado del daño

producido directamente por los tratamientos anticancerosos, así como del avance aterosclerótico y de los FRCV secundario a la propia longevidad y al resto de factores relacionados con el cáncer y las secuelas de su tratamiento. Esta relación ha sido ampliamente estudiada, aunque la mayoría de los estudios se han centrado en uno o más componentes del MetS y los informes del síndrome en su conjunto son limitados. A este respecto resulta de gran interés la revisión de de Haas y cols.(94); en ella se resume la prevalencia y fisiopatología del MetS en supervivientes de cáncer, y se discuten estrategias de intervención en estos pacientes. Con respecto a la leucemia como tipo concreto de cáncer, la tabla 3 resume algunos de los trabajos realizados. En ella se puede observar que el MetS está presente en hasta el 39% de aquellos que recibieron una combinación de QT e irradiación craneal o de cuerpo entero (o ambos), y hasta el 8% de los que recibieron únicamente QT.

Tanto en esta revisión como en otros artículos consultados, se destaca el papel de niveles bajos de GH como factor favorecedor de obesidad, hiperinsulinemia y disminución de HDL-c, que llevarían al desarrollo de MetS. Este déficit hormonal está principalmente relacionado con el uso de radioterapia craneal o total como tratamiento antileucémico, cuyo uso es cada vez más limitado en los protocolos actuales.

Como se ha mencionado con anterioridad, un exceso de masa grasa puede traducirse en una secreción inadecuada de citoquinas,

adipoquinas, y otros productos proinflamatorios. Se ha demostrado que la **leptina** y la **adiponectina** participan en la respuesta inmunitaria y en el proceso de carcinogénesis, incluida la migración de las células tumorales. Ambas son las adipoquinas más abundantes y los miembros mejor estudiados de esta familia, determinándose que estimulan el crecimiento, la migración y la invasión de las células cancerosas in vitro, mostrando así una capacidad para promover el comportamiento biológico maligno del cáncer. Sin embargo, esta condición puede diferir in vivo. Por separado, leptina y adiponectina son capaces de promover efectos contrarios en distintos tipos celulares, de forma que tomados en conjunto los resultados sugieren que el equilibrio en las concentraciones de ambas determina en última instancia las consecuencias de estas sustancias para la respuesta inmune y la progresión tumoral(41). Los niveles séricos de estas adipoquinas en el diagnóstico de leucemia aguda podrían ser considerados como marcador pronóstico de la enfermedad, y utilizarse en la estratificación del riesgo de la leucemia(95)

	Clasificación	Grupo de estudio (N)	Edad al tratamiento o (años)*	Prevalencia del Síndrome	Edad al estudio (años)*	Seguimiento (años)*	Prevalencia de componentes† Por grupo de tratamiento	Asociaciones
LLA(96) 29 hombres 23 mujeres	Compound	QT (52)	No disponible	6%	15 (6–23)	3 (1–10)	Obesidad: 6%, hipertrigliceridemia: 23%, bajo HDL-c: 33%	No disponible
LLA(97) 31 hombres 44 mujeres	AHA/NHLBI	QT+CRT (50) QT (25) vs personas sanas (730)	6 (4)	18% 8% 17%	30(7) NA (20-45)	25 (5)	Obesidad: 44%, hipertrigliceridemia: 24%, bajo HDL-c: 66%, hiperglucemia: 12%, hipertensión: 22% Obesidad: 28%, hipertrigliceridemia: 8%, bajo HDL-c: 44%, hiperglucemia: 0%, hipertensión: 16%	CRT, Déficit de GH
LLA(98) ‡ 6 hombres 12 mujeres	IDF	QT+CRT (18) vs personas sanas(18)	4 (1–17)	33% 6%	26 (22–31) Age-matched	22 (13–27)	Hiperglucemia: 55%	Déficit de GH
LLA(99) 50 hombres 30 mujeres	Compound	QT+CRT (18) QT (62)	7 (3) 4 (3)	22% 8%	14 (5) 14 (5)	6 (4) 6 (4)	Obesidad: 39%, hipertrigliceridemia: 22%, bajo HDL-c: 11%, hiperinsulinemia: 22%, hipertensión: 22% Obesidad: 21%, hipertrigliceridemia: 21%, bajo HDL-c: 13%, hiperinsulinemia: 3%, hipertensión: 21%	CRT, disfunción tiroidea, Reducción IGF-1

Tabla 3. *Resumen de estudios de prevalencia de Síndrome Metabólico en supervivientes de cáncer infantil. Tomada del artículo de revisión de de Haas y cols(94). LLA: Leucemia linfoblástica aguda. QT: quimioterapia; CRT: radioterapia craneal; GH: hormona de crecimiento. *Mediana (rango) o media (desviación estándar). †Prevalencia de componentes separados del síndrome metabólico según el sistema de clasificación utilizado. ‡Supervivientes con deficiencia confirmada de la hormona del crecimiento.*

En pacientes con diagnóstico de LLA se han encontrado, con respecto a población sana, niveles séricos de **leptina** significativamente más altos; y contrariamente más bajos en aquellos pacientes con diagnóstico de LMA(95). Inicialmente se ha considerado a la leptina un factor estimulante de la proliferación celular leucemoide en la LLA(100); posteriormente se utilizó como un importante índice de adiposidad que vinculaba la LLA con el sexo, la exposición a radioterapia craneal (RTC), adiposidad abdominal y RI. El aumento de leptina y las concentraciones bajas de adiponectina posiblemente estén relacionadas con una distribución grasa alterada y anormalidades metabólicas entre los sobrevivientes de LLA(92,101,102). En aquellas mujeres que han sobrevivido a esta patología los niveles de leptina se encuentran más elevados, incluso a largo plazo tras finalizar el tratamiento, pero este hallazgo se ha atribuido en mayor medida a la elevación del IMC y al sexo femenino más que al tratamiento recibido(101). El sexo femenino se considera factor de riesgo para la elevación de niveles de leptina en supervivientes de leucemia(38)(102). Se ha prestado especial atención a la RTC, la cual se ha postulado como factor para la resistencia a la leptina debido al daño hipotalámico producido por la radiación(91,102,103). Sin embargo hay estudios que sugieren niveles elevados de leptina incluso más de un año después del tratamiento antileucémico, tanto en hombres como en mujeres, y tanto en aquellos que han recibido RTC como aquellos que no(104). Lo que parece estar claro es que de alguna manera la propia leucemia o su tratamiento parecen generar una resistencia

central a la leptina, de forma que estos sujetos almacenan energía de forma inapropiada, ayudando a explicar los cambios en composición corporal y resistencia insulínica que sufren a largo plazo los supervivientes de leucemia(91).

Al igual que la leptina, la **adiponectina** podría influir sobre el riesgo de cáncer a través de sus efectos sobre la resistencia a la insulina, pero también podría actuar directamente sobre las líneas de células tumorales que expresen receptores de adiponectina, a saber: carcinomas de mama, colon y próstata. Se ha demostrado que la adiponectina suprime el crecimiento tumoral en ratones, muy probablemente debido a la inhibición de la angiogénesis mediante la supresión de la proliferación, migración y supervivencia de las células endoteliales(41). Cuando hay un diagnóstico de leucemia se observa que los niveles de adiponectina son bajos, y son numerosos los estudios que han planteado el rol que esto puede tener en el desarrollo de la misma. Como ya se ha mencionado previamente, la adiponectina es producida por los adipocitos, los cuales son las células más numerosas en el tejido estromal de la médula ósea. La adiponectina activa la cascada de caspasas en el endotelio vascular, y éstas inducen apoptosis y regulan negativamente la angiogénesis. Niveles bajos de adiponectina favorecerían por tanto la angiogénesis, y ésto facilitaría la progresión de la leucemia(105). Niveles adecuados se consideran protectores en el desarrollo de esta enfermedad, y se ha

propuesto que la alteración de estos niveles pueda utilizarse como marcador de diagnóstico precoz y como monitor del tratamiento de la leucemia. La relación entre niveles de adiponectina a largo plazo y el tratamiento con RTC es controvertida; mientras unos estudios muestran niveles bajos de esta citoquina en relación a RTC(91), otros descartan relación entre ambas(100).

Se sabe que la **homocisteína**, a través de la generación de radicales libres, daña el endotelio vascular y favorece la formación de placas de ateroma; puede ser considerado entonces un factor de riesgo cardiovascular(106). Durante el tratamiento antileucémico las cifras de homocisteína varían. Previo al inicio de QT, los valores de homocisteína son elevados, lo que se atribuye a la gran proliferación celular y a unas cifras de ácido fólico probablemente bajas. El metotrexato (MTX) interfiere en el metabolismo de la homocisteína, de forma que los niveles de ésta se elevan tras su administración(107). Se ha estudiado especialmente la respuesta de la homocisteína a la infusión de altas dosis de MTX, utilizadas sobretudo en las fases de consolidación y mantenimiento, observándose una elevación transitoria de niveles. También varios estudios pequeños han demostrado que la administración oral, intramuscular e intravenosa de MTX en pacientes con y sin cáncer se asocia con picos transitorios o elevaciones rápidas en los niveles plasmáticos de homocisteína(49). Refsum et al.(108) informaron que los pacientes tratados con inyecciones intramusculares de 25 mg de MTX tenían dos tipos de respuestas. Un grupo tuvo un aumento rápido en el nivel de homocisteína seguido de un

62

regreso a la línea de base en 3 días; el otro grupo manifestó un aumento más lento con el regreso a la línea de base a los 6-7 días. Picos repetidos de homocisteína inducidos por metotrexato, con disfunción endotelial resultante, durante un período de 30 meses en un período crítico de crecimiento y desarrollo del cuerpo humano puede acelerar el desarrollo de aterosclerosis y conducir a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, particularmente en aquellos supervivientes con hiperhomocistinemia. La monitorización de los niveles de homocisteína en estos pacientes, antes y durante el tratamiento, es de utilidad para valorar el efecto del mismo(109). Tras el tratamiento, los niveles de homocisteína se normalizan. Actualmente apenas hay estudios a largo plazo de supervivientes de LLA que describan el estado de los niveles de homocisteína, y por tanto tampoco está descrito su papel como factor de riesgo cardiovascular en esta población.

La **vitamina D3** es una hormona esteroidea con funciones endocrina y autocrina, entre las que destacan la regulación de la homeostasis cálcica y el metabolismo óseo (endocrina), y modulación de las vías inflamatorias con repercusión en enfermedades cardiovasculares (autocrina). Su deficiencia se ha asociado con el desarrollo de aterosclerosis y anomalías en el grosor de las paredes arteriales, sobretodo en adultos(110). Los niveles de su metabolito intermedio (**25-OH-Vitamina D3 o calcidiol**) son especialmente importantes en los supervivientes de cáncer, ya que tienen

mayor riesgo de procesos malignos, de presentar eventos adversos cardiovasculares, y menor densidad mineral ósea(111). Aunque se ha postulado una prevalencia de déficit de vitamina D similar entre supervivientes de cáncer con respecto a población general, lo cierto es que es común encontrarnos niveles bajos de calcidiol en nuestros pacientes(111).

Por último, en referencia a los cambios vasculares que se producen en este tipo de pacientes, estudios recientes no han encontrado diferencias en cuanto al **cIMT** entre pacientes jóvenes supervivientes de LLA y controles sanos(9)(60). Esto se explica porque el cIMT demuestra alteraciones morfológicas mientras que la disfunción endotelial, que es uno de los primeros componentes de la aterosclerosis, precisa de un daño mantenido en el tiempo para que se materialice en alteraciones de la pared de los vasos. Además recordemos que la edad juega un papel crucial en el espesor mediointimal carotídeo(55), ya que se ha descrito un remodelado arterial en respuesta al aumento de masa magra y presión arterial correspondientes a la adolescencia y crecimiento en adultos jóvenes; y este aumento en cIMT no se correspondería por tanto con signos iniciales de aterosclerosis, ni debería de interpretarse como un marcador precoz de daño intimal. La mayor evidencia de cambios en el espesor del cIMT inducidos por el tratamiento del cáncer se ha relacionado con la aplicación de radioterapia, más particularmente en varones jóvenes sometidos a dosis a nivel mediastínico, de cabeza y

cuello(112). También se ha establecido relación con el ratio leptina/adiponectina y la presión arterial diastólica(113).

El papel de la **disfunción endotelial** en el desarrollo del METs y enfermedad cardiovascular (ECV) en LLA y otros sobrevivientes de cáncer también ha sido de interés(49)(90). Se ha sugerido que la QT (antraciclinas, cisplatino y MTX) causa daño endotelial directo, lo que aumenta el papel de la disfunción endotelial en el desarrollo de efectos metabólicos y cardiovasculares tardíos en sobrevivientes de cáncer(49). Sin embargo, existen pocos estudios sobre la estructura o función endotelial en sobrevivientes de LLA infantil, y apenas hay estudios sobre los efectos de las intervenciones de actividad física sobre el endotelio en esta población(114).

2. HIPÓTESIS

La LLA es la leucemia más frecuente en edad infantil. Las nuevas terapias hacen que la supervivencia de estos niños sea cada vez mayor, lo que implica un aumento de población con gran morbilidad a edades tempranas. En los últimos años se han realizado múltiples estudios que buscan perfilar estas comorbilidades, destacando la aparición de segundas neoplasias y de eventos cardiovasculares. La mayor prevalencia

de obesidad y el desarrollo de MetS en estos pacientes contribuye en gran medida a la presentación de eventos cardíacos que conducen a una muerte precoz.

Nuestra hipótesis es que los supervivientes de leucemia desarrollan comorbilidades cardiovasculares a edades tempranas, así como cambios metabólicos y estructurales a nivel de las arterias carótidas.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Conocer los factores de riesgo cardiovasculares, así como los cambios tanto bioquímicos como funcionales y estructurales, que se producen en los supervivientes de leucemia infantil.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar la prevalencia de los diferentes procesos integrantes del MetS: diabetes, hipertensión arterial, obesidad y dislipemia en los supervivientes de leucemia infantil.

- Estudiar las diferencias existentes en función del tipo de enfermedad y/o tratamiento recibido.
- Analizar el grosor mediointimal carotídeo en los supervivientes de leucemia infantil y su relación con parámetros somatométricos y bioquímicos.
- Analizar la existencia de factores predictivos de desarrollo a largo plazo de complicaciones cardiovasculares o riesgo metabólico en los supervivientes de leucemia infantil.

4. DISEÑO / MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 METODOLOGÍA

SUJETOS A ESTUDIO

La muestra se obtuvo a partir del registro de pacientes con enfermedades hematológicas del Servicio de Hematología del Hospital Universitario Central de Asturias. Se seleccionaron aquellos con diagnóstico de leucemia aguda antes de los 16 años de edad, desde 1998 a 2018, que habían superado la enfermedad y finalizado el tratamiento al menos en los 2 años anteriores.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se establecieron los siguientes criterios de exclusión:

- Negación del consentimiento informado.
- Presentación de eventos cardiovasculares (fallo cardiaco, necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea / trasplante, etc) durante el tratamiento de la enfermedad.
- Presencia de cualquier enfermedad previa al diagnóstico de leucemia aguda que afectase a los sistemas cardiovascular, renal y hepático.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Principado de Asturias (CEIMPA), con número de expediente 79/18 (anexo I). Todo participante ha sido informado con detalle del objeto y particularidades del estudio, de acuerdo a la medida de su comprensión, y se ha obtenido su consentimiento informado (anexo II) o el de sus padres o tutores legales en caso de pacientes pediátricos.

VARIABLES A ESTUDIO

Se detallan a continuación las variables recogidas para el estudio, las cuales pueden dividirse en siete grandes apartados: antecedentes

personales e historia clínica, variables somatométricas, analíticas, ecográficas, de bioimpedancia y hábitos alimentarios y de vida.

ANTECEDENTES PERSONALES E HISTORIA CLÍNICA

Se cumplimentó para cada paciente una hoja de recogida de datos, con los antecedentes personales y datos clínicos más relevantes. A partir de estos datos se crearon las siguientes variables de estudio:

- **Edad:** calculada a partir de la fecha de nacimiento del paciente y la fecha de la evaluación.
- **Edad al diagnóstico:** calculada a partir de la fecha de nacimiento del paciente y la fecha del diagnóstico.
- **Tiempo libre de tratamiento:** calculado a partir de la fecha en que se finalizó el tratamiento y la fecha de la evaluación.
- **Tratamiento realizado:**
 - QT: especificando fármacos recibidos, así como dosis máxima y dosis total cuando proceda.
 - Corticoterapia: especificando fármacos recibidos, y dosis total.
 - Radioterapia (RT): especificando si el paciente ha recibido o no RT, localización topográfica y dosis total aplicada.
 - Transplante de progenitores hematopoyéticos (TPH): especificando si ha recibido o no TPH.

EVALUACION SOMATOMÉTRICA

Realizada por personal entrenado en el Área de Gestión Clínica de Pediatría del HUCA. Se recogieron datos para cada paciente y se obtuvo además, para las variables de interés correspondientes, el valor de la puntuación Z para cada caso individual. Esto se realizó mediante el tratamiento de los datos obtenidos con el programa de antropometría disponible en webpediátrica.com(115). Se seleccionaron estándares de referencia para edad y sexo de la fundación Orbegozo 2011(116).

A partir de estos datos se generaron las siguientes variables para su análisis:

- **Peso:** obtenido con el paciente descalzo y vistiendo ropa ligera, mediante una báscula marca TANITA, con una precisión de 0,1 kg.
- **Talla:** obtenido con el paciente descalzo, mediante estadiómetro de pared marca SECA modelo 264, con precisión de 0,1 cm.
- **Perímetro de cintura:** con el paciente de pie, con los pies juntos y los miembros superiores al costado del tronco, abdomen desnudo y relajado; medido en bipedestación y durante la espiración, con una cinta métrica flexible a nivel de la porción media existente entre la última costilla y la cresta ilíaca.
- **Perímetro de cadera:** con el paciente de pie, con los pies juntos y los miembros superiores al costado del tronco, abdomen desnudo y relajado; medido en bipedestación y durante la espiración, con una

cinta métrica flexible a nivel de los trocánteres mayores de la cabeza del fémur.

- **Índice de masa corporal (IMC):** calculado a partir de peso y talla de acuerdo a la fórmula $[\text{peso}(\text{kg})/\text{talla}^2(\text{m}^2)]$. Estandarizado según edad y sexo de acuerdo, en el caso de esta variable, a los estándares de referencia de Carrascosa et al 2010(117).
- **Índice cintura/altura (ICA):** calculado según la fórmula $[\text{circunferencia cintura (cm)}/\text{altura (cm)}]$.
- **Índice cintura/cadera (ICC):** calculado de acuerdo a la fórmula $[\text{circunferencia cintura (cm)}/\text{circunferencia cadera (cm)}]$.
- **Determinación de tensión arterial (TA) y frecuencia cardíaca (FC):** para ello se utilizó un tensiómetro digital Connex® modelo ProBP™ 3400 (Welch-Allyn, Skaneateles Falls, Nueva York, USA). Se realizaron 3 determinaciones en el brazo derecho, situado a la altura del corazón, y con el paciente sentado y en silencio, tras 5 minutos de reposo. Se escogieron valores medios a ambas determinaciones, registrándose TA sistólica, TA diastólica y TA media; así como frecuencia cardíaca (FC). La TA se expresa en milímetros de mercurio, y se estandarizó según sexo y percentil de altura de acuerdo a las recomendaciones del grupo de trabajo del programa de hipertensión arterial en niños y adolescentes publicadas en el año 2004(118).

COMPOSICION CORPORAL. EVALUACION

Realizada mediante análisis de bioimpedancia eléctrica (BIA), con un monitor modelo AKERN 101 (Akern, Monachiello, Pisa, Italia) El estudio se efectuó en una camilla con el participante en decúbito supino, con los brazos separados del tronco aproximadamente 30º y las piernas separadas en 45º. Se colocaron 4 electrodos (*Biatrodes, Akern*) en las extremidades, dos en la mano derecha y otros dos en el pie derecho con una separación de entre 4-5 centímetros entre ambos. Estos adhesivos se conectaron por cables al aparato, proporcionando así los datos de resistencia (Rz) y reactancia (Xc).

Los datos de resistencia y reactancia junto con peso, talla, edad, género, etnia y actividad física del paciente, se introdujeron en el programa informático del dispositivo (*Bodygram plus*). Se registraron los valores de masa grasa (MG), Masa magra (MM) junto con su componente fraccional o masa celular, agua corporal total y ángulo de fase. Para medir la adiposidad eliminando las diferencias de grasa corporal asociado con la altura se calculó el índice de masa grasa [IMG = Peso de la grasa actual (Kg) / talla actual²(m)].

DETERMINACIONES ANALÍTICAS

Extracción de sangre por vía periférica y análisis por métodos automatizados a partir de muestras de suero tras 12 horas de ayuno. Se analizaron:

- **Hemograma** con perfil férrico: hemoglobina, hematocrito, leucocitos y plaquetas.
- **Bioquímica:** urea y creatinina, ácido úrico, albúmina y prealbúmina, LDH, AST, ALT, hierro, ferritina, creatin kinasa, colesterol total, triglicéridos, LDL-c, HDL-c, VLDL-c, glucosa, Insulina, Péptido C, HbA1C, proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) y 25-OH vitamina D, leptina, adiponectina y homocisteína.
- Niveles de adiponectina y homocisteína: analizadas mediante técnicas ELISA.

A partir de los datos obtenidos se calcularon los siguientes **índices**:

- **Índice HOMA-IR:** calculado a partir de la fórmula $[IR=(\text{glucemia basal en ayunas} \times \text{insulina}) / 405]$, donde la glucemia se expresa en mg/dL y la insulina en mU/L.
- **Ratio Leptina/Adiponectina.**
- **Ratio Triglicéridos/HDL-c.**
- **Índice aterogénico plasmático (AIP):** calculado como el logaritmo decimal del ratio Triglicéridos/HDL-c.

EVALUACION ECOGRÁFICA

Se dispuso de un ecógrafo Philips modelo EPIQ 7 (Amsterdam, Países Bajos) con sondas lineales para la evaluación de la media intimal carotídea. Con el paciente en decúbito supino y la cabeza en ligera

extensión, se realizaron 3 mediciones de ambas carótidas comunes, a 1 cm de la bifurcación carotídea, reflejando como valor del estudio la media de los valores obtenidos.

HABITOS ALIMENTICIOS Y DEPORTIVOS

En la consulta de la dietista-nutricionista se registraron los hábitos alimenticios y deportivos de cada paciente, cumplimentándose una encuesta dietética (anexo III) mediante la cual se pudo evaluar la adherencia a la dieta mediterránea según el Índice KIDMED(119). Los valores de este índice se estratifican en 3 niveles para indicar si la adherencia a esta dieta es pobre (0 - 3), media (4 - 7) u óptima (8 - 12).

4.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA MUESTRA

Los datos fueron recogidos en una base de datos elaborada específicamente para el estudio con filtros lógicos y de rango para impedir errores en la entrada de datos. Posteriormente se exportaron a un programa estadístico de manejo de datos (R Development Core Team, versión 3.6.3). Se calcularon los estadísticos convencionales para la descripción de la muestra, con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%.

Se aplicaron pruebas de χ cuadrado para comparar la prevalencia de los diferentes componentes del síndrome metabólico entre los diferentes

tipos de leucemia. Las diferencias de variables cuantitativas entre dos grupos se estudiaron con el test T de Student o de Wilcoxon para datos independientes en función del cumplimiento de la hipótesis de normalidad. Se calculó el coeficiente y test de correlación de Pearson o Spearman para valorar la relación entre variables cuantitativas, en función de la verificación de normalidad. Las relaciones entre variables cualitativas se estudiaron con el test de Fisher. Por otro lado, se hizo un análisis de correlación y regresión lineal para poder predecir adipocinas y cIMT, primero de forma univariante y después multivariante, estudiando los factores de inflación de la varianza para verificar la ausencia de colinealidad y la bondad del ajuste con el test anova y el valor del coeficiente de determinación R^2 ajustado. Se realizó un análisis de regresión logística para estudiar si alguno de los factores recogidos al diagnóstico es capaz de predecir adecuadamente el desarrollo de alguna complicación cardiovascular. El nivel de significación empleado fue 0.05.

4.3 DEFINICIÓN DE VARIABLES A ESTUDIO. VALORES DE NORMALIDAD Y LÍMITES

Debido a la heterogeneidad en la conformación de la muestra es necesario definir algunas variables y establecer puntos de corte para la

correcta clasificación de sus componentes. Tomando como referencia los valores más utilizados en la bibliografía reciente disponible, se han decidido para las distintas variables los siguientes valores de normalidad y límites:

Sobrepeso y obesidad definidos de distinta forma en función de la edad (tabla 4). En sujetos menores de 16 años nos servimos del IMC estandarizado, y utilizamos los puntos de corte en nuestro medio los recomendados por la Guía de Práctica Clínica para la Prevención y Tratamiento de la Obesidad Infanto-juvenil (actualmente en revisión); mientras que en mayores utilizamos puntos de corte según recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud OMS):

	Menores 16 años	Mayores 16 años
SOBREPESO	IMC Pc >90-96	IMC ³ 25 - 30
OBESIDAD	IMC > Pc 97	IMC > 30

Tabla 4. *Criterios para la definición de sobrepeso y obesidad. PC: percentil; IMC: índice de masa corporal (en Kg/m²)*

ICC: valores superiores o iguales a 0,9 en hombres y 0,85 en mujeres son indicativos de riesgo cardiovascular.

ICA: valores superiores a 0,5 son considerados significativos de riesgo cardiovascular.

Síndrome metabólico: definido según los criterios IDF (tabla 5). La presencia de obesidad central (abdominal) es condición necesaria en

población pediátrica según estos criterios; se determina a partir del perímetro de cintura, y se necesitan al menos dos de los siguientes:

Edad (años)	Cintura Abdominal	Triglicéridos (mg/dL)	HDLc (mg/dL)	TA (mmHg)	Glucosa (mg/dL)
6-10	³ P90				
10-16	³ P90 o criterio adulto si es menor	³ 150	<40	TAS > 130 TAD > 85	En ayunas > 100 o DM2
>16 (criterios adulto)	Varones >94 cm Mujeres >80 cm	³ 150	Varones < 40 Mujeres <50	TAS > 130 TAD > 85	En ayunas > 100 o DM2

Tabla 5. Definición de criterios de Síndrome Metabólico. Tabla tomada de "Obesidad y síndrome metabólico" de Vallés MM y Comós JB (27).

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

En niños y adolescentes empleamos como valores de referencia de presión arterial (PA) los aportados en las tablas de la "Task Force for Blood Pressure in Children(120)" que, para cada edad y sexo, establecen percentiles de valores de PA en relación al percentil de talla. Estos se consideran los valores de elección para determinar el patrón de

normalidad. Consideramos hipertensión arterial (HTA) si la PA sistólica y/o diastólica supera o iguala el percentil 95.

En adultos consideramos HTA si la PA sistólica supera o iguala los 140 mmHg, y/o la PA diastólica supera o iguala los 90 mmHg.

COMPOSICION CORPORAL

Se ha tomado como referencia el modelo bicompartimental.

Para medir la adiposidad eliminando las diferencias de grasa corporal asociado con la altura se calculó el índice de Masa Grasa, a partir de la fórmula: $IMG = \text{Peso de la grasa actual (Kg)} / \text{talla actual}^2(\text{m})$. Este índice se ha utilizado para identificar a los pacientes entre 12 y 18 años de edad con exceso de adiposidad o sobrepeso, de acuerdo con los puntos de corte establecidos en el estudio de Alvero-Cruz(121) realizado en población adolescente española. A saber: IMG 4,58 Kg/m² en varones y 7,76 Kg/m² en mujeres.

VALORES ANALITICOS

Para el estudio del metabolismo hidrocarbonado nos serviremos de glucemia, insulinemia y el cálculo del índice HOMA (homeostasis model assessment). Valores de HOMA igual o superior a 3 se han tomado como indicativos de RI. Niveles de glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dL se consideran alterados, y niveles de insulinemia ≥ 15 $\mu\text{U/mL}$ definen hiperinsulinemia(24).

Para definir **dislipemias** nos hemos servido del protocolo de dislipemias en edad pediátrica de la Asociación Española de Pediatría (AEP). Estos valores se reflejan en la tabla 6.

	Aceptable	Límite	Alterado
Total-C	<170	170-199	>200
LDL-c	<110	110-129	>130
TG 0-9 años	<75	75-99	>100
TG 10-19 años	<90	90-129	>130
HDL-c	>45	45-40	<40

Tabla 6. *Cifras límite para la clasificación de dislipemias. Tabla tomada del protocolo de dislipemia en edad pediátrica de la Asociación Española de Pediatría (122).*

En las últimas recomendaciones de la Guía 2019 de la Sociedad Europea de Cardiología para el manejo de las dislipemias en adultos, se establece como nuevo límite para el LDL-c valores inferiores a 116 mg/dL para personas sanas de bajo riesgo. El uso de HDL-c en las tablas SCORE para valoración del riesgo de muerte cardiovascular varía en función de las condiciones de cada sujeto (edad, sexo, tabaquismo, pertenencia a país de bajo / alto riesgo...) aunque podemos generalizar que valores inferiores a 40 mg/dL se admiten de riesgo.

Las categorías de riesgo según **AIP** para población pediátrica se han definido como riesgo bajo (AIP < 0,11), riesgo intermedio (AIP 0,11-0,21) y riesgo alto (AIP > 0,21), de acuerdo con Vrablík y colaboradores(30).

Los niveles de **calcidiol** se estratifican en: >30 ng/mL suficiencia de 25-OH vitamina D; 20-30 ng/mL déficit; 10-20 déficit moderado; <10 déficit severo.

A partir del estudio Hoorn (123) se asumen niveles de **homocisteína** límite entre 10-14 $\mu\text{mol/L}$; elevados si $>14\mu\text{mol/L}$.

Según los resultados del estudio de Gijón-Conde et al. (35) consideramos como cifras a partir de las cuales se consideran valores elevados de leptina 14,3 ng/ml en varones y 37 ng/ml en mujeres.

La **adecuación a la dieta mediterránea** se evalúa a partir del índice KIDMED, el cual está basado en un cuestionario de 16 afirmaciones en relación al consumo de determinados alimentos, o grupos de alimentos, asociados positiva y negativamente con ésta. Sus valores se estratifican en 3 niveles para indicar si la adherencia a esta dieta es pobre (de 0 a 3), media (de 4 a 7) u óptima (de 8 a 12).

5. RESULTADOS

En los últimos 20 años en el Hospital Universitario Central de Asturias se diagnosticó de leucemia a 82 niños entre los 6 y 16 años de edad. De esta muestra únicamente 22 pacientes pudieron ser evaluados, distribuyéndose los 60 pacientes restantes como se muestra a continuación:

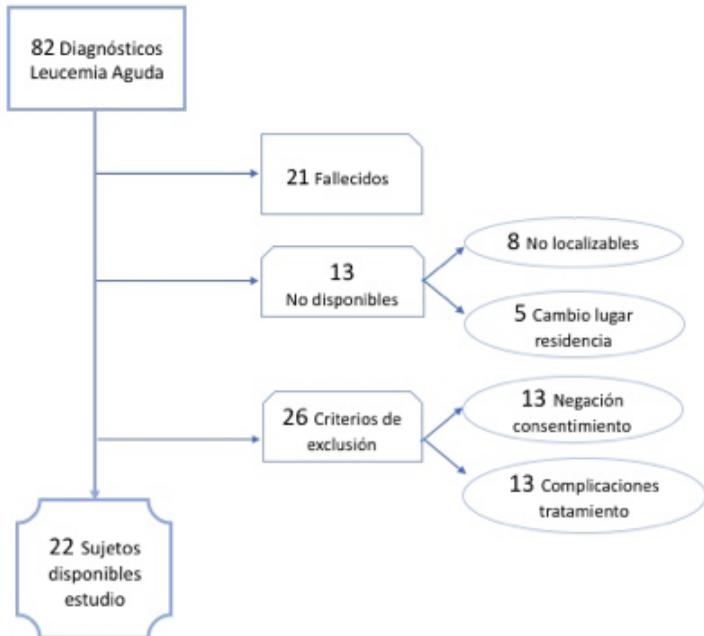


Figura 5. Diagrama de flujo de pacientes

5.1 ANÁLISIS DE LA MUESTRA. DESCRIPCIÓN Y CONTEXTO.

Los sujetos de nuestro estudio tenían, en el momento de la evaluación, una edad media de 16,6 años (DS 4,75; rango 9,4 - 28años); únicamente dos pacientes eran prepúberes. La edad media a la que los pacientes finalizaron el tratamiento fue de 9,13 años (DS 4,07; rango 4-16 años), y el tiempo medio que había pasado desde entonces hasta el momento del estudio fue de 7,05 años (DS 4,65; rango 2,5 – 14,4 años). Distribuidos por sexo nuestra muestra está conformada por 14 hombres y 8 mujeres. Las características principales de esta muestra se resumen en la tabla 7.

Sexo, N (%)	
Hombres	14 (63,6%)
Mujeres	8 (36,4%)
Edad en el momento de la evaluación, en años	
Media (DS)	16,6 (4,75)
Mediana (rango)	15,7 (9,4-28)
Tiempo desde el fin del tratamiento, en años.	
Media (DS)	7,05 (4,65)
Mediana (rango)	6,39 (2,51 – 14,43)
Radioterapia, N (%)	
Sí	5 (22,7%)
No	17 (77,3%)

Tabla 7. *Características clínicas y demográficas de los pacientes de la muestra. RT: radioterapia.*

Con respecto al diagnóstico de enfermedad, prácticamente todos los casos fueron diagnosticados de Leucemia Linfoide Aguda. Únicamente un

82

paciente había padecido de Leucemia Mieloide Aguda, y tres pertenecían al grupo de Leucemias Promielocíticas. Cabe destacar un caso de LLA con cromosoma Philadelphia positivo. Estratificadas por riesgo, el 45% se incluyeron en protocolos de riesgo intermedio, y el 18% en alto riesgo.

Según los distintos protocolos de tratamiento seguidos, únicamente 5 pacientes fueron sometidos a radioterapia, todos previo a TPH, recibiendo la misma dosis (12 Gy) y a nivel corporal total.

PARÁMETROS SOMATOMÉTRICOS Y BIOIMPEDANCIA

Tras la evaluación somatométrica, 2 de los sujetos fueron clasificados como sobrepeso y otros 5 alcanzaban criterios de obesidad; los 15 restantes (dos tercios de la muestra) presentaban normopeso. Estos resultados no varían si nos servimos de los datos obtenidos de nuestra muestra por bioimpedancia. Por grupos de edad se observan 2 menores de 16 años (20%) con obesidad, y entre los mayores de esta edad 2 cumplen criterio de sobrepeso (18%) y 3 de obesidad (27%).

Siriviéndonos del IMG para la evaluación de adiposidad o exceso de grasa encontramos dos varones que, a pesar de no cumplir criterios de obesidad ni sobrepeso por somatometría, si que superan los valores límite a partir de los cuales se considera exceso de grasa. La tabla 8 recoge

los principales resultados de la evaluación somatométrica y bioimpedancia de aquellos sujetos que cumplen criterios de adiposidad.

ID	Edad (años)	Sexo	IMC (Kg/m ²)	zIMC	ICC	ICA	%MG	IMG (Kg/m ²)
C_10	9,40	Hombre	25,2	2,23	0,95	0,59	0,46	11,63
C_09	15,19	Hombre	28,4	2,99	0,95	0,55	0,36	10,23
C_19	16,21	Hombre	24,75	0,78	0,85	0,52	0,21	5,19
C_16	17,06	Hombre	23,56	0,35	0,82	0,46	0,23	5,34
C_22	17,69	Mujer	26,02	1,38	0,77	0,47	0,31	8,16
C_01	18,87	Mujer	30,56	3,18	0,80	0,53	0,42	12,93
C_32	18,96	Mujer	26,22	1,6	0,87	0,48	0,35	9,24
C_03	21,55	Hombre	31,09	2,27	0,88	0,52	0,22	6,69
C_12	26,28	Mujer	32,89	4,07	0,89	0,64	0,46	10,15

Tabla 8. *Datos de edad, sexo, somatometría y BIA para aquellos pacientes que cumplen criterios de adiposidad. ID: Identificación del paciente. IMC: índice de masa corporal, zIMC: índice de masa corporal estandarizado, ICC: índice cintura/cadera; ICA: índice cintura/altura; %MG: porcentaje de masa grasa; IMG: índice de masa grasa.*

Se observa, tanto en hombres como en mujeres, una correlación positiva entre el IMG y el ICA, así como con el perímetro braquial. En el caso de los triglicéridos, únicamente en mujeres obtuvimos niveles de significación estadística. Según el sexo, nuestros datos sugieren que el ser varón supone un mayor riesgo de RI y de elevación del cIMT a mayor IMG; además hemos encontrado correlación positiva con el índice HOMA (tabla 9). Con respecto a este último, aquellos pacientes con cifras de HOMA correspondientes a RI presentan IMG significativamente más elevados.

Variables	Hombres		Mujeres	
	Coefficiente	pvalor	Coefficiente	pvalor
ICC	0,539	0,047	0,153	0,717
ICA	0,767	0,001	8,873	0,005
Perímetro braquial	0,697	0,006	0,917	0,001
Leptina	0,825	<0,001	0,979	<0,001
Ratio L/A	0,789	0,001	0,952	0,001
HOMA	0,679	0,01	0,595	0,159
Triglicéridos	0,410	0,146	0,867	0,005
Ratio TG/HDL-c	0,284	0,325	0,714	0,058
cIMT	0,653	0,011	0,609	0,109

Tabla 9. *Correlaciones encontradas entre el índice de masa grasa y las variables índice cintura/cadera (ICC), índice cintura/altura (ICA), perímetro braquial, leptina, ratio leptina/adiponectina (ratio L/A), HOMA, triglicéridos, ratio triglicéridos/colesterol de alta densidad (ratio TG/HDL-c) y grosor miointimal carotídeo (cIMT), y su significación estadística, según sexo.*

En referencia al perímetro de cintura, parámetro cuya importancia en nuestro estudio radica en su condición como criterio para el diagnóstico de MetS, éste alcanzó valores patológicos en seis de los sujetos estudiados (27% de la muestra), la mayoría varones (2/3).

Analizados ICC e ICA vemos que el primero de estos índices resulta patológico en cinco de los participantes en el estudio (2:3 hombres:mujeres). Con respecto al ICA nos encontramos con seis sujetos que superan los valores de normalidad, en su mayoría varones (4:2).

PARÁMETROS ANALÍTICOS

Los resultados generales de nuestro análisis se resumen en la tabla 10. Analizamos a continuación las variables de mayor interés.

	Media	DS	Rango	
HOMA	2,77	1,35	0,94	5,75
Colesterol Total (mg/dL)	153,18	28,33	115	230
HDL-c (mg/dL)	53,68	12,51	34	78
LDL-c (mg/dL)	84,23	26,44	53	163
Triglicéridos (mg/dL)	82,41	52,65	34	272
AIP	0,14	0,29	-0,2	0,85
PCR	0,33	0,32	<0,1	0,9
Calcidiol (ng/mL)	22,11	8,1	8,7	40,7
Homocisteína (mmol/L)	9,01	5,51	4,7	31
Leptina (ng/mL)	13,54	17,31	1,11	67,2
Adiponectina (mg/mL)	12,85	5,64	3,8	25,2
Ratio L/A	1,8	3,45	0,06	13,5

Tabla 10. *Media, desviación estándar (DS), mínimo y máximo de los datos obtenidos de nuestra muestra para índice HOMA, colesterol total, colesterol de alta densidad (HDL-c), colesterol de baja densidad (LDL-c), triglicéridos, índice aterogénico plasmático (AIP), proteína C reactiva (PCR), calcidiol, homocisteína, leptina, adiponectina y ratio leptina/adiponectina (ratio L/A).*

METABOLISMO HIDROCARBONADO

Únicamente cuatro de los sujetos estudiados (dos menores de 16 años) presentaron valores de glucemia en ayunas superiores a 100 mg/dL, y ninguno de los casos cumplía criterios diagnósticos de diabetes; la mitad

de éstos presentaban valores alterados de RI. En nuestra muestra solamente en un caso se ha observado un HOMA <2,5.

El 36% de la muestra presentaba resistencia insulínica (8/22). La edad media de estos pacientes con RI era de 15,55 años, siendo sólo 2 sujetos adultos, y el tiempo medio postratamiento de 5,3 años. El 62,5% (5/8) presentaban normopeso y, por otro lado, un 62,5% de estos pacientes con RI cumplía criterios de adiposidad excesiva al analizar su composición corporal. En la tabla 11 se describen datos de somatometría y bioimpedancia de estos sujetos.

Se analizó el comportamiento de las distintas variables en función de la presencia o ausencia de RI, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en aquellas que analizan la composición corporal (porcentaje de masa magra y grasa, e IMG). No se encontraron diferencias significativas con respecto a los niveles de homocisteína, calcidiol, colesterol ni triglicéridos, así como tampoco con respecto al espesor mediointimal carotídeo. Tampoco en función del sexo. En cuanto a las adipoquinas, no se encontró diferencias entre los niveles de leptina o adiponectina, aunque aquellos supervivientes con RI tenían un ratio L/A mayor que aquellos sin RI (tabla 12).

ID	Sexo	HOMA	zIMC	ICC	ICA	%MM	%MG	IMG	Leptina (ng/mL)	Adiponectina (mg/mL)
C_08	Hombre	3,15	-0,35	0,81	0,41	0,83	0,17	3,12	2,41	17,3
C_09	Hombre	4,09	2,99	0,95	0,55	0,64	0,36	10,23	21	13,5
C_10	Hombre	4,67	2,23	0,95	0,59	0,54	0,46	11,63	31,5	12,4
C_12	Mujer	5,75	4,07	0,89	0,64	0,54	0,46	15,10	67,2	6,26
C_14	Mujer	4,79	0,05	0,73	0,40	0,73	0,27	5,64	14,2	14,6
C_16	Hombre	4,36	0,35	0,82	0,46	0,77	0,23	5,34	10,8	8,9
C_19	Hombre	3,23	0,78	0,85	0,52	0,79	0,21	5,19	16,5	5,83
C_30	Hombre	3,76	0,36	0,85	0,48	0,86	0,14	3,03	2	12,2

Tabla 11. *Caracterización y resultados principales obtenidos para los pacientes con resistencia insulínica. zIMC: índice de masa corporal estandarizado, ICC: índice cintura/cadera; ICA: índice cintura/altura; %MM: porcentaje de masa magra; %MG: porcentaje de masa grasa; IMG: índice de masa grasa.*

	HOMA<3	HOMA>3	P valor	Test		HOMA<3	HOMA>3	P valor	Test
IMC	20,92	24,63	0,084	T Student	Total-c	145,38	163,12	0,1739	T Student
zIMC	-0,65	0,57	0,02	Wilcoxon	HDL-c	57,31	48,38	0,122	T Student
TAS	115,75	118,43	0,543	T Student	LDL-c	75,46	95,62	0,17	Welch
TAD	65,17	71,57	0,19	T Student	Triglicéridos	63,85	110,88	0,129	Welch
Perímetro cintura	71,77	80,62	0,097	T Student	Ratio TG/HDL-c	0,94	2,32	0,21	Wilcoxon
ICC	0,84	0,86	0,491	Welch	Calcidiol	22,47	21,82	0,843	Welch
ICA	0,44	0,51	0,06	Welch	Homocisteína	8,30	6,65	0,538	Wilcoxon
%MG	0,17	0,29	0,019	T Student	Leptina	3,28	15,35	0,096	Wilcoxon
%MM	0,83	0,71	0,019	T Student	Adiponectina	14,45	11,37	0,212	T Student
IMG	1,81	5,26	0,025	Wilcoxon	Ratio L/A	0,28	1,38	0,037	Wilcoxon
PCR	0,07	0,31	0,146	Wilcoxon	cIMT	0,51	0,55	0,247	T Student

Tabla 12. Resultados del análisis del comportamiento de las distintas variables en función de la presencia o ausencia de RI. IMC: índice de masa corporal zIMC: índice de masa corporal estandarizado, TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; ICC: índice cintura/cadera; ICA: índice cintura/altura; %MG: porcentaje de masa grasa; %MM: porcentaje de masa magra; IMG: índice de masa grasa; PCR: proteína C reactiva; total-c: colesterol total; HDL-c: colesterol de alta densidad; LDL-c: colesterol de baja densidad; Ratio TG/HDL-c: ratio triglicéridos/colesterol de alta densidad; Ratio L/A: ratio leptina/adiponectina.

Se investigó si aquellos pacientes situados en el tercil superior con respecto a niveles de HOMA presentaban valores más elevados para los distintos FRCV. Con respecto al perímetro de cintura sí que encontramos valores más altos en este tercil superior (83 vs. 71; $p=0,025$), así como con respecto a los niveles de colesterol total (170 vs 143; $p=0,039$) y las cifras de leptina (23,3 vs 6; $p=0,033$) y el ratio L/A (2,86 vs. 0,43; $p=0,006$). No encontramos diferencias significativas con respecto a las fracciones de colesterol LDL ni HDL, triglicéridos, tensión arterial sistólica o diastólica, ni en cuanto a adiponectinemas (tabla 13).

	Terciles 1-2	Tercil superior	P valor
Perímetro cintura	71,14	83,14	0,025
TAS	116	118,3	0,61
TAD	65,54	71,83	0,216
Total-c	143,21	170	0,039
HDL-c	56,86	48	0,138
LDL-c	74,14	101,14	0,092
Triglicéridos	61,71	121,86	0,08
Leptina	5,96	23,31	0,033
Adiponectina	14,65	10,53	0,099
Ratio L/A	0,43	2,86	0,006

Tabla 13. *Relación de variables perímetro de cintura, tensión arterial sistólica (TAS), tensión arterial diastólica (TAD), colesterol total (Total-c), colesterol de alta densidad (HDL-c), colesterol de baja densidad (LDL-c), triglicéridos, leptina, adiponectina y ratio leptina/adiponectina (ratio L/A), según los valores HOMA en el tercil superior con respecto a los terciles inferiores*

DISLIPEMIA

En el momento de la evaluación únicamente un sujeto cumplía criterios de dislipemia aterogénica; se trata de un varón adolescente que había finalizado el tratamiento hacía 9 años. Además otros dos presentaron cifras altas de triglicéridos, y otros tres niveles insuficientes de HDL-c. Un total de 4 pacientes cumplían por tanto criterios de dislipemia. La tabla 14 muestra los resultados obtenidos y la clasificación de los mismos en función de los valores de referencia expuestos en páginas anteriores.

	Valores Aceptables	n (%)	Valores Límite	n (%)	Valores Anormales	n (%)
Total-C (mg/dL)	<170	16 (72,7%)	170- 199	5 (22,7%)	>200	1 (4,5%)
LDL-c (mg/dL)	<110	20 (90%)	110- 129	1 (4,5%)	>130	1 (4,5%)
TG (mg/dL) 0-9 años	<75	0	75-99	0	>100	1 (4,5%)
TG (mg/dL) 10-19 años	<90	15 (68,1%)	90-129	4 (18,2%)	>130	2 (9%)
HDL-c	>45	17 (77,3%)	45-40	1 (4,5%)	<40	4 (18,2%)

Tabla 14. *Resultados analíticos para colesterol total (Total-C), colesterol de baja densidad (LDL-c), triglicéridos (TG) y colesterol de alta densidad (HDL-C).*

La media en nuestra muestra para el ratio TG/HDL-c fue de 1,75 (DS 1,54; rango 0,63-7,16), mientras que para el AIP la media fue de 0,14 (DS 0,29; rango -0,2 – 0,85). Cinco sujetos, todos varones y en edad pediátrica,

presentaron cifras elevadas para el ratio TG/HDL-c, mientras que el riesgo alto para los niveles de AIP en población pediátrica sólo fue superado por dos varones.

SINDROME METABOLICO (METS)

En nuestra muestra, tres pacientes pueden etiquetarse de síndrome metabólico, dos de ellos en edad pediátrica en el momento de la evaluación. Trece pacientes (59%), la mayoría varones (2:1), presentaron al menos un FRCV. De éstos, cuatro presentaban dos FRCV, y otros tres pacientes presentaban 3 o más. El FRCV más frecuentemente observado fue la RI (8/13), seguido del exceso de peso (5 obesidad, 2 sobrepeso). La dislipemia estaba presente en cuatro sujetos, mientras que en ninguno se observaron cifras de HTA (Tabla 15). De estos 12 sujetos el 58% eran mayores de 16 años.

FRCV, N (%)	
Obesidad	7 (31,8%)
RI	8 (36,4%)
Dislipemia	4 (18,2%)
LDL-c elevado	1 (4,5%)
HDL-c bajo	4 (18,2%)
HTA	0
MetS	3 (13,6%)

Tabla 15. *Características clínicas y demográficas de los pacientes de la muestra. RT: radioterapia; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; RI: resistencia insulínica, LDL-c: colesterol de baja densidad lipoproteica; HDL-c: colesterol de alta densidad lipoproteica; HTA: Hipertensión arterial; MetS: síndrome metabólico*

Las tablas 16 y 17 resumen los resultados de nuestra muestra en cuanto a la asociación de algunos FRCV estudiados en función de las características del paciente, del tumor y del tratamiento recibido.

	Total	Obesidad				Resistencia Insulínica				Triglicéridos Elevados			
	N	n (%)	OR	IC95%	p	n (%)	OR	IC95%	p	n (%)	OR	IC95%	p
Sexo													
Varón	14	1 (7,1)				6 (42,9)				3 (21,4)			
Mujer	8	2(25)	4,33	0,35-104,73	0,267	2 (28,6)	0,53	0,06-3,51	0,528	-	-	-	0,996
Edad													
<6 años	12	2 (16,7)				5 (41,7)				1 (8,3)			
>6 años	10	1 (10)	0,56	0,02-6,8	0,653	3 (33,3)	0,7	0,11-4,18	0,698	2 (20)	2,75	0,22-65,48	0,44
Riesgo tumoral													
Bajo / Intermedio	17	2 (11,8)				7 (41,2)				3 (17,6)			
Alto / muy alto	5	1(20)	1,87	0,08-25,3	0,641	1 (25)	0,48	0,02-4,66	0,555	-	-	-	0,995
Radioterapia													
No	17	3 (17,6)				6 (37,5)				2 (11,8)			
Si	5	0	0	0	0,996	2 (40)	1,11	0,12-8,75	0,92	1 (20)	1,87	0,08-25,3	0,641

Tabla 16. Asociación entre FRCV y características del paciente, del tumor, y del tratamiento recibido

	Total	Ratio TG / HDL-c				AIP			
	N	n (%)	OR	IC95%	p	n (%)	OR	IC95%	p
Sexo									
Varón	14	8 (57,1)				6 (42,9)			
Mujer	8	3 (37,5)	0,45	0,07-2,59	0,379	2 (25)	0,44	0,05-2,79	0,407
Edad									
<6 años	12	5 (41,7)				3 (25)			
>6 años	10	6 (60)	2,1	0,39-12,48	0,395	5 (50)	3	0,51-20,42	0,232
Riesgo tumoral									
Bajo / Intermedio	17	8 (47,1)				6 (35,3)			
Alto / muy alto	5	3 (60)	1,69	0,22-15,45	0,613	2 (40)	1,22	0,13-9,56	0,848
Radioterapia									
No	17	9 (52,9)				6 (35,3)			
Si	5	2 (40)	0,59	0,06-4,48	0,613	2 (40)	1,22	0,13-9,56	0,848

Tabla 17. Asociación entre FRCV y características del paciente, del tumor, y del tratamiento recibido (II)

CALCIDIOL (25-OH VITAMINA D)

Más del 85% de la muestra presentó niveles bajos de 25-OH Vitamina D: sólo en tres participantes se han observado niveles superiores a 30 ng/mL (niveles de suficiencia); y en un caso se han obtenido niveles correspondientes a déficit grave de 25-OH vitamina D (<10 ng/mL). Los niveles medios se sitúan en 22,11 ng/mL (rango 8,7 – 40,7).

Tampoco se encontraron correlaciones con los distintos parámetros analíticos y de composición corporal (tabla 18).

Variable	Correlación	pvalor
Edad	-0,324	0,141
Peso	-0,291	0,189
IMC	-0,303	0,171
%MG	-0,23	0,304
TG	-0,399	0,066
Total-c	0,15	0,505
HDL-c	0,155	0,491
LDL-c	0,112	0,62

Tabla 18. *Correlaciones entre calcidiol y distintas variables. IMC: índice de masa corporal, %MG: porcentaje de masa grasa; TG: triglicéridos; Total-C: colesterol total, HDL-c: colesterol de alta densidad; LDL-c: colesterol de baja densidad.*

Se buscaron relaciones con las variables sexo, obesidad e índice HOMA, uso de radioterapia o altas dosis de corticoterapia sin encontrarse diferencias significativas (tabla 19).

		Media	Test	pvalor
Sexo	Hombre	21,37	T Student	0,582
	Mujer	23,41		
Peso	Normal	23,57	Welch	0,108
	Exceso	18,99		
Homa	<3	22,47	Welch	0,843
	>3	21,82		
Corticoides	Baja dosis	20,37	T Student	0,698
	Alta dosis	22,39		
Radioterapia	No	23,09	T Student	0,306
	Si	18,78		

Tabla 19. Resumen resultados estadísticos de las relaciones del calcidiol con distintas variables.

HOMOCISTEÍNA

Los niveles medios de homocisteína en la muestra son 9 $\mu\text{mol/L}$ (rango 5,7 - 31 $\mu\text{mol/L}$). En el 18% de la muestra (4 individuos) se encontraron valores límite, todos de sexo masculino.

Ni el sexo, ni la presencia de obesidad, RI, tratamiento con radioterapia y corticoterapia a altas dosis parecen influir en los niveles de homocisteína. Se buscó correlación y se construyeron modelos lineales con el fin de

identificar variables asociadas a este aminoácido, sin hallarse relación alguna con todas las variables estudiadas (Tablas 20 - 22)

Variable	Correlación	pvalor
Edad	0,335	0,127
Peso	0,415	0,055
IMC	0,220	0,324
%MG	-0,061	0,788
TG	-0,073	0,748
Total-c	-0,326	0,139
HDL-c	-0,023	0,918
LDL-c	-0,343	0,118

Tabla 20. *Correlación entre homocisteína y las variables edad, peso, índice de masa corporal (IMC), porcentaje de masa grasa (%MG), triglicéridos (TG), colesterol total (total-c), colesterol de alta densidad (HDL-c) y colesterol de baja densidad (LDL-c)*

		Media	Mediana	Test	pvalor
Sexo	Hombre	8,46	7,8	Wilcoxon	0,657
	Mujer	9,97	6,95		
Peso	Normal	9,41	7,10	Kruskal-Wallis	0,158
	Sobrepeso	10,30	9,00		
	Obesidad	6,55	6,55		
Homa	<3	9,80	8,30	Wilcoxon	0,538
	>3	7,97	6,65		
Corticoides	Baja dosis	9,47	8,30	Wilcoxon	0,315
	Alta dosis	8,94	7,10		
Radioterapia	No	8,88	7,10	Wilcoxon	0,347
	Si	9,48	8,90		

Tabla 21. Resumen resultados estadísticos de las relaciones de la homocisteína con distintas variables. IMC: índice de masa corporal, %MG: porcentaje de masa grasa; TG: triglicéridos; Total-C: colesterol total, HDL-c: colesterol de alta densidad; LDL-c: colesterol de baja densidad.

	<u>Modelos univariantes</u>			<u>Modelo multivariante</u>		
	Coef.	IC 95%	pvalor	Coef.	IC 95%	pvalor
Homa						
<3						
>3	-1,83	-7,19 – 3,74	0,485	2,91	-6,25 – 12,07	0,490
Sexo						
Hombre						
Mujer	1,51	-3,66 – 6,99	0,549	6,53	-5,66 – 18,72	0,257
Corticoides						
No						
Sí	-0,52	-7,84 – 6,79	0,883	-7,11	-22,08 – 7,87	0,311
Radioterapia						
No						
Si	0,60	-5,38 – 6,59	0,836	1,70	-8,18 – 11,58	0,706
Edad	0,25	-0,28 – 0,79	0,337	-0,57	-1,95 – 0,82	0,381
IMC	0,04	-0,48 – 0,55	0,882	0,14	-3,02 – 3,29	0,924
%MG	-3,91	-25,07 – 17,24	0,704	-31,63	-165,85 – 102,58	0,607

Tabla 22. Modelos de regresión lineal de homocisteína con algunas de las principales variables estudiadas. IMC: índice de masa corporal; %MG: porcentaje de masa grasa

Comparado el tercil superior con respecto al resto de la muestra, no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas (tabla 23).

	Terciles 1-2	Tercil superior	P valor
HOMA	61,54	38,46	0,656
Total-c	159,4	139,86	0,135
HDL-c	52,93	55,29	0,691
LDL-c	90,27	71,29	0,119
Triglicéridos	89,47	67,29	0,573
Leptina	15,72	8,86	1
Adiponectina	13,55	11,34	0,406
Ratio L/A	2,25	0,83	0,783
cIMT	0,53	0,53	0,9

Tabla 23. *Relación tercil superior con las variables HOMA, colesterol total (total-C), colesterol de alta densidad (HDL-c), colesterol de baja densidad (LDL-c), triglicéridos, leptina, adiponectina, ratio leptina/adiponectina (ratio L/A), y espesor miointimal carotídeo (cIMT)*

ADIPOQUINAS

Los niveles de leptina muestran como valor medio 13,5 ng/mL (p50 5,1 ng/mL). Un 23% de la muestra presenta leptinemias elevadas (el 25% de las mujeres y el 21% de los hombres del estudio).

Con respecto a los niveles de leptina, se ha analizado si su comportamiento difiere en función de otras variables, encontrándose diferencias significativas según sexo, de forma que las mujeres presentan

valores significativamente más altos, también con la presencia de obesidad y sobrepeso (tabla 26). Aunque se encuentran valores de leptina marcadamente superiores en los sujetos con RI, esta relación no alcanza la significación estadística. No se han encontrado tampoco diferencias estadísticamente significativas con respecto al tratamiento recibido con radioterapia craneal o corticoterapia. Se construyeron modelos lineales con el fin de identificar variables asociadas a la leptina. Se aplica un método de selección paso a paso, resultando en el modelo final que a mayor IMC aumenta el valor de leptina (Tabla 24).

En relación a los niveles de adiponectina, el valor medio de la muestra es de 12,85 (DS 5,64) mg/mL. El 18% (4 pacientes) presentaban niveles inferiores a 7 mg/dL, y sólo uno de ellos no presentaba ningún FRCV asociado. Analizado si estas cifras se relacionan con mayor presencia de FRCV, encontramos una relación significativa con los niveles de triglicéridos, siendo superiores en estos pacientes con adiponectinemias bajas (116 vs. 75; $p=0,015$); ésto ocurre también con el IMC (27,7 vs, 21,6; $p=0,022$). En el análisis estadístico no se han encontrado diferencias significativas con respecto a RI, el haber recibido tratamiento con radioterapia craneal o corticoterapia. A diferencia de la leptina, tampoco se han encontrado diferencias con respecto a sexo y la presencia de obesidad. Solo el IMC parece asociarse de forma significativa a la adiponectina (Tabla 27), aunque dicha significación desaparece al ajustar por el resto de variables en el modelo multivariante (Tabla 25).

Leptina						
	Modelos univariantes			Modelo multivariante		
	Coef.	IC 95%	pvalor	Coef.	IC 95%	pvalor
HOMA	<3					
	>3	14,47	1.24 - 27.71	0,034		
Sexo	Hombre					
	Mujer	16,13	1.56 - 30.70	0,032		
Corticoides	No					
	Sí	-5,13	-27.99 - 17.74	0,645		
Radioterapia	No					
	Si	-7,54	-26.03 - 10.95	0,405		
Edad		1,41	0.18 - 3.00	0,079	0,64	0.14 - 1.43
IMC		2,64	1.58 - 3.69	<0,001	3,3	2.60 - 4.01
%MG		125,52	93.62 - 157.43	<0,001		

Tabla 24. Modelos de regresión, univariante y multivariante, para leptina.

Adiponectina						
	Modelos univariantes			Modelo multivariante		
	coeficiente	IC 95%	pvalor	coeficiente	IC 95%	pvalor
Homa						
<3						
>3	-3,08	-8.07 - 1.91	0,212			
Sexo						
Hombre						
Mujer	1,07	-4.25 - 6.38	0,68			
Corticoides						
No						
Sí	-0,54	-8.02 - 6.95	0,883			
Radioterapia						
No						
Si	0,1	-6.03 - 6.23	0,973			
Edad	-0,28	-0.82 - 0.27	0,303			
IMC	-0,5	-0.97 - -0.02	0,04			
%MG	-11,43	-32.48 - 9.62	0,271			

Tabla 25. Modelos de regresión, univariantes y multivariante, para Adiponectina.

GROSOR MIOINTIMAL CAROTIDEO (C-IMT)

Aplicado el mismo estudio con el cIMT, el valor medio fue 0,53 mm, siendo su DS de 0,07 mm (rango 0,4 – 0,7); únicamente se han encontrado diferencias significativas con respecto a la presencia de obesidad (Tabla 26). Se ha analizado si su comportamiento difiere en función de otras variables, encontrándose diferencias significativas según la presencia de obesidad y sobrepeso. Se construyeron modelos lineales con el fin de identificar variables asociadas a cIMT. Se aplica un método de selección paso a paso, resultando en el modelo final que al aumentar la proporción de masa grasa corporal aumenta el valor de cIMT, al igual que ocurre con la toma de corticoides, mientras que ser mujer se asocia con una disminución de dicho índice. Se incluyen otras variables en el modelo final sin alcanzar significación estadística (Tabla 26)

cIMT							
		<u>Modelos univariantes</u>			<u>Modelo multivariante</u>		
		Coef.	IC 95%	pvalor	Coef.	IC 95%	pvalor
HOMA	<3						
	>3	0,036	-0.027 - 0.099	0,247			
Sexo	Hombre						
	Mujer	-0,018	-0.083 - 0.047	0,571	-0,077	-0.152 - -0.002	0,045
Corticoides	No						
	Sí	0,056	-0.032 - 0.143	0,2	0,1	0.032 - 0.168	0,007
Radioterapia	No						
	Si	0,038	-0.111 - 0.035	0,288			
Edad		0,005	-0.001 - 0.012	0,105			
IMC		0,008	-0.002 - 0.013	0,007	0,413	0.136 - 0.690	0,006
%MG		0,204	-0.043 - 0.451	0,101			
TG/HDL-c		0,01	-0,01 – 0,03	0,458	-0,00	-0,03 – 0,02	0,661

Tabla 26. Modelos de regresión univariantes y multivariante, para cIMT. IMC: índice de masa corporal. %MG: porcentaje de masa grasa. TG/HDL-c: ratio triglicéridos / colesterol de alta densidad.

	Leptina		cIMT		Adiponectina	
	Mediana (p25-p75)	p valor	Media (DS)	p valor	Media (DS)	p valor
Homa	<3	0,096	0,51 (0,08)	0,247	14,45 (5,92)	0,212
	>3		0,55 (0,05)		11,37 (4,05)	
Sexo	Hombre	0,044	0,54 (0,06)	0,571	12,46 (4,70)	0,68
	Mujer		0,52 (0,08)		13,53 (7,32)	
Corticoides	No	0,18	0,48 (0,08)	0,2	13,31 (10,41)	0,883
	Sí		0,54 (0,07)		12,77 (9,38)	
Radioterapia	No	0,695	0,54 (0,07)	0,288	12,82 (5,81)	0,973
	Sí		0,5 (0,04)		12,93 (5,66)	
Normopeso	3,23 (2,29-6,20) ^a	0,004	0,51 (0,04)	0,001	13,40 (5,14)	0,104
Sobrepeso	21,00 (18,85-23,80) ^b		0,63 (0,06)		7,98 (3,75)	
Obesidad	41,40(24,82-55,27) ^b		0,48 (0,09)		16,60 (7,54)	

Tabla 27. Análisis del comportamiento de adipokinas y cIMT entre los distintos grupos de una misma variable para HOMA, sexo, tratamiento corticoideo, presencia de radioterapia y peso. Se detallan para los grupos definidos por variables cualitativas las media (desviación típica) en la aplicación de test paramétricos y mediana (recorrido intercuartílico) en el supuesto no paramétrico. cIMT: grosor mediointimal carotideo: ^{a-b} Diferente letra indica diferencia significativa ($p < 0,05$)

EXPLORACIÓN FÍSICA Y TOMA DE CONSTANTES

Únicamente tres sujetos se encontraban en estadio prepúber en el momento de la evaluación. En la toma de constantes, 3 pacientes sobrepasaban cifras de TA normales: dos de ellos para valores de tensión arterial diastólica, y uno de ellos para tensión arterial sistólica y diastólica

HÁBITOS ALIMENTICIOS

Los hábitos alimenticios evaluados mediante índice KIDMED muestran una óptima adherencia a la dieta mediterránea en el 50% de los sujetos, siendo referida como pobre únicamente por dos pacientes.

Dividida la muestra en dos grupos en función de que la adherencia a dieta mediterránea fuera de calidad óptima ($KIDMED \geq 8$) o no, se estudió si las distintas variables evaluadas en nuestro estudio se comportaban de forma diferente. Como muestran las tablas 28-30, no logramos encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

		K. SUBÓPTIMO	K. OPTIMO	p Valor	Test
zIMC	media (DS)	0,82 (1,87)	0,35 (1,15)	0,482	T Student
	rango	-1,57 – 4,07	-0,9 – 2,27		
ICC	media (DS)	0,86 (0,05)	0,83 (0,06)	0,234	T Student
	rango	0,8 - 0,95	0,73 – 0,95		
ICA	mediana	0,46	0,46	0,39	Wilcoxon
	Rango IQ	0,82 – 0,88	0,8 – 0,86		
%MG	media (DS)	0,25 (0,13)	0,20 (0,12)	0,382	T Student
	rango	0,07 - 0,46	0,07 - 0,46		
%MM	media (DS)	0,75 (0,13)	0,80 (0,12)	0,382	T Student
	rango	0,54 – 0,93	0,54 – 0,93		
Total-c	media (DS)	154,45 (34,7)	151,9 (21,87)	0,893	T Student
	rango	115 – 230	122 -188		
LDL-c	mediana	77	82	0,554	Wilcoxon
	Rango IQ	61,5 – 89,5	66 – 104,5		

Tabla 28. *Datos medios (desviación estándar) y rangos, p valor y test empleado para distintas variables en función de los hábitos dietéticos referidos. En caso de test no paramétrico se muestra la mediana y rango intercuartílico (rango IQ). K: índice KIDMED; zIMC: Índice de masa corporal estandarizado, ICC: índice cintura/cadera, ICA: índice cintura/altura, %MG: porcentaje de masa grasa, %MM: porcentaje de masa magra, Total-c: colesterol total, LDL-c: colesterol de baja densidad*

		K. SUBÓPTIMO	K. OPTIMO	P Valor	Test
HDL-c	media (DS)	55,09 (12,11)	52,27 (13,32)	0,609	T Student
	rango	38 – 78	34 – 75		
Ratio TG/HDL-c	mediana	1,39	0,94	0,554	Wilcoxon
	Rango IQ	0,9 – 2,05	0,75 – 2,1		
IMG	mediana	3,62	4,32	0,554	Wilcoxon
	Rango IQ	3,02 – 8,23	1,81 – 6,16		
HOMA	media (DS)	2,61 (1,45)	2,91 (1,3)	0,620	T Student
	rango	0,94 – 5,75	1,18 – 4,79		
Homocisteína (mmol/L)	Mediana	7,1	8,2	1	Wilcoxon
	rango	6,4 – 9,55	6,05 – 8,95		
cIMT (mm)	media (DS)	0,53 (0,07)	0,54 (0,07)	0,788	T Student
	rango	0,4 - 0,65	0,46 - 0,7		
Ac. Física (horas/semana)	Mediana	2	5	0,554	Wilcoxon
	Rango IQ	0 – 3	4 - 6		

Tabla 29. *Datos medios (desviación estándar) y rangos, p valor y test empleado para distintas variables en función de los hábitos dietéticos referidos. En caso de test no paramétrico se muestra la mediana y rango intercuartílico (rango IQ). K: índice KIDMED; HDL-c: colesterol de alta densidad, Ratio TG/HDL-c: ratio triglicéridos / colesterol de alta densidad; IMG: índice de masa grasa, cIMT: espesor miointimal carotídeo; Ac. Física: actividad física.*

		K. SUBÓPTIMO	K. OPTIMO		
Leptina (ng/mL)	mediana	6,93	4,76	0,490	Wilcoxon
	Rango IQ	2,84 – 23,8	2,5 – 12,5		
Adiponectina (mg/mL)	mediana	17,2	11,1	0,562	Wilcoxon
	Rango IQ	6,11 – 18,45	9,38 – 12,7		
Ratio L/A	mediana	0,62	0,5	0,748	Wilcoxon
	Rango IQ	0,17 – 2,19	0,23 – 1,09		

Tabla 30. *Datos medios (desviación estándar) y rangos, p valor y test empleado para distintas variables en función de los hábitos dietéticos referidos. En caso de test no paramétrico se muestra la mediana y rango intercuartílico (rango IQ) K: índice KIDMED; Ratio L/A:; ratio leptina/adiponectina.*

En cuanto a los hábitos deportivos la encuesta realizada mostraba una media de 3,4 horas semanales de ejercicio físico reglado (bien en gimnasio o actividades instruídas por monitor). Dado que estos hábitos varían con la edad y las obligaciones propias de la misma (ejercicio físico en el colegio, actividades extraescolares, etc) el análisis de este parámetro muestra una diferencia media de 2 horas de actividad física semanal realizada entre menores y mayores de 16 años (4,4 horas; rango 2-6 vs. 2,5 horas; rango 0-7). Analizado cada grupo por separado: los menores de 16 años todos realizan un mínimo de 2 horas semanales y entre los mayores cinco individuos refieren no hacer deporte, y sólo un tercio refieren realizar 4 o más horas semanales de ejercicio físico.

6. DISCUSION

La leucemia se asocia, por diferentes razones, a un incremento del riesgo cardiovascular. La mayor supervivencia que esta patología tiene a día de hoy nos lleva a encontrarnos a personas cada vez más jóvenes presentando más factores de riesgo cardiovascular.

El presente estudio, realizado en jóvenes supervivientes de leucemia en edad pediátrica, demuestra la presencia de estos FRCV y aporta datos de su situación a largo plazo hasta ahora no reflejados en otros estudios. Con todo esto se pretende poner el foco en estos pacientes y dar herramientas sencillas y al alcance de prácticamente todo médico encargado de su seguimiento para el mejor control y optimización de la prevención primaria de su salud.

6.1 SOBREPESO Y OBESIDAD. SOMATOMETRIA Y BIOIMPEDANCIA

Sobrepeso y obesidad son condiciones cada vez más prevalentes en la sociedad española del siglo XXI, afectando a día de hoy a todas las franjas etarias. Entre los más jóvenes, el estudio ALADINO de 2019(124) revela entre sus resultados un aumento de la prevalencia de obesidad y exceso

de peso (obesidad + sobrepeso) en los varones a partir de los 7 años, siendo los 9 años la edad con mayor prevalencia de exceso de peso. En las niñas este aumento en la prevalencia de obesidad y exceso de peso se observa partir de los 8 años. En este estudio se observa una prevalencia de obesidad del 6,1%, según los criterios de la Fundación Orbeagozo de 2011, de la población española entre 6 y 10 años. Según datos del estudio sobre obesidad infantojuvenil llevado a cabo en 2012(125), en el grupo de edad de 8 a 17 años, la prevalencia de obesidad era del 12,6%. Estudios anteriores, realizados también en población infantil española, como el estudio Carmona de 2005(126) o el estudio Cuatro Provincias de 2007(127), muestran una prevalencia de obesidad del 7,4% y 9,4% respectivamente. En cuanto a adultos, según el informe anual del sistema nacional de salud 2019(128) emitido en 2021, más de la mitad de la población adulta española presenta exceso de peso. Según este mismo informe, la prevalencia de adultos con obesidad en España es del 17,4%, siendo en Asturias del 21,7%. Entre los supervivientes de cáncer infantil también sobrepeso y obesidad son condiciones frecuentes, y como se menciona en páginas anteriores, ésto se ha relacionado tanto con los tratamientos del cáncer como con la supervivencia a lo largo de los años, al igual que ocurre entre la población general(86,87). Los resultados de nuestro estudio, con una prevalencia de obesidad del 20% en niños y 27% en adultos, confirman que los supervivientes de leucemia presentan tasas mayores de obesidad con respecto a población sana.

Estudios de estas características en una población tan especial como son los supervivientes de leucemia infantil confirman mayor prevalencia de obesidad y cifras más elevadas de IMC. El metaanálisis de Zhang et al.(129) refiere un IMC estandarizado (zIMC) en supervivientes en los primeros 10 años de seguimiento que se sitúa en torno al percentil 80 (zIMC = 0,83) de la población sana; $z=0,64$ en la franja de seguimiento de 5-9 años. Nuestros datos, con una media de seguimiento de 7 años y un zIMC medio de 0,73, son congruentes en este sentido. También sugiere, aunque la evidencia general no respalda un claro efecto de género, que las mujeres supervivientes podrían presentar un IMC ligeramente superior al de los hombres, lo que no se observa con nuestros datos.

Distintos estudios evidencian una fuerte correlación entre el ICA con la acumulación de los depósitos de grasa visceral, así como una estrecha conexión con el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2(17). Tanto el ICC como el ICA superan al IMC como predictores de riesgo cardiovascular por ser capaces de evaluar adiposidad abdominal, la cual afecta al metabolismo de la insulina (resistencia insulínica, hiperinsulinismo ...). También el perímetro de cintura ha demostrado ser mejor marcador de riesgo que el IMC, aunque existe limitación con respecto a los puntos de corte establecidos para la obesidad abdominal por la OMS, que pueden no ser apropiados para grupos de población no caucásica o determinados grupos de edad(130). La justificación está relacionada con el hecho de que no todas las personas con sobrepeso por exceso de grasa tienen un valor

elevado de IMC y, al contrario, habría sujetos clasificados con sobrepeso de acuerdo con su IMC cuyo porcentaje de grasa no es suficientemente alto. Esto posiblemente esté en relación con el marcado desarrollo diferencial de la masa grasa, y sobre todo de la masa esquelética y muscular, cuando se comparan ambos sexos. Además, como se desprende de algunos trabajos, la variabilidad secular del tejido adiposo es mayor que la que afecta a las relaciones talla-peso. Teniendo en cuenta estas limitaciones del IMC a la hora de establecer un diagnóstico preciso del exceso ponderal, se recomienda tener también en consideración el porcentaje de grasa y su comparativa correspondiente al grupo poblacional al que pertenecen(131). Otro enfoque más sofisticado que permite evaluar la grasa corporal es la BIA, cuyo uso es cada vez más común, aunque en investigaciones realizadas para evaluar su concordancia con respecto a los métodos antropométricos se advirtió como desventaja la subjetividad de la evaluación al requerir la mayoría de dispositivos que se introduzcan datos cualitativos de actividad física(17).

En lo que respecta a población infanto-juvenil española se han publicado referencias para la adiposidad relativa obtenidas por antropometría; este trabajo de Marrodán et al(131) pone de manifiesto las grandes diferencias en el diagnóstico de sobrepeso y obesidad según los diferentes criterios aplicados (criterios internacionales de Cole et al vs. percentil 90 de las referencias nacionales), de forma que los estándares internacionales tienden a subestimar la obesidad y a sobreestimar el sobrepeso. Tras analizar la relación entre sobrepeso y obesidad,

establecidas a partir del IMC por los distintos métodos, y el porcentaje de grasa (este último es lo que aporta mayor precisión a la determinación de los límites entre ambos) encontraron que los puntos de corte que definen la obesidad según el método de Cole et al. presentan una notable concordancia con el grado de adiposidad, sobre todo en el sexo femenino. Sin embargo, en lo referente al sobrepeso, hay una gran disparidad entre ambos sexos: mientras la mayor proporción de niñas y jóvenes clasificadas por el IMC en esta categoría se ubican entre el percentil 90 y 97 para el porcentaje de grasa, en el caso de los varones la mayor frecuencia se localiza por debajo del percentil 90. Proponen por tanto como estrategia más recomendable recurrir a los estimadores de la composición corporal, en concreto al porcentaje de grasa, especialmente durante la adolescencia.

El sobrepeso y la obesidad producen un incremento adicional de la masa libre de grasa y de la propia masa grasa. Así, la expresión de la grasa corporal en el niño obeso y el porcentaje de grasa estimarán a la baja la cantidad absoluta de la masa grasa ganada y ocultarán la variabilidad en la masa magra. Para intentar resolver esta cuestión, tanto la MG como la MM se pueden relacionar con la altura mediante el IMC y el índice de masa grasa (IMG). A este respecto, el artículo de Alvero Cruz Et al(121) propone, por su gran sensibilidad y especificidad, la aplicación de los puntos de corte del IMG en varones de $4,58\text{kg}/\text{m}^2$ y en mujeres de $7,76\text{kg}/\text{m}^2$ como indicador de sobrepeso en adolescentes. En el estudio

de Oliveira et al. un IMG elevado se ha correlacionado en adolescentes con un perímetro de cintura elevado, hipetrigliceridemia y alto riesgo de enfermedad cardiaca(132). Esto se reproduce en nuestro estudio, en el que observamos tanto en hombres como en mujeres, una correlación positiva entre el IMG y el ICA, así como con el perímetro braquial. En el caso de los triglicéridos, únicamente en mujeres obtuvimos niveles de significación estadística. En el caso de los varones se sugiere un mayor riesgo de RI y de elevación del cIMT a mayor IMG (coeficientes de correlación 0,679 y 0,653; $p=0,01$ y $p=0,011$ respectivamente). Además, con respecto a este último, aquellos con cifras de HOMA correspondientes a RI presentan IMG significativamente más elevados.

Factores como la exposición a corticoides, radioterapia, predisposición genética o el sexo femenino, favorecen el acúmulo en exceso de grasa corporal(28). En población pediátrica con leucemia Velázquez y cols.(133) realizaron un estudio que aborda las relaciones entre el método antropométrico y BIA para evaluación de composición corporal. Otro de los estudios publicados también a este respecto, y en población superviviente a más de 10 años de leucemias infantiles, es el de Corella et al.(134) el cual pone de manifiesto el uso de ambos métodos para una correcta evaluación de la composición corporal en este particular grupo de población.

Con todo lo descrito en las líneas anteriores podemos decir que nuestros resultados son congruentes con la evidencia disponible, aunque

obtendríamos resultados ligeramente distintos en función de los criterios utilizados. El diagnóstico de exceso de peso se optimiza integrando en la ecuación parámetros somatométricos y de bioimpedancia, y atendiendo a los índices descritos (IMC, ICC, ICA, IMG).

6.2 SÍNDROME METABOLICO

En el año 2007 la IDF propuso una definición de MetS para la infancia y adolescencia basada en grupos de edad. Aunque ésta no permite hacer el diagnóstico antes de los 10 años, requiere el diagnóstico de obesidad central y la presencia de otros dos factores de riesgo para su diagnóstico (dislipemia, hipertensión o alteración de la glucosa). De todas formas, aún no existe una definición clara de MetS en pediatría debido a la variabilidad de valores de normalidad de los diversos factores que lo confluyen y a los cambios en los diferentes periodos de la vida. Existen además otras alteraciones también implicadas en esta entidad, como el hígado graso no alcohólico o una inflamación crónica de bajo grado con alteración de citocinas(27).

Hace más de 80 años que el MetS es objeto de estudio en adultos, aunque la primera definición oficial data del año 1999, y fue realizada por el grupo de trabajo de la OMS(135). Desde entonces se han propuesto numerosas alternativas, siendo las más más aceptadas las elaboradas por el *European*

Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)(136) y por el *Adult Treatment Panel III (ATP-III)* del *National Cholesterol Education Program (NCEP)*(137). Fue en 2005 cuando la propia IDF propuso la elaboración de una nueva definición, en la que la obesidad central (abdominal) se presenta como un requisito necesario y en la que, por primera vez, se ofrecen diferentes valores umbral para definir la obesidad en los distintos grupos étnicos(138). Esto es así dado que en los estudios de investigación se ha demostrado que los grados de obesidad para los cuales comienza a aumentar el riesgo de otras complicaciones son distintos en los diferentes grupos de población.

Tras la publicación de la IDF diferentes organizaciones científicas publicaron actualizaciones y nuevas recomendaciones respecto al síndrome metabólico, algunas de las cuales rechazaban la obesidad abdominal como condición necesaria para su diagnóstico. Sin embargo, los pacientes diagnosticados de MetS eran básicamente los mismos según se utilizaran los nuevos criterios propuestos por la IDF o la versión actualizada de la ATP-III.

El MetS puede definirse entonces como la presencia de al menos tres de los seis factores de riesgo que lo conforman: obesidad abdominal, hipertensión, dislipemia aterogénica, resistencia insulínica, estado proinflamatorio y protrombótico. La importancia de su diagnóstico radica en que se relaciona íntimamente con el desarrollo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo II(32). Atendiendo a estos criterios

sólo uno de nuestros pacientes puede ser diagnosticado de MetS actualmente, momento en que el seguimiento tras superar la enfermedad se sitúa en una media de 7,05 años (DS 4,65; rango 0,5 – 14,5 años).

En población sana se ha descrito una relación positiva entre el ratio TG/HDL-c con el IMC, el perímetro de cintura y los niveles de triglicéridos, LDL-c y colesterol total; y una relación negativa con los niveles de HDL-c. Diversos estudios han asociado ratios TG/HDL-c elevados con aterosclerosis arterial carotídea, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular y de la presencia de MetS(31). Nuestros resultados en supervivientes de LA son acordes, mostrando también una relación positiva entre los situados en el tercil superior del ratio TG/HDL-c (correspondiente a cifras de 1,06) y el IMC, perímetro de cintura e ICA; no así con respecto a los niveles de colesterol y sus fracciones, ni triglicéridos, lo cual podría deberse al reducido tamaño muestral. Con respecto al cIMT tampoco encontramos diferencias significativas entre el tercil superior con respecto al resto de la muestra.

En los últimos años hay cada vez más artículos publicados que abordan este tema, afirmando en un metaanálisis(139) el aumento significativo del riesgo de desarrollar MetS en aquellos pacientes con LLA tratados con QT, en particular si además se había asociado radioterapia. Distintos estudios con este tipo de pacientes demuestran mayores ratios de obesidad y MetS en comparación con sus hermanos sanos y la población

en general; así como un aumento en la morbilidad por enfermedad cardiovascular(89). El estudio realizado en 2014 a partir de una cohorte de supervivientes de LLA en el *St. Jude Children's Research Hospital*, con 784 pacientes, muestra una prevalencia de MetS del 34%(140) a una edad mediana de 31 años.

OBESIDAD ABDOMINAL

Habitualmente evaluado mediante el IMC por ser un índice de cálculo rápido y fácilmente reproducible en cualquier consulta, actualmente se recomienda la evaluación mediante métodos que precisen mejor la adiposidad para una correcta clasificación del estado de obesidad del paciente. Así la bioimpedancia vuelve a tener un papel relevante.

El criterio de obesidad abdominal como componente de síndrome metabólico está presente según la ATP III y la IDF; para la OMS y la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) este criterio es sustituido por un IMC elevado(141).

El uso del perímetro abdominal tiene como ventaja ser una herramienta sencilla y barata en cualquier lugar del mundo. Según los criterios de esta nueva definición de MetS, en nuestra población adulta un perímetro de cintura superior a 94 cm en hombres y 80 cm en mujeres son indicativos de obesidad abdominal; y un IMC superior a 30 puede sustituir a estas medidas. En menores de 16 años el perímetro de cintura abdominal

superior al percentil 90 es definición de obesidad abdominal(27). Este criterio se cumple en el 27% de nuestra muestra (6 sujetos), de los cuales 2/3 son varones. Estos datos difieren con respecto a la bibliografía consultada que sugiere que, aunque los supervivientes presentan cifras más altas de perímetro abdominal e ICA, apenas hay diferencias entre sexos(142).

RESISTENCIA INSULINICA

Los datos proporcionados por Kerri et al.(140) del estudio realizado a partir de una cohorte de supervivientes del St. Jude Children's Research Hospital refieren un 50% de sujetos con un índice HOMA alterado, que asocian sobretodo al uso de radioterapia durante el tratamiento.

Tonorezos et al. describen en su artículo de 2012(91) datos de RI en parte independientes del índice de masa corporal, sugiriendo en estos pacientes sin sobrepeso ni obesidad la implicación de otros mecanismos en la generación de esta resistencia insulínica. En su estudio, el índice HOMA tomaba valores más elevados en aquellos pacientes que habían sido expuesto a radioterapia craneal, tanto en mujeres como en hombres, aunque en estos últimos no se alcanzó la significación estadística. Esto no pudo ser analizado en nuestra muestra, ya que únicamente 5 sujetos fueron sometidos a radioterapia, la cual fue administrada a nivel corporal total, previo a TPH. En nuestro caso, no encontramos diferencias en

cuanto a mayor presencia de RI entre aquellos pacientes que recibieron tratamiento con RT y los que no la recibieron. Tonorezos et al. describen una correlación positiva entre el ratio L/A y la elevación del índice HOMA, y por tanto la RI; a este respecto los pacientes de nuestro estudio situados en el tercil superior con respecto al índice HOMA presentaban niveles claramente más elevados de ratio L/A (2,86 vs 0,43; Wilcoxon $p=0,006$).

Resultados similares se describen en un artículo previo de Oeffinger et al(142) realizado en Dallas con una cohorte de supervivientes de LLA infantil entre 1970 y 2000. Independientemente del sexo y el tratamiento recibido éstos presentaban mayor prevalencia de resistencia insulínica, con respecto a controles sanos. También encontraron que, específicamente, las mujeres que habían recibido tratamiento con radioterapia craneal presentaban más factores de riesgo cardiovascular.

HIPERTENSION ARTERIAL

En cuanto al desarrollo de hipertensión arterial hay distintos estudios que muestran evidencias opuestas: mientras algunos estudios no encuentran diferencias entre supervivientes y sujetos sanos^(16,17), otros muestran una alta prevalencia de hipertensión en estos pacientes^(18,19). No es así en nuestro caso. Esto puede explicarse en parte al tipo de estudios, ya que a mayor tiempo de seguimiento y mayor supervivencia se observa un aumento de la prevalencia de sujetos con obesidad, hipertensión y MetS. En lo que no hay controversias es en la elevación transitoria de las cifras

tensionales durante el tratamiento de la leucemia, secundarias a la medicación recibida.

DISLIPEMIA

Las dislipidemias en la infancia y adolescencia pueden ser debidas tanto a causas primarias de carácter genético como secundarias asociadas a otras enfermedades o a factores exógenos(122). Estudios de cohortes han mostrado que la presencia de dislipidemias en población pediátrica y adolescente perdura en la edad adulta y se asocia a enfermedad cardiovascular futura(146,147). Se estima que aproximadamente entre el 19% y el 26% de los escolares españoles entre 6-8 años presentan valores de colesterol total superiores a 200 mg/dL(127). En adultos, el estudio ENRICA(148) observa que la mitad de la población española es hipercolesterolémica, el 45% tienen cifras elevadas de LDL-c, el 25% presentan cifras bajas de HDL-c, y aproximadamente un 20% tienen hipertrigliceridemia.

El estudio de Cortés et al. (149) llevado a cabo en supervivientes de LA infantil, muy similar en características al nuestro, presenta datos de prevalencia de dislipemias del 38% con respecto a los niveles de LDL-c, muy superiores con respecto a los que nos hemos encontrado en nuestra muestra. Refieren además no haber evidenciado ascenso de los niveles sanguíneos de triglicéridos, afectación mayoritaria en cuanto a

dislipemias en nuestra muestra. Esto hace pensar que, en los supervivientes de LA en edad infantil, los niveles de dislipemia son probablemente mayores de los detectados en las pequeñas muestras analizadas.

Así como Di Bonito et al. demostraron que un cociente TG/HDL-c ≥ 2 se asocia a múltiples FRCV en una población sana de niños y adolescentes(150), en los últimos tiempos han aumentado las publicaciones que evalúan el índice aterogénico plasmático (AIP) en población pediátrica, llegando a la conclusión de que incluso podría ser superior que el ratio TG/HDL-c como índice complementario en la evaluación del riesgo cardiometabólico en adolescentes(24). La importancia de la evaluación de estos índices radica en que pueden ayudar a identificar niños y adolescentes con un riesgo elevado de desarrollar cambios vasculares y alteraciones metabólicas, los cuales son subsidiarios de prevención mediante una intervención temprana con una adecuada nutrición y hábitos de vida saludables. Incluso intervenciones durante cortos periodos de tiempo han demostrado ser eficaces en en la reducción del riesgo cardiometabólico(30). La media en nuestra muestra no alcanza valores de riesgo aterogénico para el ratio TG/HDL-c, y con respecto al AIP se sitúa en riesgo intermedio.

6.3 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Desde el original estudio de Framingham numerosos trabajos han demostrado la interacción de múltiples factores de riesgo en el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares. En 2008 se publicó un metaanálisis(151) de 61 estudios prospectivos que incluye el seguimiento de más de 900.000 adultos de las que se disponían niveles de colesterol total y de presión arterial; durante un seguimiento de casi 12 millones de personas-año se registraron 55.000 muertes de causa cardiovascular. Según este estudio, la mortalidad cardiovascular aumenta para todos los niveles de colesterol total y para todos los rangos de edad estudiados, destacando como especialmente prominente el efecto del colesterol sobre la mortalidad cardiovascular entre los sujetos más jóvenes. Las alteraciones lipídicas constituyen probablemente el factor de riesgo vascular aislado más importante cuantitativamente en el riesgo vascular poblacional, tal como ha puesto de manifiesto el estudio Interheart(152).

Existe un estudio prospectivo, el Young Finn Study(146), que evalúa los FRCV de niños entre 3-18 años y su relación con la aparición de placas de ateroma pasados más de 20 años. Este estudio, iniciado en el año 1980, evalúa periódicamente a lo largo de 31 años a los mismos sujetos, recogiendo datos de FRCV e incluyendo en los años 2001 y 2007 un

análisis ecográfico carotídeo. Se realizaron ecografías a 2653 pacientes con edades comprendidas entre los 24 y 45 años en dicho momento, objetivando placas de ateroma carotídeas en 88 pacientes (3,3%). La mayoría de estos pacientes presentaban 2-3 FRCV en la infancia, que se mantenían a lo largo del tiempo en su vida adulta. El estudio concluye con la importancia primordial de la prevención y la utilidad de los puntos de corte basados en las guías para identificar a los niños con mayor riesgo de desarrollar aterosclerosis en los siguientes años.

Otro trabajo, el de Oeffinger de 2008, realizado con supervivientes de LA, reporta datos del 65% de su muestra con la presencia de al menos un FRCV tras una mediana de seguimiento de 21 años; y un 30% presentaba dos o más FRCV(49). Los datos de nuestra muestra, con un 59% de sujetos que presentan al menos un FRCV, son concordantes con este estudio.

6.4 DAÑO VASCULAR. CIMT Y DISFUNCION ENDOTELIAL

Actualmente sabemos que los procesos patológicos que conducen al desarrollo de aterosclerosis y enfermedad coronaria comienzan en la infancia, produciéndose ya alteraciones y cambios endoteliales que llevan a la conformación de placas de ateroma. Estos cambios evolucionan generalmente sin expresión clínica hasta la edad adulta. Estudios realizados mediante ecografía han detectado lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias del 17% de los individuos menores de 20

años estudiados, lo que ha puesto de manifiesto el comienzo de esta enfermedad a edades muy tempranas(127). Además, otros estudios longitudinales realizados muestran que los cambios ateroscleróticos preclínicos observados en adultos jóvenes no son completamente reversibles con la modificación de factores de riesgo en ese momento, sino que el control de estos factores de riesgo ha de realizarse antes, ya desde la niñez(146).

En niños hay estudios transversales publicados que han demostrado relaciones significativas para cIMT con obesidad, tensión arterial, MetS, tejido adiposo visceral y resistencia a la insulina(153–155). En el estudio realizado por Murni et al.(110) con 156 adolescentes obesos se observó una asociación entre hiperinsulinemia, niveles altos de colesterol total y colesterol LDL, con niveles más altos de cIMT. En este estudio los varones tenían una puntuación Z de IMC, una circunferencia de la cintura y un HDL-c más altos. En los análisis estratificados por sexo se observó que ninguno de estos factores de riesgo se asociaba con el cIMT en las niñas. Otros estudios realizados en población infantil obesa han relacionado también la obesidad con valores más altos de cIMT, aunque no han conseguido esta asociación con alteraciones lipídicas en suero(156). Diversos estudios consideran el ratio TG/HDL-c un predictor independiente en la progresión del cIMT(31,156), especialmente en pacientes de riesgo como pueden ser aquellos con diabetes mellitus. También se ha descrito su influencia en la elasticidad arterial en

adolescentes y adultos jóvenes, y se ha propuesto como marcador para identificar niños con alteraciones lipídicas aterogénicas y cambios estructurales vasculares(31). Nuestros datos no traducen que este ratio sea predictor de cIMT en los modelos planteados (univariante $p=0,458$; multivariante $p=0,661$). Sí observamos sin embargo que aquellos pacientes con AIP situados en los terciles superiores presentan un cIMT más elevado (0,57 vs. 0,51; $p=0,02$).

Si hablamos de población pediátrica con patología de base, el cIMT se encuentra elevado en pacientes con diabetes mellitus tipo I, obesidad, síndrome metabólico, daño renal crónico, hiperplasia adrenal congénita y en supervivientes de algunos tipos de cáncer(60).

Estudios recientes no han encontrado diferencias en cuanto al cIMT entre pacientes jóvenes supervivientes de LLA y controles sanos(9)(60).

Los estudios realizados por ecografía de las arterias carótidas, para evaluar el espesor de la íntima y la media como indicador del proceso aterosclerótico en los adultos, han demostrado que el aumento de espesor se asocia con incrementos del colesterol total y otros FRCV(122).

Hasta ahora la mayor evidencia de cambios en el espesor del cIMT se ha relacionado con la aplicación de radioterapia, más particularmente en varones jóvenes sometidos a dosis a nivel mediastínico, de cabeza y cuello(112). También se ha establecido relación con el ratio leptina/adiponectina y la presión arterial diastólica(113).

Refieren Giordano et al(9). en su estudio realizado en supervivientes de LLA junto con un grupo control, que las alteraciones cardiovasculares y metabólicas documentadas en estos pacientes durante el seguimiento pueden estar relacionadas con la radiación craneal y la QT, en particular las altas dosis de corticoides; aunque en sus resultados no encuentran diferencias significativas entre pacientes y controles con respecto al cIMT. En nuestro estudio tampoco encontramos diferencias significativas con respecto al cIMT y el uso de altas dosis de corticoides vs. dosis más bajas (0,54 vs 0,48; $p=0,2$). Dicho artículo también sugiere que la dislipidemia debe ser considerada un desencadenante en el inicio y progresión de la disfunción endotelial y de la lesión aterosclerótica más temprana, especialmente en niños con factores de riesgo, y en sus resultados muestra una correlación positiva estadísticamente significativa entre los niveles de LDL-c y el cIMT. Esto difiere con nuestros resultados, entre los que no hallamos correlación entre cIMT y colesterol (total, HDL y LDL).

6.5 HOMOCISTEINA

La relación entre hiperhomocisteinemia y cIMT es, según la evidencia actual, controvertida. Aunque hay evidencias de que incrementos en el cIMT se asocian a niveles elevados de homocisteína y bajos de ácido fólico, el efecto de la suplementación con ácido fólico y vitaminas B6 y

B12 sobre el progreso en el cIMT aún no está claro. Influiría además, como factor no modificable, el papel de numerosos polimorfismos genéticos (y sus complejas relaciones entre ellos) en el metabolismo de la homocisteína, y cómo éstos podrían relacionarse con espesores mointihombress carotídeos más gruesos(51).

Las cifras de homocisteína varían durante el tratamiento antileucémico, normalizándose tras el mismo. Sin embargo, actualmente apenas hay estudios a largo plazo de supervivientes de LA infantil que describan el estado de los niveles de homocisteína, y por tanto tampoco está descrito su papel como factor de riesgo cardiovascular en esta población. Nuestros resultados parecen confirmar esta normalización de valores a largo plazo, ya que reflejan niveles medios normales, y únicamente un sujeto presentó valores elevados. Resulta sorprendente que este único caso de valores elevados (31 $\mu\text{mol/L}$) es de sexo femenino, presenta un IMC de 21,84 kg/m^2 , y un 20% de masa grasa en bioimpedancia (IMG 12,93). Refería hábitos de vida saludables: 7 horas de actividad física a la semana, y dieta mediterránea de calidad óptima. En la fecha en que se realizó el estudio habían pasado 14 años desde el fin del tratamiento antileucémico.

En nuestra muestra, aquellos pacientes con niveles de homocisteína en el tercil superior ($>8,4$ mg/dL) no presentaron diferencias con respecto a aquellos con niveles más bajos para ninguna de las variables estudiadas,

por lo que no podemos afirmar un aumento del riesgo cardiovascular a partir de estas cifras de homocisteína en esta población.

En distintos estudios se ha observado que la concentración de homocisteína a partir de la cual el riesgo cardiovascular aumentaría de forma significativa oscila entre 9 y 10,3 $\mu\text{mol/l}$. Su relación con el riesgo cardiovascular es gradual, continua, y no existe un valor umbral a partir del cual se inicie o desaparezca el riesgo. Según los datos de un metaanálisis, por cada 4 $\mu\text{mol/l}$ de aumento en la concentración de homocisteína se produce un aumento del riesgo relativo de enfermedad coronaria de un 32%(44).

6.6 ADIPOQUINAS

LEPTINA

Esta adipoquina determina nuestro comportamiento alimentario, regula el gasto energético, la termogénesis, y tiene un papel importante en la homeostasis del metabolismo de glucosa y lípidos(23). En población adulta española los valores medios de leptina en el año 2010 en el p75 fueron 14,3 ng/ml en varones y 37 ng/ml en mujeres(35). Sus niveles (ajustado el IMC) son por tanto mayores en mujeres, y se elevan exponencialmente en estados de obesidad(37). Resultados acordes

encontramos en nuestro estudio, en el cual las mujeres presentan con respecto a los varones mayores valores de leptina; lo mismo ocurre en presencia de obesidad y sobrepeso con respecto a los individuos de normopeso.

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas con respecto a la presencia o ausencia de RI, o el haber recibido tratamiento con radioterapia, al contrario que lo descrito en los estudios de Karaman(102) o Jahnukainen(103). Tonorezos et al describen en su artículo de 2012(91) datos de RI en parte independientes del índice de masa corporal, sugiriendo en estos pacientes sin sobrepeso ni obesidad la implicación de otros mecanismos en la generación de esta resistencia insulínica. En su estudio, el índice HOMA tomaba valores más elevados en aquellos pacientes que habían sido expuesto a radioterapia craneal, tanto en mujeres como en hombres, aunque en estos últimos no se alcanzó la significación estadística. Los niveles de leptina, y el ratio leptina/adiponectina (L/A) fueron más elevados entre las mujeres, sin encontrarse diferencias entre ambos sexos en los niveles de adiponectina. Describen una correlación positiva entre el ratio L/A y la elevación del índice HOMA, y por tanto la RI; aunque en esta relación no encuentran diferencias en función de la historia de radioterapia craneal, sí las describen entre sexos. Concluyen que el sexo femenino y la historia de tratamiento con radioterapia craneal se asocian con niveles más altos de leptina, más bajos de adiponectina, y un aumento del componente graso corporal medido por IMC. Sugieren además que los cambios

134

antropométricos y metabólicos encontrados a largo plazo entre los supervivientes de LLA podrían relacionarse con una resistencia central a la leptina.

Nuestro modelo lineal predice un aumento de leptina a mayor IMC, y un descenso de valores de la misma según aumenta el gasto energético en reposo. En el modelo univariante se aprecia relación entre la masa grasa corporal y los niveles de esta adipoquina, relación que se pierde al ajustar el resto de variables; esto estaría también en consonancia con la bibliografía consultada(33).

ADIPONECTINA

Adipokina implicada en la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono, de forma independiente de su grado de adiposidad. Su deficiencia genética se asocia al desarrollo de RI, mientras que su administración en modelos experimentales aumenta la sensibilidad a la acción de la insulina. Los datos actuales no permiten establecer una relación inequívoca entre los niveles de adiponectina y el grado de sensibilidad a la insulina. De hecho algunos autores señalan que esta adipoquina podría ser únicamente un marcador, más que un componente activamente implicado en la modulación de la sensibilidad a la insulina(26). Con nuestros resultados no hemos logrado encontrar asociación significativa alguna en relación a la sensibilidad a la insulina,

sexo o composición corporal. A diferencia de la leptina, tampoco encontramos diferencias con respecto a la presencia de obesidad. Solo el IMC parece asociarse de forma significativa a la adiponectina, aunque dicha significación desaparece al ajustar por el resto de variables en el modelo multivariante.

Cifras inferiores a 7 ng/mL se relacionan con la presencia de síndrome metabólico(34). Recordamos que entre nuestros pacientes tres cumplían criterios para MetS, y solo uno de ellos presentaba adiponectinemia baja (6,26 mg/mL), situándose los otros dos en cifras medias de nuestro estudio.

Según la bibliografía consultada, tanto al momento del diagnóstico como a largo plazo en su supervivencia, los pacientes con leucemia presentan niveles de adiponectina bajos(9,91,95,105); aunque en este segundo momento se atribuye más a la presencia de RI y obesidad que a las secuelas de la propia enfermedad(92). Nuestros datos sí son consistentes en este sentido.

La aportación de nuestro estudio a la controvertida relación entre niveles de adiponectina a largo plazo y el tratamiento con radioterapia va a favor de su ausencia, ya que no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas con respecto a haber recibido tratamiento con radioterapia o corticoterapia.

RATIO LEPTINA/ADIPONECTINA

El incremento en este ratio se asocia fuertemente a un incremento de la RI. También se ha descrito su relación con disglucemias, dislipidemias (aumento de triglicéridos y descenso de HDL-c)(33), e hipertensión diastólica(39). Además, se correlaciona inversamente con la presencia de inflamación sistémica(157). Se considera un marcador de MetS más sensible que leptina y adiponectina por separado. Estudios en supervivientes de LA han resultado que un ratio L/A en el tercil superior es un fuerte predictor de MetS, con odds ratio de 9,4(92). Esto nos permite considerar al ratio L/A un marcador de riesgo fácil de analizar en esta población.

6.7 VITAMINA D3

El calcidiol, o 25-OH-Vitamina D3, es el único metabolito que se usa para determinar los niveles de suficiencia de esta vitamina. Es la principal forma circulante de la vitamina D3, y sus niveles demuestran las fracciones tanto ingeridas como sintetizadas por el propio organismo a partir de la exposición solar(158).

Todos los participantes de nuestro estudio viven en Asturias, donde la latitud es 43°N; se considera que en una latitud por encima de 35°N la

radiación UVB durante los meses de octubre a mayo no sería suficiente para la síntesis de vitamina D.

A día de hoy, sólo en los últimos 2 años se han publicado más de 10.000 artículos relacionados con esta vitamina, sus funciones e implicaciones en el desarrollo de diversas enfermedades. Centrándonos en los aspectos de mayor interés para nuestro estudio podemos resumir que la evidencia en adultos ha demostrado la asociación entre niveles bajos de calcidiol y aumento de la prevalencia de MetS y FRCV. Una asociación significativa entre la 25-OH-vitamina D3 y los factores de riesgo de ECV en niños y adolescentes sugeriría que la administración de suplementos de vitamina D tiene el potencial de mejorar los marcadores de riesgo de ECV y reducir el riesgo de ésta en la edad adulta. Sin embargo, en comparación con los adultos, las asociaciones entre la vitamina D y MetS, así como sus factores de riesgo de ECV individuales, no se han explorado completamente en niños. En población infantil y adolescente las concentraciones de calcidiol se correlacionan negativamente con el IMC, perímetro de cintura, PA sistólica, glucosa en ayunas, insulina y triglicéridos, y valores HOMA-IR; pero positivamente con niveles de HDL-c(69). Esto no hemos podido verificarlo entre nuestros pacientes, supervivientes de LA, lo que atribuimos al escaso tamaño muestral.

A nivel vascular un reciente metanálisis muestra una relación inversa entre calcidiol y cIMT, sugiriendo incluso que la suplementación con vitamina D podría reducir el cIMT(159). En una población particular como

son los adolescentes obesos, el estudio de Murni et al.(110) no ha observado asociación entre ambos. En estudios llevados a cabo entre supervivientes de leucemia infantil sí parece encontrarse una relación estadísticamente significativa entre niveles insuficientes de calcidiol y mayor cIMT, así como una reducción de este último al aumentar los niveles de 25-OH-Vitamina D3(160).

En los supervivientes de cáncer los niveles de calcidiol son especialmente importantes, ya que tienen mayor riesgo de sufrir procesos malignos, de presentar eventos cardiovasculares adversos, y menor densidad mineral ósea(111). En concreto entre los supervivientes de leucemia infantil se ha descrito una mayor prevalencia de niveles de calcidiol deficientes, así como una relación entre estos niveles deficientes con indicadores de disfunción endotelial y vascular(160). Nuestros resultados son concordantes en esta línea: muestran una altísima prevalencia de niveles bajos de 25-OH Vitamina D (más del 85% de la muestra), con una media de 22,11 ng/mL. Sin embargo, al igual que en el estudio de Muggeo(160), nosotros tampoco hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a su relación con las variables sexo, obesidad e índice HOMA. Tampoco encontramos correlación con los distintos parámetros de composición corporal. Con relación al cIMT nuestros resultados no hallan relación estadísticamente significativa con los niveles de calcidiol.

6.8 EVALUACION DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

El elemento principal que determina el riesgo es la edad del paciente, factor no modificable. Para realizar una estimación del riesgo vascular de un paciente concreto a partir de sus factores de riesgo individuales se han diseñado escalas de riesgo, que permiten una aproximación cuantitativa. Éstas estiman la probabilidad de desarrollar una complicación cardiovascular en un periodo acotado de años (habitualmente 10). Así, las principales guías de prevención cardiovascular del mundo incluyen una estimación multifactorial del riesgo vascular global. De este modo, la estimación del riesgo vascular permite clasificar a los pacientes en distintos niveles, subsidiarios de un abordaje más intenso de los factores de riesgo en los sujetos de riesgo elevado(161).

En muchas de las escalas de riesgo comúnmente empleadas el score atribuible a la edad puede ser responsable de más del 85% del riesgo vascular. En realidad los factores de riesgo actúan a lo largo del tiempo, por lo que la edad no es sino una expresión del tiempo que los factores de riesgo han estado actuando en el sujeto(161,162). Otra forma de plantearlo es que la aterosclerosis se produce por la exposición acumulada de un factor de riesgo a lo largo del tiempo. Las guías Europeas de prevención cardiovascular han propuesto el uso de tablas de riesgo relativo para tener una estimación de la exposición intensa de riesgo vascular de los sujetos jóvenes(163). Sin embargo, no proporcionan unas

recomendaciones concretas para el control de los factores de riesgo en pacientes jóvenes de riesgo absoluto aparentemente bajo, pero con un riesgo relativo elevado.

En esta línea, el estudio de Jacobs et al.(164) recientemente publicado, realiza una estimación de riesgo combinado calculado como la media no ponderada de las puntuaciones Z de riesgo, tomando como FRCV: IMC, tensión arterial sistólica, niveles de colesterol total y triglicéridos, y hábito tabáquico. Esta estimación de riesgo combinado la realizan a población de 3-19 años y la repiten en múltiples ocasiones a lo largo del tiempo, alcanzando un seguimiento medio de 35 años. Se observó que el aumento de 1 punto en la puntuación z de riesgo combinado en edad infantil multiplica por 3,54 el riesgo de presentar un evento cardiovascular fatal en edad adulta, mientras que el riesgo se multiplica por 2,88 por unidad de aumento en el cambio del riesgo Z combinado de edad infantil a edad adulta. Este tipo de cálculos podrían realizarse en cualquier consulta de seguimiento de supervivientes de leucemia, que presentan un claro aumento del riesgo cardiovascular como se ha ido demostrando a lo largo de este documento.

Existen pocos estudios en población pediátrica española que hagan referencia a estas cifras; uno de los más completos data de 1993, el Estudio Navarra (PECNA)(165), el cual aporta cifras de valores medios y percentilados de colesterol y sus fracciones, así como de triglicéridos.

FORTALEZAS Y LIMITACIONES

El estudio está realizado a partir de una muestra con un número limitado de pacientes y es además muy heterogénea en cuanto a edad, y desigual en sexo. Todo esto implica una gran dificultad a la hora de analizar los resultados obtenidos, con su subsecuente limitación para la obtención de conclusiones.

Como fortalezas cabe destacar la dificultad para la obtención de la muestra, ya que los supervivientes de leucemias diagnosticadas en edad infantil son una población muy concreta. Es además una población representativa de la comunidad, al ser el HUCA hospital de referencia. Sobremanera, la principal fortaleza de este estudio reside en la exhaustividad del análisis, que proporciona datos somatométricos, analíticos, ecográficos y de bioimpedancia, y los relaciona entre sí, los cuales no habían sido reunidos en un mismo documento para este tipo de población.

7. CONCLUSIONES

1. Los supervivientes de leucemia en edad pediátrica presentan numerosos FRCV a edades tempranas.
2. Estos pacientes presentan tasas mayores de obesidad, y en los pacientes con normopeso es frecuente que su composición corporal presente adiposidad excesiva.
3. La prevalencia de RI es elevada, y se produce a edades más tempranas que en población sana.
4. Los supervivientes de leucemia en edad pediátrica presentan mayores ratios de MetS, así como un claro aumento del riesgo cardiovascular.
5. Altos niveles de leptina se asocian con la presencia de MetS. En el caso de la adiponectina son sus niveles bajos los que se asocian a síndrome metabólico.
6. Ambas adipoquinas, y en especial su ratio, pueden utilizarse como predictor de MetS.
7. La elevación del ratio leptina/adiponectina se asocia fuertemente con el incremento de resistencia insulínica.

8. Los niveles de homocisteína se mantienen en límites normales a largo plazo en estos pacientes, y no se ha encontrado relación con ningún FRCV estudiado.

9. La práctica totalidad de los supervivientes de leucemia en Asturias presentan déficit de vitamina D, aunque no encontramos relación entre este déficit y una mayor presencia de FRCV, cIMT más gruesos o diferencias en la composición corporal en nuestra muestra.

10. No se ha encontrado repercusión vascular a nivel del cIMT carotídeo de estos pacientes.

11. El elevado riesgo cardiovascular de estos pacientes hace que puedan ser considerados una población especial sobre la que implementar medidas preventivas por parte de sus médicos de Atención Primaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. KEYS A. Atherosclerosis: a problem in newer public health. *J Mt Sinai Hosp N Y* [Internet]. 1953 Jul 1 [cited 2022 Mar 7];20(2):118–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13085148/>
2. DOYLE JT, HESLIN AS, HILLEBOE HE, FORMEL PF, KORNS RF. A prospective study of degenerative cardiovascular disease in Albany: report of three years' experience. I. Ischemic heart disease. *Am J Public Health Nations Health* [Internet]. 1957 Apr 1 [cited 2022 Mar 7];47(4 Pt 2):25–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13411328/>
3. CHAPMAN JM, GOERKE LS, DIXON W, LOVELAND DB, PHILLIPS E. Measuring the risk of coronary heart disease in adult population groups. The clinical status of a population group in Los Angeles under observation for two to three years. *Am J Public Health Nations Health* [Internet]. 1957 Apr 1 [cited 2022 Mar 7];47(4 Pt 2):33–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13411329/>
4. DAWBER TR, MOORE FE, MANN G V. Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health* [Internet]. 1957 Apr 1 [cited 2022 Mar 7];47(4 Pt 2):4–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13411327/>
5. KEYS A, TAYLOR HL, BLACKBURN H, BROZEK J, ANDERSON JT, SIMONSON E. CORONARY HEART DISEASE AMONG MINNESOTA BUSINESS AND PROFESSIONAL MEN FOLLOWED FIFTEEN YEARS. *Circulation* [Internet]. 1963 [cited 2022 Mar 7];28:381–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14059458/>
6. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the pooling project. The pooling project research group. *J Chronic Dis* [Internet]. 1978 [cited 2022 Mar 7];31(4):201–306. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/681498/>
7. O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Rev Española Cardiol*. 2008;61(3):299–310.
8. Martos-Moreno G, Argente J. Obesidades en la infancia. *Pediatr Integr*. 2020;24(4):220–30.
9. Giordano P, Muggeo P, Delvecchio M, Carbonara S, Romano A, Altomare M, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Int J Cardiol* [Internet]. 2017;228:621–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527316334714>
10. Jabłonowska-Lietz B, Wrzosek M, Włodarczyk M, Nowicka G. New indexes of body fat distribution, visceral adiposity index, body adiposity index, waist-to-height ratio, and metabolic disturbances in the obese. *Kardiol Pol* [Internet]. 2017 Nov 22 [cited 2022 Feb 18];75(11):1185–91. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28715064/>
11. Wang ZM, Pierson RN, Heymsfield SB. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1992 [cited 2022 Feb 16];56(1):19–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1609756/>
 12. González Jiménez E. Composición corporal: Estudio y utilidad clínica. *Endocrinol y Nutr*. 2013;60(2):69–75.
 13. Borga M, West J, Bell JD, Harvey NC, Romu T, Heymsfield SB, et al. Advanced body composition assessment: From body mass index to body composition profiling. *J Investig Med*. 2018;66(5):887–95.
 14. Moschonis G, Chrousos GP, Lionis C, Mougios V, Manios Y. Association of total body and visceral fat mass with iron deficiency in preadolescents: the Healthy Growth Study. *Br J Nutr* [Internet]. 2012 Aug 28 [cited 2022 Feb 16];108(4):710–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22088365/>
 15. Eriksson B, Löf M, Eriksson O, Hannestad U, Forsum E. Fat-free mass hydration in newborns: assessment and implications for body composition studies. *Acta Paediatr* [Internet]. 2011 May [cited 2022 Feb 16];100(5):680–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21226759/>
 16. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2008 Sep [cited 2022 Feb 17];11(5):566–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18685451/>
 17. Rodríguez Camacho PM. Valores de referencia de composición corporal para población española adulta, obtenidos mediante antropometría, impedancia eléctrica (BIA) tetrapolar e interactancia de infrarrojos. *Univ Complut Madrid* [Internet]. 2017;1–267. Available from: <http://eprints.ucm.es/43420/1/T38958.pdf>
 18. Chula de Castro JA, Lima TR de, Silva DAS. Body composition estimation in children and adolescents by bioelectrical impedance analysis: A systematic review. *J Bodyw Mov Ther*. 2018;22(1):134–46.
 19. Talma H, Chinapaw MJM, Bakker B, Hirasings RA, Terwee CB, Altenburg TM. Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition in children and adolescents: A systematic review and evidence appraisal of validity, responsiveness, reliability and measurement error. *Obes Rev*. 2013;14(11):895–905.
 20. Brantlov S, Jødal L, Lange A, Rittig S, Ward LC. Standardisation of bioelectrical impedance analysis for the estimation of body composition in healthy paediatric populations: a systematic review. *J Med Eng Technol*. 2017;41(6):460–79.
 21. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* [Internet]. 2004 [cited 2022 Feb 17];23(6):1430–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15556267/>
 22. de-Mateo-Silleras B, de-la-Cruz-Marcos S, Alonso-Izquierdo L, Alicia Camina-Martín M, Manuel Marugá n-de-Miguelsanz J, Paz Redondo-del-Río MI. Bioelectrical impedance vector analysis in obese and overweight children. 2019

- [cited 2022 Feb 17]; Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211148>
23. Gunczler P. Síndrome de resistencia a la insulina en niños y adolescentes. *Gac Médica Caracas* [internet] [Internet]. 2006 [cited 2021 Nov 26];114(2):99–103. Available from: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622006000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 24. Nogay NH. Assessment of the correlation between the atherogenic index of plasma and cardiometabolic risk factors in children and adolescents: Might it be superior to the TG/HDL-C ratio? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(9):947–55.
 25. Garmendia ML, Lera L, Sánchez H, Uauy R, Albala C. Valores normativos de resistencia a la insulina mediante HOMA-IR en adultos mayores de Santiago de Chile. *Rev Med Chil.* 2009;137(11):1409–16.
 26. Martos-Moreno GA, Kopchick JJ, Argente J. Adipoquinas en el niño sano y con obesidad. *An Pediatr.* 2013;78(3).
 27. Vallés MM, Comós JB. Obesidad y síndrome metabólico. 2019;285–94.
 28. Kavey R-EW, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, . *Circulation.* 2006;114(24):2710–38.
 29. SAPUNAR J, AGUILAR-FARÍAS N, NAVARRO J, ARANEDA G, CHANDÍA-POBLETE D, MANRÍQUEZ V, et al. Alta prevalencia de dislipidemias y riesgo aterogénico en una población infanto-juvenil. *Rev Med Chil.* 2018;146(10):1112–22.
 30. Vrablík M, Dobiášová M, Zlatohlávek L, Urbanová Z, Češka R. Biomarkers of cardiometabolic risk in obese/overweight children: Effect of lifestyle intervention. *Physiol Res.* 2014;63(6):743–52.
 31. Pacífico L, Bonci E, Andreoli G, Romaggioli S, Di Miscio R, Lombardo C V., et al. Association of serum triglyceride-to-HDL cholesterol ratio with carotid artery intima-media thickness, insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(7):737–43.
 32. Katsa ME, Ioannidis A, Sachlas A, Dimopoulos I, Chatzipanagiotou S, Gil APR. The roles of triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio and uric acid as predisposing factors for metabolic syndrome in healthy children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;24(3):172–9.
 33. Morel S, Léveillé P, Samoilenko M, Franco A, England J, Malaquin N, et al. Biomarkers of cardiometabolic complications in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–15. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78493-x>
 34. Chaila MZ, Fabio S, Quiroga E, Sánchez de Boeck N, Namur M, D’Urso M, et al. Prevalencia de Síndrome metabólico en niños y adolescentes según diferentes criterios diagnósticos y su correlación con niveles de leptina y adiponectina. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2012;49(3):103–14.
 35. Gijón-Conde T, Graciani A, Guallar-Castillón P, Aguilera MT, Rodríguez-Artalejo F,

- Banegas JR. Valores de referencia y puntos de corte de leptina para identificar anormalidad cardiometabólica en la población española. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(8):672–9.
36. Wasim M, Awan FR, Najam SS, Khan AR, Khan HN. Role of Leptin Deficiency, Inefficiency, and Leptin Receptors in Obesity. *Biochem Genet*. 2016;54(5):565–72.
37. Botella Carretero JI, Lledín Barbancho MD, Valero González M a., Varela DaCosta C. revisión de conjunto Leptina: implicaciones fisiológicas y clínicas. *An Med Interna* [Internet]. 2001;18(3):48–56. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992001000300012
38. Kohler JA, Moon RJ, Wright S, Willows E, Davies JH. Increased adiposity and altered adipocyte function in female survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated without cranial radiation. *Horm Res Paediatr*. 2011;75(6):433–40.
39. Frithioff-Bjørnsøe C, Lund MAV, Lausten-Thomsen U, Hedley PL, Pedersen O, Christiansen M, et al. Leptin, adiponectin, and their ratio as markers of insulin resistance and cardiometabolic risk in childhood obesity. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(2):194–202.
40. Liu J, Yang X, Yu S, Zheng R. The leptin resistance. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1090:145–63.
41. Lang K, Ratke J. Leptin and Adiponectin: New players in the field of tumor cell and leukocyte migration. *Cell Commun Signal*. 2009;7:1–10.
42. Elissondo N, Gómez Rosso L, Maidana P, Brites F. Adiponectin: an adipocytokine with multiple protective functions. *Acta Bioquím Clín Latinoam* [Internet]. 2008;42(1):17–33. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572008000100004%0Ahttp://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v42n1/v42n1a04.pdf
43. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K. Adiponectin and adiponectin receptors in obesity-linked insulin resistance. *Novartis Found Symp*. 2007;286(7):164–76.
44. Pintó Sala X. Homocisteína como factor de riesgo cardiovascular. *Med Integr*. 2000;36:179–85.
45. Padrón N M del, Colina B V, Quero G Z. La homocisteína como factor de riesgo en la enfermedad cardiovascular. *Arch venez Farm ter*. 2005;24(1):13–22.
46. S S Kang, P W K Wong, and and MRM. Hyperhomocyst(e)inemia as a Risk Factor for Occlusive Vascular Disease. *Annu Rev Nutr*. 1992;12(1):279–98.
47. Casanueva V, Cid X, Cancino M, Borzone L, Cid L. Homocisteína en niños y adolescentes. Relación con historia familiar de enfermedad cardiovascular TT - Serum homocysteine in children and adolescents. Relation with family history of cardiovascular disease. *Rev Med Chil* [Internet]. 2003;131(9):997–1002. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872003000900005&lng=pt&nrm=iso&tlng=es

48. Suárez García I, Gómez Cerezo J.F, Ríos Blanco J.J, Barbado Hernández F.J VRJJ. La homocisteína. ¿El factor de riesgo cardiovascular del próximo milenio? *An Med Interna*. 2001;18:211–7.
49. Oeffinger KC. Are survivors of acute lymphoblastic leukemia (ALL) at increased risk of cardiovascular disease? *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2008 Feb [cited 2022 Feb 4];50(2 Suppl):462–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18064658/>
50. Vizcaíno G, Vizcaíno J. Homocisteína: Bases genéticas y sus implicaciones cardiovasculares y cognitivas como factor de riesgo. *Investig Clin*. 2017;58(4):406–36.
51. Sun K, Song J, Liu K, Fang K, Wang L, Wang X, et al. Associations between homocysteine metabolism related SNPs and carotid intima-media thickness: a Chinese sib pair study. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43(3):401–10.
52. Wesenberg F, Magne Ueland P. Plasma Homocysteine in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: Changes during a Chemotherapeutic Regimen Including Methotrexate. *Cancer Res*. 1991;51(3):828–35.
53. Müller-Scholden L, Kirchhof J, Morbach C, Breunig M, Meijer R, Rücker V, et al. Segment-specific association of carotid-intima-media thickness with cardiovascular risk factors - Findings from the STAAB cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):1–7.
54. Drole Torkar A, Plesnik E, Groselj U, Battelino T, Kotnik P. Carotid Intima-Media Thickness in Healthy Children and Adolescents: Normative Data and Systematic Literature Review. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7(November).
55. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Devenci M, Duzova A, Krmar RT, et al. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: Reference values and role of body dimensions. *Hypertension*. 2013;62(3):550–6.
56. Liu RS, Dunn S, Grobler AC, Lange K, Becker D, Goldsmith G, et al. Carotid artery intima-media thickness, distensibility and elasticity: Population epidemiology and concordance in Australian children aged 11-12 years old and their parents. *BMJ Open*. 2019;9:23–33.
57. Denarié N, Gariépy J, Chironi G, Massonneau M, Laskri F, Salomon J, et al. Distribution of ultrasonographically-assessed dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes. *Atherosclerosis* [Internet]. 2000 Feb 1 [cited 2022 Feb 4];148(2):297–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10657565/>
58. Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, Boutouyrie P, Laurent S. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 Aug 7 [cited 2022 Feb 4];34(30). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23186808/>
59. Baroncini LAV, Sylvestre L de C, Pecoits Filho R. Assessment of intima-media thickness in healthy children aged 1 to 15 years. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4):327–32.
60. Ociepa T, Posio W, Sawicki M, Urański T. CIMT does not identify early vascular

changes in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Adv Clin Exp Med*. 2020;29(2):243–9.

61. Chiesa ST, Charakida M, Georgiopoulos G, Dangardt F, Wade KH, Rapala A, et al. Determinants of Intima-Media Thickness in the Young: The ALSPAC Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;
62. Atabek ME, Ekioglu BS, Akyürek N, Alp H. Association between vitamin D level and cardiovascular risk in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(7–8).
63. Juonala M, Järvisalo MJ, Mäki-Torkko N, Kähönen M, Viikari JSA, Raitakari OT. Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: The cardiovascular risk in young finns study. *Circulation* [Internet]. 2005 Sep 6 [cited 2022 Feb 4];112(10):1486–93. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circulationaha.104.502161>
64. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* [Internet]. 2007 Jan [cited 2022 Feb 4];115(4):459–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17242284/>
65. Widlansky ME, Gokce N, Keane JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2022 Feb 4];42(7):1149–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14522472/>
66. Kim JA, Montagnani M, Kwang KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* [Internet]. 2006 Apr [cited 2022 Feb 4];113(15):1888–904. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16618833/>
67. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* [Internet]. 2009 Oct [cited 2022 Feb 8];120(16):1640–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19805654/>
68. Lee HS, In S, Park T. The homocysteine and metabolic syndrome: A mendelian randomization study. *Nutrients* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Feb 8];13(7). Available from: [/pmc/articles/PMC8308555/](https://pmc/articles/PMC8308555/)
69. Pacifico L, Anania C, Osborn JF, Ferraro F, Bonci E, Olivero E, et al. Low 25(OH)D3 levels are associated with total adiposity, metabolic syndrome, and hypertension in Caucasian children and adolescents. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(4):603–11.
70. Skilton MR, Moulin P, Sérusclat A, Nony P, Bonnet F. A comparison of the NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI metabolic syndrome definitions with relation to early carotid atherosclerosis in subjects with hypercholesterolemia or at risk of CVD: evidence for sex-specific differences. *Atherosclerosis* [Internet]. 2007 Feb [cited 2022 Feb 9];190(2):416–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16616756/>

71. Ahluwalia N, Drouet L, Ruidavets JB, Perret B, Amar J, Boccalon H, et al. Metabolic syndrome is associated with markers of subclinical atherosclerosis in a French population-based sample. *Atherosclerosis* [Internet]. 2006 Jun [cited 2022 Feb 9];186(2):345–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16129441/>
72. Reinehr T, Wunsch R, de Sousa G, Toschke AM. Relationship between metabolic syndrome definitions for children and adolescents and intima-media thickness. *Atherosclerosis* [Internet]. 2008 Jul [cited 2022 Feb 9];199(1):193–200. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18031749/>
73. Reinehr T, Wunsch R, Pütter C, Scherag A. Relationship between carotid intima-media thickness and metabolic syndrome in adolescents. *J Pediatr* [Internet]. 2013 [cited 2022 Feb 9];163(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23485031/>
74. Velasco Puyó P, Murillo Sanjuan L. Leucemia aguda en Pediatría. *Pediatría Integr*. 2021;(1):296–307.
75. Cañete Nieto, A; Pardo Romaguera EMLAVSPCSBRMPBR. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2020. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Edición Pr. Universitat de València, editor. 2021. 1–75 p.
76. Lassaletta Atienza A. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr Integr*. 2016;20(6):380–9.
77. Ceppi F, Cazzaniga G, Colombini A, Biondi A C V. Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: prediction and prevention. *Expert Rev Hematol*. 8(1):57–70.
78. Tasian SK, Loh ML HS. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Integrating Genomics into Therapy. *Cancer*. 2015;121(20):3577–90.
79. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: An update. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):551–65.
80. Jung R, Jacobs U, Krumbholz M, Langer T, Keller T, De Lorenzo P, et al. Bimodal distribution of genomic MLL breakpoints in infant acute lymphoblastic leukemia treatment. *Leukemia* [Internet]. 2010 Apr 18 [cited 2017 Feb 3];24(4):903–7. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/leu.2010.14>
81. Matloub Y, Stork L, Asselin B, Hunger SP, Borowitz M, Jones T, et al. Outcome of Children with Standard-Risk T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia--Comparison among Different Treatment Strategies. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2016 Feb [cited 2017 Feb 3];63(2):255–61. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/pbc.25793>
82. Margolin JF, Steuber CP PD. DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. Principles and practice of pediatric oncology. 6th editio. Pizzo A, Poplack D E, editor. Philadelphia: Lippincott Lippincott-tt Williams & Wilkins Publishers; 2011. 518–65 p.
83. Vora A, Andreano A, Pui C-H, Hunger SP, Schrappe M, Moericke A, et al. Influence of Cranial Radiotherapy on Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Contemporary Therapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Mar 20 [cited 2017 Feb 3];34(9):919–26. Available from: <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2015.64.2850>

84. Ness KK, Armenian SH, Kadan-Lottick N, Gurney JG. Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: General overview and implications for long-term cardiac health. *Expert Rev Hematol*. 2011;4(2):185–97.
85. Carroll WL HS. Therapies on the Horizon for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Opin Pediatr* 2016. 2016;28(1):12–8.
86. 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.
87. Meacham LR, Chow EJ, Ness KK, Kamdar KY, Chen Y, Oeffinger KC, Sklar CA, Robison LL MA. 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.
88. Armstrong GT, Ross JD. Late cardiotoxicity in aging adult survivors of childhood cancer. *Prog Pediatr Cardiol* [Internet]. 2014;36(1–2):19–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ppedcard.2014.09.003>
89. Thomas R, Wong WSW, Saadon R, Vilboux T, Deeken J, Niederhuber J, et al. Gut microbial composition difference between pediatric ALL survivors and siblings. *Pediatr Hematol Oncol*. 2020;37(6):475–88.
90. de Haas EC, Oosting SF, Lefrandt JD, Wolffenbuttel BH, Sleijfer DT, Gietema JA. The metabolic syndrome in cancer survivors. *Lancet Oncol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2022 Feb 4];11(2):193–203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20152771/>
91. Tonorez ES, Vega GL, Sklar CA, Chou JF, Moskowitz CS, Mo Q, et al. Adipokines, body fatness, and insulin resistance among survivors of childhood leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(1):31–6.
92. Barbosa-Cortés L, López-Alarcón M, Mejía-Aranguré JM, Klünder-Klünder M, del Carmen Rodríguez-Zepeda M, Rivera-Márquez H, et al. Adipokines, insulin resistance, and adiposity as a predictors of metabolic syndrome in child survivors of lymphoma and acute lymphoblastic leukemia of a developing country. *BMC Cancer*. 2017;17(1):1–13.
93. Oudin C, Auquier P, Bertrand Y, Contet A, Kanold J, Sirvent N, et al. Metabolic syndrome in adults who received hematopoietic stem cell transplantation for acute childhood leukemia: an LEA study. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2015 Nov 20 [cited 2017 Mar 8];50(11):1438–44. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/bmt.2015.167>
94. de Haas EC, Oosting SF, Lefrandt JD, Wolffenbuttel BH, Sleijfer DT, Gietema JA. The metabolic syndrome in cancer survivors. *Lancet Oncol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2022 Feb 8];11(2):193–203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20152771/>
95. Aref S, Ibrahim L, Azmy E, Al Ashary R. Impact of serum adiponectin and leptin levels in acute leukemia. *Hematology*. 2013;18(4):198–203.
96. Kourti M, Tragiannidis A, Makedou A, Papageorgiou T, Rousso I, Athanassiadou F. Metabolic syndrome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia after the completion of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*

- [Internet]. 2005 Oct [cited 2022 Aug 4];27(9):499–501. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16189445/>
97. Gurney JG, 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* [Internet]. 2006 Sep 15 [cited 2022 Aug 4];107(6):1303–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16894525/>
 98. Follin C, Thilén U, Åhrén B, Erfurth EM. Improvement in cardiac systolic function and reduced prevalence of metabolic syndrome after two years of growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adult survivors of childhood-onset acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2006 May [cited 2022 Aug 4];91(5):1872–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16522695/>
 99. Trimis G, Moschovi M, Papassotiriou I, Chrousos G, Tzortzotou-Stathopoulou F. Early Indicators of Dysmetabolic Syndrome in Young Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood as a Target for Preventing Disease. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2007 May [cited 2017 Mar 9];29(5):309–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17483708>
 100. Miachon AAS, Spinola-Castro AM, Andreoni S, Lee ML de M, Calixto AR, Geloneze B, et al. Adipokines in young survivors of childhood acute lymphocytic leukemia revisited: Beyond fat mass. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;25(3):174–81.
 101. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Tosta-Hernandez PDC, De Martino Lee ML, Petrilli AS. Leptin assessment in acute lymphocytic leukemia survivors: Role of cranial radiotherapy? *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29(11):776–82.
 102. Karaman S, Ercan O, Yildiz I, Bolayirli M, Celkan T, Apak H, et al. Late effects of childhood ALL treatment on body mass index and serum leptin levels. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23(7):669–74.
 103. Jahnukainen K, Heikkinen R, Henriksson M, Andersson S, Ivaska KK, Puukko-Viertomies LR, et al. Increased body adiposity and serum leptin concentrations in very long-term adult male survivors of childhood acute lymphoblastic Leukemia. *Horm Res Paediatr*. 2015;84(2):108–15.
 104. Arguelles B, Barrios V, Buno M, Madero L, Argente J. Anthropometric parameters and their relationship to serum growth hormone-binding protein and leptin levels in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective study. *Eur J Endocrinol*. 2000;143(2):243–50.
 105. Ma JJ, Shang J, Wang H, Sui JR, Liu K, Du JX. Serum adiponectin levels are inversely correlated with leukemia: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(2):897–902.
 106. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J* [Internet]. 2015 Jan 10 [cited 2017 Mar 9];14:6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25577237>
 107. Rühls H, Becker A, Drescher A, Panetta JC, Pui C-H, Relling M V, et al. Population PK/PD model of homocysteine concentrations after high-dose methotrexate

- treatment in patients with acute lymphoblastic leukemia. PLoS One [Internet]. 2012 [cited 2017 Mar 9];7(9):e46015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23049924>
108. Refsum H, Helland S, Ueland PM. Fasting plasma homocysteine as a sensitive parameter of antifolate effect: a study of psoriasis patients receiving low-dose methotrexate treatment. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 1989 [cited 2022 Feb 7];46(5):510–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2582708/>
 109. Wesenberg F, Magne Ueland P. Plasma Homocysteine in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: Changes during a Chemotherapeutic Regimen Including Methotrexate. *Cancer Res*. 1991;51(3):828–35.
 110. Murni IK, Sulistyoningrum DC, Gasevic D, Susilowati R, Julia M. Sex differences in the association of Vitamin D and metabolic risk factors with carotid intima-media thickness in obese adolescents. PLoS One [Internet]. 2021;16(10 October):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0258617>
 111. Choudhary A, Chou J, Heller G, Sklar C. Prevalence of vitamin D insufficiency in survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2013 Jul [cited 2017 Mar 5];60(7):1237–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23192881>
 112. Krawczuk-Rybak M, Tomczuk-Ostapczuk M, Panasiuk A, Goscik E. Carotid intima-media thickness in young survivors of childhood cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2017;61(1):85–92.
 113. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, de Martino Lee ML, de Castro Monteiro CM, de Camargo Carvalho AC, Calixto AR, et al. Subcutaneous adipose tissue plays a beneficial effect on subclinical atherosclerosis in young survivors of acute lymphocytic leukemia. *Vasc Health Risk Manag* [Internet]. 2015;11:479–88. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84939802208&partnerID=tZ0tx3y1>
 114. Järvelä LS, Niinikoski H, Heinonen OJ, Lähteenmäki PM, Arola M, Kempainen J. Endothelial Function in Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Effects of a Home-Based Exercise Program Liisa. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;60(9):1546–51.
 115. WebPediatria.com/ANTROPOMETRÍA [Internet]. Available from: <http://www.webpediatria.com/endocrinoped/antropometria.php>
 116. Fernandez C et al. Estudio de crecimiento de Bilbao - Curvas y tablas de crecimiento (Estudio transversal) [Internet]. 2011. 1–38 p. Available from: https://www.fundacionorbegozo.com/wp-content/uploads/pdf/estudios_2011.pdf
 117. Sánchez González E, Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Ferrández Longás A, López De Lara D, López-Siguero JP. Estudios españoles de crecimiento: situación actual, utilidad y recomendaciones de uso. *An Pediatría*. 2011 Mar 1;74(3):193.e1-193.e16.
 118. Falkner B, Daniels SR. Summary of the fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Hypertension*. 2004;44(4):387–8.

119. Serra-Majem L, Ribas L, Ngo J, Ortega RM, García A, Pérez-Rodrigo C, et al. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutr* [Internet]. 2004 Oct [cited 2022 Jul 27];7(7):931–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15482620/>
120. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. Vol. 140, *Pediatrics*. 2017.
121. Alvero-Cruz JR, Carnero EÁ, Fernández-García JC, Expósito JB, De Albornoz Gil MC, Sardinha LB. Validez de los índices de masa corporal y de masa grasa como indicadores de sobrepeso en adolescentes españoles: estudio Esccola. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(1):8–14.
122. Javier F, Díez A, Albillós JAR, Nieves G, Valero L. Dislipemias en edad pediátrica. 2019;(1):125–40.
123. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, et al. Hyperhomocysteinemia Increases Risk of Death, Especially in Type 2 Diabetes. *Circulation*. 2000;101(13):1506–11.
124. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Consumo. Estudio ALADINO 2019: Estudio sobre Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2019. Agencia Española Segur Aliment y Nutr Minist Consum. 2020;110(9):1689–99.
125. Sánchez-Cruz JJ, Jiménez-Moleón JJ, Fernández-Quesada F, Sánchez MJ. Prevalencia de obesidad infantil y juvenil en España en 2012. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2022 Aug 18];66(5):371–6. Available from: <http://www.revvespcardiol.org/es-prevalencia-obesidad-infantil-juvenil-espana-articulo-S0300893212006409>
126. Martín S, López García-Aranda V, Almendro M. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia: estudio Carmona. *Clínica e Investig en Arterioscler* [Internet]. 2005 May 1 [cited 2022 Aug 18];17(3):112–21. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-articulo-prevalencia-factores-riesgo-cardiovascular-infancia-13075245>
127. Factores de riesgo cardiovascular en la edad infantil. Resultados globales del estudio Cuatro Provincias [Internet]. [cited 2022 Aug 18]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-archivos-cardiologia-mexico-293-pdf-13106185>
128. Ministerio de Sanidad. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2019 Aspectos destacados Informes; Estudios e Investigación 2020. 2021; Available from: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2019/Informe_SNS_2019.pdf
129. Zhang FF, Kelly MJ, Saltzman E, Must A, Roberts SB, Parsons SK. Obesity in pediatric ALL survivors: a meta-analysis. *Pediatrics* [Internet]. 2014;133(3):e704–

15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24534408>
130. Peltz G, Aguirre MT, Sanderson M, Fadden MK. The role of fat mass index in determining obesity. *Am J Hum Biol.* 2010;22(5):639–47.
131. Marrodán Serrano MD, Mesa Santurino MS, Alba Díaz JA, Ambrosio Soblechero B, Barrio Caballero PA, Drak Hernández L, et al. Diagnóstico de la obesidad: Actualización de criterios y su validez clínica y poblacional. *An Pediatr.* 2006;65(1):5–14.
132. Oliveira PM de, Silva FA da, Souza Oliveira RM, Mendes LL, Netto MP, Cândido APC. [Association between fat mass index and fat-free mass index values and cardiovascular risk in adolescents]. *Rev Paul Pediatr [Internet].* 2016 Mar [cited 2022 Feb 18];34(1):30–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26542380/>
133. Velázquez Serrano E, Omaña Covarrubias A, Cortés Alva D, Moya Escalera A. Correlation between anthropometric and biochemical parameters with body composition in children with leukemia. *Nutr Clin y Diet Hosp.* 2020;39(4):122–8.
134. Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Ros Arnal I, Muñoz Mellado A, Jiménez Montañés L SVP. Evaluación de la composición corporal mediante antropometría y bioimpedanciometría en supervivientes de leucemia aguda infantil. *Nutr Hosp.* 2020;37(1):56–64.
135. Mellitus D. Definition , Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Part 1 : Diagnosis and Classification of. *World Health.* 1999;15(7).
136. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation [Internet]. Vol. 16, *Diabetic Medicine. Diabet Med;* 1999 [cited 2021 May 9]. p. 442–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10342346/>
137. Cleeman JI. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *J Am Med Assoc [Internet].* 2001 May 16 [cited 2021 May 9];285(19):2486–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11368702/>
138. Zimmet P, Alberti KGMM, Serrano Ríos M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Rev Española Cardiol.* 2005;58(12):1371–6.
139. Faienza MF, Delvecchio M, Giordano P, Cavallo L, Grano M, Brunetti G, et al. Metabolic syndrome in childhood leukemia survivors: a meta-analysis. *Endocrine [Internet].* 2015 Jun 26 [cited 2017 Mar 8];49(2):353–60. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12020-014-0395-7>
140. 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 Lifetime Cohort. *Br J Haematol [Internet].* 2014 May [cited 2017 Mar 9];165(3):364–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24467690>
141. Lizazaburu Robles JC. Síndrome metabólico : concepto y aplicación práctica *Metabolic syndrome : concept and practical application* Juan Carlos Lizazaburu Robles. *Artic Revis.* 2013;

142. 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.
143. 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* [Internet]. 2012 Sep 21 [cited 2017 Mar 9];29(6):551–61. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08880018.2012.708892>
144. Mohapatra S, Bansal D, Bhalla AK, Verma Attri S, Sachdeva N, Trehan A, et al. Is there an increased risk of metabolic syndrome among childhood acute lymphoblastic leukemia survivors? A developing country experience. *Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2016 Mar 17 [cited 2017 Mar 9];33(2):136–49. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08880018.2016.1152335>
145. Oudin C, Simeoni M-C, 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* [Internet]. 2011 Apr 28 [cited 2017 Mar 9];117(17):4442–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21278355>
146. Koskinen JS, Kytö V, Juonala M, Viikari JSA, Nevalainen J, Kähönen M, et al. Childhood risk factors and carotid atherosclerotic plaque in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis* [Internet]. 2020;293(August 2019):18–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.029>
147. Li S, Chen W, Srinivasan S, Bond M, Jama RT-, 2003 undefined. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *jamanetwork.com* [Internet]. [cited 2022 Oct 19]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/197576>
148. Enrica E, Sanidad D, Social P, Española A, Gutiérrez-fisac JL, Muñoz LL, Artalejo R, Pérez - Regadera F-. G, Castellón A-. G, Muñoz P-. L, Zuluaga - Zuluaga LM, Clemencia - López - García M, et al. ENRICA: Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España. *Revista española de cardiología*. 2011;64(10):876–82. :1–14.
149. Cortés-Castell E, Veciana-Galindo, Carmen, Torró-Montell L, Palazón-Bru A, Sirvent-Segura E, et al. Evolución del riesgo cardiometabólico en pacientes supervivientes de leucemia aguda infantil. *Nutr Hosp*. 2016;33(1):118–22.
150. Di Bonito P, Moio N, Scilla C, Cavuto L, Sibilio G, Sanguigno E, et al. Usefulness of the high triglyceride-to-HDL cholesterol ratio to identify cardiometabolic risk factors and preclinical signs of organ damage in outpatient children. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Jan [cited 2022 Nov 7];35(1):158–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22040842/>
151. MacMahon S, Duffy S, Rodgers A, Tominaga S, Chambless L, De Backer G, et al.

- Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2007 Dec 1 [cited 2022 Oct 27];370(9602):1829–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18061058/>
152. Yusuf PS, Hawken S, Őunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanan F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2004 Sep 11 [cited 2022 Oct 27];364(9438):937–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15364185/>
 153. Urbina EM, Kimball TR, McCoy CE, Khoury PR, Daniels SR, Dolan LM. Youth with obesity and obesity-related type 2 diabetes mellitus demonstrate abnormalities in carotid structure and function. *Circulation* [Internet]. 2009 Jun 9 [cited 2022 Feb 9];119(22):2913–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19470890/>
 154. Gidding SS, Daniels SR. Obesity, Vascular Changes, and the Development of Atherosclerosis [Internet]. Vol. 168, *Journal of Pediatrics*. J Pediatr; 2016 [cited 2022 Feb 9]. p. 5–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26490129/>
 155. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, De Michele M, Iannuzzo G, Chiariello G, et al. Carotid artery wall hypertrophy in children with metabolic syndrome. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2008 Feb [cited 2022 Feb 9];22(2):83–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17928879/>
 156. Őnal ZE, Soydan L, Őztürk HE, Sař Ç, Gürbüz T, Nuhođlu Ç, et al. Carotid intima media thickness in obese children: Is there an association with hyperlipidemia? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(2):157–62.
 157. Fröhbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. *Adipocyte*. 2018;7(1):57–62.
 158. Michael F. Holick, Ph.D. MD. VITAMIN D STATUS: MEASUREMENT, INTERPRETATION AND CLINICAL APPLICATION. *Ann Epidemiol*. 2009;19(2):73–8.
 159. Säidifard N, Tangestani H, Djafarian K, Shab-Bidar S. Serum Vitamin D Level and Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies and Randomized Control Trials. *Horm Metab Res* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Sep 27];52(5):305–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32403145/>
 160. Muggeo P, Muggeo VMR, Giordano P, Delvecchio M, Altomare M, Novielli C, et al. Cardiovascular dysfunction and vitamin D status in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *World J Pediatr*. 2019;15(5):465–70.
 161. Guijarro Herraiz C. Dislipemia en población menor de 35 años. ¿Cuándo se inicia y cuándo tratar farmacológicamente? *Rev Estud Juv* [Internet]. 2016;112:27–40. Available from: http://www.injuve.es/sites/default/files/2016/44/publicaciones/Revista112_2.pdf

162. Sniderman AD, Furberg CD. Age as a modifiable risk factor for cardiovascular disease. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2008 Mar 9 [cited 2022 Oct 27];371(9623):1547–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18321568/>
163. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren WMM, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2012 [cited 2022 Oct 27];19(4):585–667. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22763626/>
164. Jacobs DR, Woo JG, Sinaiko AR, Daniels SR, Ikonen J, Juonala M, et al. Childhood Cardiovascular Risk Factors and Adult Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2022;386(20):1877–88.
165. Elcarte López R, Villa-Elizaga I, Sada Goñi J, Gasco Eguiluz M, Oyarzabal Irigoyen M, Sola Mateos A, et al. Estudio de Navarra (PECNA). Hiperlipidemias. Valores medios y percentilados de lípidos y lipoproteínas en una población infantojuvenil. *Correlación con parámetros antropométricos*. 1993;38(4):307–15.

PUBLICACIONES

1. López Martínez Aránzazu, Suárez González Marta, Menéndez Llamas Begoña, Palomo Moraleda Pilar, González Muñiz Soledad, Díaz Martín Juan José. Riesgo cardiovascular y resistencia insulínica en supervivientes de leucemia infantil. Nutr. Hosp ; 39(5): 988-996.
2. Libro de trabajos XXVII CONGRESO SEGHNP 2020. “Análisis comparativo del riesgo cardiovascular entre hermanos supervivientes a leucemia infantil”. ISBN 9788417844820
3. Universidad, investigación y conocimiento: la transversalidad como referente del desarrollo profesional y social “Factores de riesgo cardiovascular en supervivientes de leucemia en edad infantil”. ISBN 9788417445348

PRESENTACIONES EN CONGRESOS

1. VIII Jornadas Doctorales Internacionales Transversales de la Universidad de Oviedo (Julio, 2019).
2. XX Congreso SEGHNP 2020. (Septiembre, 2020)

ANEXO I: Aprobación del CEIMPA

ANEXO II: Test de calidad de la dieta mediterránea en la infancia y la adolescencia (KIDMED)

ANEXO III: Modelo del consentimiento informado del estudio.

ANEXO IV: Publicación Nutrición Hospitalaria. “Riesgo cardiovascular y resistencia insulínica en supervivientes de leucemia infantil”

ANEXO V: Publicación SEGHN. “Análisis comparativo del riesgo cardiovascular entre hermanos supervivientes a leucemia infantil”.

ANEXO I



Comité de Ética de la Investigación
del Principado de Asturias
Ave. De Roma s/n
33011 Oviedo
Tfno: 985107927/985108028
e-mail: celicr_asturias@hca.es

Oviedo, 12 de Marzo de 2018

El Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Investigación nº 79/18, titulado "FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN ADULTOS SUPERVIVIENTES DE LEUCEMIA EN EDAD INFANTIL". Investigador Principal, Dr. Corsino Rey del S^e de Cuidados Intensivos Pediátricos del HUCA.

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

Los Consentimientos informados deberán firmarse por duplicado (para dejar constancia de ello) y una copia deberá ser archivada con la documentación del estudio.

Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.

Fdo: Mauricio Telenti Asensio
Secretario del Comité de Ética de la Investigación
del Principado de Asturias



ANEXO II

HOJA DE INFORMACIÓN PARA SOLICITAR LA PARTICIPACIÓN EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Título del protocolo: "Factores de riesgo cardiovascular en adultos supervivientes de leucemia en edad infantil "

Investigador principal: Dra. Juan José Díaz Martín

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Universitario Central de Asturias.

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

La leucemia linfóide aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en edad infantil y su supervivencia se ha incrementado en los últimos años, pasando a presentar con los tratamientos actuales (quimioterapia, corticoterapia, radioterapia y trasplante de progenitores hematopoyéticos) una supervivencia libre de enfermedad que se aproxima al 90%. Es bien conocido el efecto nocivo de las antraciclinas sobre la función cardíaca, pero no lo es tanto el aumento del riesgo cardiovascular que éstas y el resto de terapias producen en estos pacientes.

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

Conocer los factores de riesgo cardiovasculares, tanto bioquímicos como funcionales y estructurales, que se producen en los supervivientes de leucemia infantil.

3. BENEFICIOS Y RIESGOS DEL ESTUDIO

La participación en este estudio implica la extracción de una muestra de sangre, lo que supone una discreta molestia derivada del dolor del pinchazo. No son esperables otros inconvenientes derivados del mismo.

La realización de las exploraciones complementaria adicionales: somatometría, determinación de tensión arterial y medición del grosor carotídeo, no suponen ningún riesgo ni molestia para usted.

Los beneficios para usted pueden derivar de la posibilidad de cambiar hábitos alimenticios y de estilo de vida para mejorar su riesgo cardiovascular. Además, los conocimientos derivados de los resultados del estudio pueden ser útiles en el futuro para el diagnóstico y el seguimiento de otros niños con leucemia.

4. ACLARACIONES

- 1 Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.*
- 2 No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.*
- 3 Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.*
- 1 No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.*
- 2 No recibirá pago por su participación.*
- 3 Los investigadores no perciben ninguna compensación económica directa o indirecta por su participación en el estudio*
- 4 En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al*

ANEXO II

investigador responsable.

5 La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores. En todo momento se garantizará la preservación de su identidad personal y la confidencialidad, de acuerdo a la Ley Orgánica de Protección Civil de Derecho al Honor, a la Intimidad Personal y a la Propia Imagen, del 14/11/2002.

5. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante o del padre o tutor Fecha

Testigo 1 Fecha

Testigo 2 Fecha

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador Fecha

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Con fecha revoco el consentimiento prestado para la participación en el proyecto de investigación titulado "Factores de riesgo cardiovascular en adultos supervivientes de leucemia en edad infantil "

Firma del paciente

Firma del médico

Nombre del representante legal en caso de incapacidad del paciente, con indicación del carácter con el que interviene (padre, madre, tutor, etc).

Nombre del representante legal

Firma D.N.I

ANEXO III

TEST DE CALIDAD DE LA DIETA MEDITERRÁNEA EN LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA

Nombre del paciente. Fecha.

Marcar si la respuesta es afirmativa, dejar en blanco si es negativa

- Toma una fruta o zumo de fruta todos los días +1
- Toma una segunda fruta todos los días +1
- Toma verduras frescas (ensaladas) o cocinadas regularmente una vez al día +1
- Toma verduras frescas o cocinadas más de una vez al día +1
- Toma pescado fresco con regularidad (por lo menos 2 o 3 v/semana) +1
 - En caso afirmativo, toma pescado azul con regularidad (1-2 veces/semana)* si no
- Acude una vez o más a la semana a un centro *fastfood*
(p. ej., hamburguesería) -1
- Le gustan las legumbres +1
- Toma pasta o arroz casi a diario (5 días o más a la semana) +1
- Desayuna un cereal o derivado (pan, tostadas, etc.) +1
- Toma frutos secos con regularidad (por lo menos 2 o 3 veces a la semana) +1
- Utiliza aceite de oliva en casa +1
- No desayuna -1
- Desayuna un lácteo (leche o yogur, etc.) +1
- Desayuna bollería industrial -1
- Toma 2 yogures y/o 40 g de queso cada día +1
- Toma varias veces al día dulces y golosinas -1

* Tipo de pescado. Modificación HSJD.



Trabajo Original

Pediatría

Riesgo cardiovascular y resistencia insulínica en supervivientes de leucemia infantil *Cardiovascular risk and insulin resistance in childhood leukemia survivors*

Aránzazu López Martínez¹, Marta Suárez González², Begoña Menéndez Llamas², Pilar Palomo Moraleda³, Soledad González Muñiz², Juan José Díaz Martín²

¹Centro de Salud La Felguera. Langreo, Asturias. ²Área de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo. ³Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo

Resumen

Material y métodos: estudio retrospectivo de supervivientes de leucemia aguda en edad infantil. Se seleccionaron aquellos supervivientes con diagnóstico de leucemia antes de los 16 años de edad, en un hospital de tercer nivel y durante el periodo 1998-2018, que hubieran finalizado su tratamiento como mínimo dos años antes. Se analizaron: niveles de adipocinas y metabolismo hidrocabonado en sangre, composición corporal mediante bioimpedancia y evaluación ecográfica carotídea. Se tomaron además datos somatométricos.

Resultados: de 82 niños con diagnóstico de leucemia aguda, con edades comprendidas entre 6 y 16 años, incluidos en el registro, solamente 22 cumplieron los criterios para ser incluidos en el estudio. Entre los resultados destaca que el 52 % de la muestra cumplían los criterios de sobrepeso-obesidad y el 36 % presentaban índices de resistencia insulínica (RI) elevados. Los niveles de leptina fueron más elevados en las mujeres (15,45 vs. 3,25; $p = 0,044$) y en los individuos con obesidad o sobrepeso, así como la ratio leptina/adiponectina, que se eleva en presencia de RI (2,52 vs. 0,45; $p = 0,037$). Se observó un incremento del grosor mediointimal carotídeo en relación con el IMC (0,008; IC: -0,002 a 0,013; $p = 0,007$) sin asociarse a un aumento de masa grasa en estos pacientes (0,204; IC: -0,043 a 0,451; $p = 0,101$).

Conclusiones: los pacientes supervivientes de leucemia en la edad infantil tienen un riesgo cardiovascular elevado, caracterizado por un aumento de la RI no asociado a aumento de la masa grasa. Este riesgo podría justificar la implementación de medidas preventivas en estos pacientes, cada vez más longevos.

Palabras clave:

Riesgo cardiovascular.
Leptina. Adiponectina.
CIMT. Resistencia insulínica.
Leucemia.

Recibido: 02/01/2022 • Aceptado: 11/07/2022

Conflictos de intereses: los autores no declaran conflictos de intereses en la realización de este artículo.

Aspectos éticos: este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias (CEINPA). Todo participante ha sido informado con detalle del objeto y las particularidades del estudio, según la medida de su comprensión, y se ha obtenido su consentimiento informado o el de sus padres o tutores legales en caso de pacientes pediátricos.

Financiación: este estudio ha sido financiado parcialmente mediante una beca de la Fundación Ernesto Sánchez Villares correspondiente a la XXI convocatoria de "Ayudas a la Investigación Clínica y Epidemiológica en Pediatría" del año 2018.

Agradecimientos: a la Unidad de Consultoría Estadística de los Servicios Científico-Técnicos de la Universidad de Oviedo, por el apoyo recibido en todo momento para la elaboración de estos datos.

López Martínez A, Suárez González M, Menéndez Llamas B, Palomo Moraleda P, González Muñiz S, Díaz Martín JJ. Riesgo cardiovascular y resistencia insulínica en supervivientes de leucemia infantil. Nutr Hosp 2022;39(5):988-996

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04023>

©Copyright 2022 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondencia:

Aránzazu López Martínez, Centro de Salud La Felguera. C/ Manuel Suárez, s/n. 33930 Langreo, Asturias
e-mail: lopezmartinezaranzazu@gmail.com

Abstract

Material and methods: a retrospective study of childhood acute leukemia survivors. Survivors with a diagnosis of leukemia before 16 years of age in a tertiary hospital, during the period of 1998-2018, were selected, who had completed their treatment at least two years earlier. We examined: blood adipokine levels and carbohydrate metabolism, body composition by bioimpedance, and carotid status by ultrasound. Somatometric measures were also taken.

Results: the registry showed 82 children diagnosed with acute leukemia, aged between 6 and 16 years. Only 22 met the criteria to be included in the study. Results revealed that 32 % of the sample met the criteria for overweight-obesity, and 36 % had high insulin resistance indexes (IR). Leptin levels were higher in women (15.45 vs. 3.25; $p = 0.044$) and in obese and overweight subjects, as was the leptin/adiponectin ratio, which rises in the presence of IR (2.52 vs. 0.45; $p = 0.037$). We observed an increase in carotid intima-media thickness in relation to BMI (0.008; CI: -0.002 to 0.013; $p = 0.007$) without any association with an increase in fat mass in these patients (0.204; CI: -0.043 to 0.451; $p = 0.101$).

Conclusions: childhood leukemia survivors have a high cardiovascular risk, characterized by an increase in IR, not associated with an increase in fat mass. This risk could justify the implementation of preventive actions in these long-lived patients

Keywords:

Cardiovascular risk, Leptin, Adiponectin, cIMT, Insulin resistance, Leukemia.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfóide aguda (LLA) constituye el 25 % de los tumores y el 75-80 % de las leucemias en la edad pediátrica, con un pico de incidencia máximo entre los 1 y 4 años de edad (1). La evidencia actual describe un ligero predominio en los varones, sobre todo en la edad puberal, y en cuanto a la raza, la incidencia de la LLA es mayor en los individuos de raza blanca. Existen diferencias geográficas: en los países industrializados, la LLA de estirpe B es con diferencia la más frecuente de las hemopatías malignas, lo que se ha relacionado con la mayor exposición en estos países a determinados agentes medioambientales leucemógenos (principalmente, radiaciones ionizantes [1]). Gracias a la mejora de los tratamientos de la leucemia, la supervivencia de estos pacientes se ha incrementado notablemente en las últimas décadas, pasando de una supervivencia de menos del 10 % en los años sesenta a una supervivencia libre de enfermedad a 3 años que con los tratamientos actuales se aproxima, e incluso supera, el 90 % en los países más desarrollados (2).

El sobrepeso y la obesidad son condiciones frecuentes en los supervivientes de cáncer infantil, lo que está relacionado tanto con los tratamientos del cáncer como con la adquisición de factores de riesgo cardiovascular a lo largo de los años de supervivencia, al igual que los adquiere la población general (3,4). En los supervivientes de LLA infantil se asocian diferentes factores a dicho riesgo cardiovascular. Factores bioquímicos, como leptina, adiponectina y la existencia de resistencia periférica a la insulina (RI), se han analizado en estos pacientes, aunque sin encontrar asociaciones definitivas (5-8). Asimismo, la existencia de un aumento del grosor miointimal carotídeo (cIMT), que se considera un importante marcador estructural de riesgo cardiovascular, también se ha estudiado en esta población, sin encontrarse una relación significativa (9,10). Por otro lado, el desarrollo de un mayor número de eventos cardiovasculares es la consecuencia a largo plazo más frecuente en los supervivientes de LLA. A los 35 años, esta población tiene 10,9 veces más riesgo de presentar un evento cardiovascular que aquellos que no han padecido cáncer en la infancia (11). El objetivo de nuestro estudio es conocer los factores de riesgo cardiovascular, tanto bioquímicos como funcionales y estructurales, presentes en los supervivientes de la leucemia infantil, así como establecer las posibles relaciones entre estos y el tratamiento recibido.

MATERIAL Y MÉTODOS

La muestra se obtuvo a partir del registro de pacientes con enfermedades hematológicas del Servicio de Hematología del Hospital Universitario Central de Asturias. Se seleccionaron aquellos con diagnóstico de leucemia aguda entre los 6 y los 16 años de edad, desde 1998 a 2018, que habían superado la enfermedad y finalizado el tratamiento al menos en los dos años anteriores. Como criterios de exclusión se establecieron: 1) negación del consentimiento informado; 2) presentación de eventos cardiovasculares (fallo cardíaco, necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea o trasplante, etc.) durante el tratamiento de la enfermedad; 3) presencia de cualquier enfermedad previa al diagnóstico de leucemia aguda que afectase a los sistemas cardiovascular, renal y hepático.

A cada paciente se le realizó una evaluación somatométrica, una extracción analítica, una medición del cIMT mediante ecografía y estudio de composición corporal mediante bioimpedancia eléctrica. Se revisó en su historial el tipo de tratamiento recibido, incidiendo en la recepción de radioterapia y corticoterapia.

EVALUACIÓN SOMATOMÉTRICA

Se midieron el peso y la talla, con el paciente descalzo y vistiendo ropa ligera, mediante una báscula marca TANITA con precisión de 0,1 kg, y un estadiómetro de pared marca SECA, modelo 264, con precisión de 0,1 cm. Se calcularon los valores de la puntuación z para cada caso individual según los estándares de referencia nacionales. A partir de las mediciones obtenidas se calculó el índice de masa corporal (IMC), el cual se estandarizó también según las referencias poblacionales de España en 2010. Nos servimos de estos datos para la definición de sobrepeso y obesidad, según se muestra en la tabla I. Se midieron los perímetros de cintura y cadera con el paciente de pie, con los pies juntos y los miembros superiores al costado del tronco, con el abdomen desnudo y relajado, en bipedestación y durante la espiración, con una cinta métrica flexible a nivel de la porción media existente entre la última costilla y la cresta ilíaca, así como a nivel de los trocánteres mayores de la cabeza del fémur, respectivamente. A partir de estas mediciones se calcularon los índices cintura/altura (ICA) y cintura/cadera (ICC), los cuales

Tabla I. Criterios para la definición de sobrepeso y obesidad según las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica para la Prevención y Tratamiento de la Obesidad Infanto-juvenil (actualmente en revisión) para los menores de 16 años, y según los criterios de la OMS para mayores de 16 años

	Menores 16 años	Mayores 16 años
Sobrepeso	IMC $P_c > 90-96$	IMC $\geq 25-30$
Obesidad	IMC $> P_c 97$	IMC > 30

son indicativos de riesgo cardiovascular en caso de valores superiores a 0,5 para ICA, y valores superiores o iguales a 0,9 en hombres, y 0,85 en mujeres para ICC.

NIVELES SANGUÍNEOS DE LEPTINA Y ADIPONECTINA

Se realizó una extracción sanguínea por vía periférica tras 12 horas de ayuno, y un análisis por técnicas de ELISA a partir de las muestras de suero. A posteriori se calculó el cociente leptina/adiponectina.

RESISTENCIA INSULÍNICA

Definida en nuestra población por un índice *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) > 3 , calculado a partir de la fórmula: $RI = (\text{glucemia basal en ayunas} \times \text{insulina}) / 405$, donde la glucemia se expresó en mg/dL y la insulina en mU/L.

EVALUACIÓN ECOGRÁFICA

Realizada con un ecógrafo Philips modelo EPIQ 7 con sondas lineales para la evaluación del cIMT. Con el paciente en decúbito supino y la cabeza en ligera extensión, se tomaron tres mediciones de ambas carótidas comunes, a 1 cm de la bifurcación carotídea, reflejándose como valor del estudio la media de los valores obtenidos.

ESTUDIO DE COMPOSICIÓN CORPORAL

Se realizó mediante análisis de bioimpedancia eléctrica (BIA) con un monitor modelo AKERN 101 (Akern, Monachiello, Pisa). El estudio se efectuó en una camilla con el participante en decúbito supino y las piernas separadas 45°. Se colocaron 4 electrodos (Biatrodes, Akern) en las extremidades, dos en la mano derecha y otros dos en el pie derecho, con una separación entre ambos de 4-5 centímetros. Estos adhesivos, conectados por cables al aparato, proporcionan los datos de resistencia (R_z) y reactan-

cia (X_c). Estos, junto con peso, talla, edad, género, etnia y actividad física del paciente, se introdujeron en el programa informático del dispositivo (Bodygram plus), registrándose los valores de masa grasa y masa magra obtenidos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

A partir de los datos obtenidos se realizó un análisis descriptivo, proporcionando distribuciones de frecuencias relativas y absolutas para las variables cualitativas, y medidas de posición y dispersión para las cuantitativas. Las diferencias de variables cuantitativas entre dos grupos se estudiaron con el test de la t de Student o el de Wilcoxon para muestras independientes, en función del cumplimiento de la hipótesis de normalidad. Si los grupos eran 3 o más, se aplicó el test ANOVA previa verificación de la normalidad y homocedasticidad. El estudio de correlación entre dos variables cuantitativas se valoró con el coeficiente y test de correlación de Pearson o de Spearman, en función de que las variables se ajustasen o no a una distribución normal. Se contruyeron de forma univariante y multivariante modelos lineales para identificar los factores asociados a leptina, adiponectina, cIMT y homocisteína. El nivel de significación empleado fue de 0,05. El análisis estadístico se efectuó mediante el programa R (R Development Core Team), versión 3.6.3.

RESULTADOS

En los últimos 20 años, en el Hospital Universitario Central de Asturias se registraron 82 niños con diagnóstico de leucemia aguda a una edad entre los 6 y 16 años. De esta muestra, únicamente 22 pacientes pudieron ser evaluados, distribuyéndose los 60 pacientes restantes según se reproduce en el siguiente diagrama de flujo (Fig. 1).

Los sujetos de nuestro estudio tenían, en el momento de la evaluación, una edad media de 19 años y 5 meses (rango: 12,5 a 30 años). La edad media a la que los pacientes finalizaron el tratamiento fue de 9 años y dos meses (DE: 4 años) y el tiempo medio que había pasado desde entonces hasta el momento del estudio fue de 7,05 años (DE: 4,65 años). Distribuidos por sexos, nuestro estudio está conformado por 14 hombres y 8 mujeres.

[Nutr Hosp 2022;39(5):988-996]

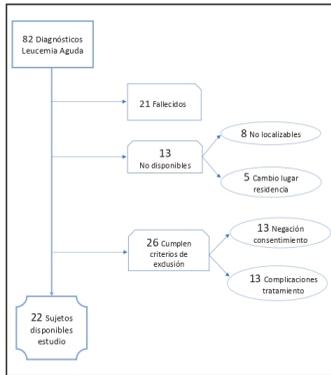


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes.

Con respecto al diagnóstico de la enfermedad, prácticamente todos los casos fueron diagnosticados de LLA. Únicamente un paciente había padecido leucemia mieloide aguda (LMA) y tres pertenecían al grupo de las leucemias promielocíticas (LPM). Cabe destacar un caso de LLA con cromosoma Philadelphia positivo. El 45 % de los casos se incluyeron en protocolos de riesgo intermedio y el 18 % en protocolos de alto riesgo, correspondiendo el resto a un bajo riesgo.

Tras su evaluación somatométrica, el 16 % de los sujetos que conforman la muestra se etiquetaron de sobrepeso y otro 16 % alcanzaban criterios de obesidad; dos tercios de los sujetos estudiados presentaban normopeso.

Se encontraron ocho individuos (el 36 % de la muestra) con RI, de los cuales solamente dos eran mujeres, y todos menos uno eran menores de 18 años al momento de la evaluación. En nuestra muestra, el valor de HOMA-IR en el p75 fue de 3,76. Más de la mitad (5/8) tenían normopeso. Aquellos supervivientes con RI presentaban una ratio leptina/adiponectina significativamente más alta que la de aquellos sin RI (2,52 vs. 0,45; $p = 0,037$), situándose el p75 en 1,43.

Con respecto a los niveles de leptina, se ha analizado si su comportamiento difiere en función de otras variables, encontrándose diferencias significativas según el sexo, de forma que las mujeres presentan valores significativamente más altos (Tabla II). También con la presencia de obesidad y sobrepeso. Aunque se encuentran valores de leptina marcadamente superiores en los sujetos con RI, esta relación no alcanza la significación estadística. No se han encontrado tampoco diferencias estadísticamente significativas con respecto al tratamiento recibido con radioterapia.

Tabla II. Variables somatométricas y clínico-analíticas

	Media	DS	Mínimo	Máximo
Z Peso	0,38	1,32	-215	3,06
Z Talla	-0,19	1,16	-2,61	1,76
Z IMC	0,73	1,47	-0,9	4,07
ICC	0,84	0,05	0,73	0,95
ICA	0,47	0,07	0,40	0,64
% MG	0,22	0,12	0,54	0,93
% MM	0,78	0,12	0,54	0,93
Leptina (ng/mL)	13,54	17,31	1,11	67,2
Adiponectina (µg/mL)	12,85	5,64	3,8	25,2
Ratio L/A	1,80	3,45	0,06	13,50
HOMA	2,77	1,35	0,94	5,75
cIMT (mm)	0,53	0,07	0,4	0,7

Estadísticos descriptivos. Z Peso: puntuación estandarizada según sexo y edad para la variable peso; Z Talla: puntuación estandarizada según sexo y edad para la variable talla; Z IMC: puntuación estandarizada según sexo y edad para la variable índice de masa corporal; % MG: masa grasa corporal en porcentaje; % MM: masa magra corporal en porcentaje; Ratio L/A: ratio leptina/adiponectina; HOMA: índice Homeostasis Model Assessment; cIMT: espesor mediointimal carotídeo.

pia craneal o corticoterapia. Se construyeron modelos lineales con el fin de identificar variables asociadas a la leptina. Se aplica un método de selección paso a paso, resultando en el modelo final que, a mayor IMC, aumenta el valor de leptina (Tabla II).

En relación a los niveles de adiponectina, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas con respecto a la RI, el haber recibido tratamiento con radioterapia craneal o la corticoterapia. A diferencia de la leptina, tampoco se han encontrado diferencias con respecto al sexo y la presencia de obesidad. Solo el IMC parece asociarse de forma significativa a la adiponectina (Tabla II), aunque dicha significación desaparece al ajustar por el resto de variables en el modelo multivariante (Tabla IV).

Aplicado el mismo estudio con el cIMT, únicamente se han encontrado diferencias significativas con respecto a la presencia de obesidad (Tabla III). Se ha analizado si su comportamiento difiere en función de otras variables, encontrándose diferencias significativas según la presencia de obesidad y sobrepeso. Se construyeron modelos lineales con el fin de identificar variables asociadas al cIMT. Se aplica un método de selección paso a paso, resultando en el modelo final que al aumentar la proporción de masa grasa corporal aumenta el valor de cIMT, al igual que ocurre con la toma de corticoides, mientras que ser mujer se asocia con una disminución de dicho índice. Se incluyen otras variables en el modelo final sin alcanzar significación estadística (Tabla IV).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio aporta nuevas evidencias de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, así como de la disfunción secretora del tejido adiposo y las células endoteliales en individuos supervivientes de leucemia en edad pediátrica. Su interés radica en ser una fuente de datos de una población escasamente estudiada, como es la edad infantojuvenil, sin claros valores de referencia establecidos en cuanto a adipokinas, RI o cIMT. Todo esto ayuda a entender el elevado riesgo cardiovascular de este tipo de pacientes y pretende enfatizar el mantenimiento de estrategias de control y vigilancia de la salud que ayuden a contener la evolución de dicho riesgo en accidentes cardíacos y cerebrovasculares.

Sobrepeso y obesidad son ya condiciones habituales en nuestro entorno pediátrico (12) y se han asumido por parte de la ciudadanía como normales, a pesar del alto riesgo que entrañan. Sin embargo, no está tan asumido que los niños con nomopeso puedan tener factores de riesgo cardiovascular ya presentes a edades muy tempranas y capaces de determinar un futuro adverso (13,14). Esto se acentúa en el caso de determinadas patologías, como en el caso que nos ocupa: los supervivientes de leucemia aguda infantil. Factores como la exposición a corticoides, la radioterapia, la predisposición genética o el sexo femenino favorecen la acumulación en exceso de grasa corporal (15).

Tabla III. Análisis del comportamiento de adipokinas y cIMT entre los distintos grupos de una misma variable para HOMA, sexo, tratamiento corticoideo, presencia de radioterapia y peso. Se detallan para los grupos definidos por variables cualitativas la media (desviación típica) en la aplicación de test paramétricos y la mediana (recorrido intercuartílico) en el supuesto no paramétrico

	Leptina		cIMT		Adiponectina	
	Mediana (p25-p75)	Valor p	Media (DS)	Valor p	Media (DS)	Valor p
<i>HOMA</i>						
< 3	3,28 (2,41-5,47)	0,096	0,51 (0,08)	0,247	14,45 (5,92)	0,212
> 3	15,35 (8,70-23,62)		0,55 (0,05)		11,37 (4,05)	
<i>Sexo</i>						
Hombre	3,25 (2,41-9,29)	0,044	0,54 (0,06)	0,571	12,46 (4,70)	0,68
Mujer	15,45 (6,56-32,78)		0,52 (0,08)		13,53 (7,32)	
<i>Corticoides</i>						
No	16,50 (13,65-21,55)	0,18	0,48 (0,08)	0,2	13,31 (10,41)	0,883
Sí	12,84 (2,41-15,45)		0,54 (0,07)		12,77 (9,38)	
<i>Radioterapia</i>						
No	4,76 (2,41-21)	0,695	0,54 (0,07)	0,288	12,82 (5,81)	0,973
Sí	6,93 (3,23-10,8)		0,5 (0,04)		12,93 (5,66)	
<i>Obesidad</i>						
Normopeso	3,23 (2,29-6,20) ^a	0,004	0,51 (0,04)	0,001	13,40 (5,14)	0,104
Sobrepeso	21,00 (18,85-23,80) ^b		0,63 (0,06)		7,98 (3,75)	
Obesidad	41,40 (24,82-55,27) ^b		0,48 (0,09)		16,60 (7,54)	

cIMT: grosor mediointimal carotídeo. ^aDiferente letra indica diferencia significativa ($p < 0,05$).

Tabla IV. Modelos de regresión, univariantes y multivariantes, tanto para leptina como para grosor mediointimal carotídeo y adiponectina

	Leptina						cIMT						Adiponectina					
	Modelos univariantes			Modelo multivariante			Modelos univariantes			Modelo multivariante			Modelos univariantes			Modelo multivariante		
	Coef.	IC 95 %	Valor P	Coef.	IC 95 %	Valor P	Coef.	IC 95 %	Valor P	Coef.	IC 95 %	Valor P	Coef.	IC 95 %	Valor P	Coef.	IC 95 %	Valor P
HOMA < 3	14,47	1,24 a 27,71	0,034	0,036	-0,027 a 0,039	0,247	0,032	-0,018 a 0,047	0,571	-0,077 a -0,002	0,045	-3,08	-8,07 a 1,91	0,212				
Sexo Hembra	16,13	1,56 a 30,70	0,032	-0,018	-0,083 a 0,047	0,571	0,032	-0,032 a 0,143	0,2	0,1	0,032 a 0,168	0,007	-0,54	-8,02 a 6,95	0,883	-4,25 a 6,38	0,68	
Contracepción No	-5,13	-27,99 a 17,74	0,645	0,038	-0,111 a 0,035	0,288							0,1	-6,03 a 6,23	0,973			
Radioterapia No	-7,54	-26,03 a 10,95	0,405	0,005	-0,001 a 0,012	0,105							-0,28	-0,82 a 0,27	0,303			
EI	1,41	0,18 a 3,00	0,079	0,14	1,43	0,102	0,008	-0,002 a 0,013	0,007	0,413	0,136 a 0,690	0,006	-0,5	-0,97 a -0,02	0,04			
IMC	2,64	1,58 a 3,69	0,001	3,3	2,60 a 4,01	0,001	0,204	-0,043 a 0,451	0,101				-11,43	-32,48 a 9,62	0,271			
% IMC	125,52	93,62 a 157,43	0,001															

Coef.: coeficiente; cIMT: grosor mediointimal carotídeo; IMC: índice de masa corporal; % IMC: masa grasa en porcentaje.

Otros factores relacionados con la obesidad en estos pacientes son el descenso de los niveles de somatotropina y el aumento de la resistencia a la leptina (16). En nuestra muestra, un tercio de los evaluados se etiquetaron de sobrepeso/obesidad y un 36 % presentaban resistencia insulínica. Entre los individuos con RI, más de la mitad tenían normopeso y no se encontraron diferencias entre sexos.

Entre los supervivientes de LA infantil, la evidencia disponible revela datos de RI en parte independientes del índice de masa corporal (6), encontrándose un índice HOMA elevado en pacientes sin sobrepeso ni obesidad. Hay estudios que demuestran una correlación positiva entre el índice HOMA y la ratio leptina/adiponectina (L/A) (19-21), y algunos autores defienden que obtienen valores más elevados en aquellos pacientes que habían sido expuestos a radioterapia craneal (6,21,22). Los resultados de nuestro estudio están alineados con los mostrados por la publicación de Tonorez y cols. (6), de forma que podemos decir que también observamos datos de RI en parte independientes del IMC, sugiriendo en estos pacientes sin sobrepeso ni obesidad la implicación de otros mecanismos en la generación de la misma. Además, encontramos una correlación positiva entre la ratio L/A y la elevación del índice HOMA, aunque en nuestro estudio no conseguimos alcanzar la significación estadística, quizás por lo limitado de la muestra. En esta relación no encontramos diferencias en función de la historia de radioterapia craneal y tampoco entre los sexos.

La adiponectina es una adipokina implicada en la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono de forma independiente del grado de adiposidad (14). Su deficiencia genética se asocia al desarrollo de RI, mientras que su administración a modelos experimentales aumenta la sensibilidad a la acción de la insulina. Cifras inferiores a 7 ng/mL se relacionan con la presencia de síndrome metabólico (23). Cuando hay un diagnóstico de leucemia se observa que los niveles de adiponectina son bajos, y son numerosos los estudios que han planteado el rol que esto puede tener en el desarrollo de la misma (24,25). Entre los supervivientes, los niveles de adiponectina se encuentran generalmente descendidos, lo cual se relaciona más con la presencia de resistencia insulínica y obesidad que con las secuelas de la propia enfermedad. En nuestro estudio no hemos logrado encontrar asociación significativa alguna en relación a la sensibilidad a la insulina, el sexo, la composición corporal o el tratamiento recibido. La relación entre niveles de adiponectina a largo plazo y el tratamiento con radioterapia craneal (CRT) es controvertida; mientras unos estudios muestran niveles bajos de adiponectina en relación con la CRT (6), otros los descartan (5).

La leptina es una adipokina proinflamatoria sintetizada y secretada casi de forma exclusiva por el tejido adiposo. Presenta secreción pulsátil y acción sobre el hipotálamo, determina nuestro comportamiento alimentario, regula el gasto energético y la termogénesis, y tiene un papel importante en la homeostasis del metabolismo de la glucosa y los lípidos (17). Sus niveles (ajustado el IMC) son mayores en mujeres que en hombres y se elevan exponencialmente en los estados de obesidad (26). En la población adulta española, los valores medios de leptina en

el año 2010, en el p75, fueron de 14,3 ng/ml en los varones y 37 ng/ml en las mujeres (27). Según la bibliografía consultada, cifras superiores a 14 ng/mL se relacionan con la presencia de síndrome metabólico (23). En relación a la leucemia, se ha observado que las mujeres supervivientes a esta patología presentan leptinemias más elevadas, incluso a largo plazo, tras finalizar el tratamiento; en esta población, el sexo femenino es factor de riesgo para la elevación de los niveles de leptina (8,29). Este hallazgo se ha atribuido en mayor medida a la elevación del IMC y al sexo femenino más que al tratamiento recibido (28). Resultados acordes encontramos en nuestro estudio, en el cual las mujeres presentan, con respecto a los varones, mayores valores de leptina; lo mismo ocurre en presencia de obesidad y sobrepeso con respecto a los individuos con normopeso. Se ha prestado especial atención a la radioterapia intracraneal, la cual se ha postulado como factor para la resistencia a la leptina debido al daño hipotalámico producido por la radiación (6,29,30). Sin embargo, otros estudios sugieren niveles elevados de leptina, incluso más de un año después del tratamiento, tanto en hombres como en mujeres, y tanto en aquellos que han recibido radioterapia intracraneal como en aquellos que no la han recibido (31). En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas con respecto a la presencia o no de resistencia insulínica, o a haber recibido tratamiento con radioterapia craneal, al contrario que lo descrito en los estudios de Karaman (29) o Jahnukainen (30). Nuestro modelo lineal predice un aumento de la leptina a mayor IMC, y un descenso de valores de la misma según aumenta el gasto energético en reposo. En el modelo univariante se aprecia relación entre la masa grasa corporal y los niveles de esta adipokina, relación que se pierde al ajustar el resto de variables; esto estaría también en consonancia con la bibliografía consultada (21). Lo que parece estar claro es que, de alguna manera, la propia leucemia o su tratamiento parecen generar una resistencia central a la leptina, de forma que estos sujetos almacenan energía de forma inapropiada, ayudando a explicar los cambios de composición corporal y de RI que sufren a largo plazo los supervivientes de leucemia (6).

El cIMT, establecido en los últimos años como marcador de riesgo cardiovascular, evalúa la aterosclerosis subclínica de forma precoz y no invasiva. Estudios recientes no han encontrado diferencias en cuanto al cIMT entre pacientes jóvenes supervivientes de LLA y controles sanos (10,32). Esto se explica porque el cIMT demuestra alteraciones morfológicas mientras que la disfunción endotelial, que es uno de los primeros componentes de la aterosclerosis, precisa de un daño mantenido en el tiempo para que se materialice en alteraciones de la pared de los vasos. Los incrementos del cIMT en los primeros años de la edad adulta deben interpretarse con cautela, ya que se ha descrito un remodelado arterial en respuesta al aumento de la masa magra y la presión arterial correspondientes a la adolescencia y el crecimiento en adultos jóvenes. Además, la exposición continuada a dislipemias, inflamación y otros factores de riesgo cardiovascular podría ser crítica en el desarrollo de daño arterial en la edad adulta posterior (34,35). En nuestro

estudio, únicamente hemos encontrado diferencias significativas con respecto a la presencia de obesidad y sobrepeso. Ni el sexo ni la presencia de RI se han podido relacionar de forma significativa con valores aumentados de cIMT, lo que puede en parte explicarse por el limitado tamaño de la muestra. Con respecto al uso de radioterapia, esta no parece ser un factor influyente en el aumento del cIMT. En esta línea, nuestro estudio es uno más para intentar resolver la controversia existente en este momento (9,28,32).

Como fortaleza de este estudio destaca la amplia evaluación multifactorial de sus integrantes, la cual abarca aspectos bioquímicos, estructurales y de composición corporal que, integrados en conjunto en una misma muestra, no se han investigado hasta la fecha en esta población. La principal limitación es el tamaño muestral, así como la complejidad de su análisis debido a la diversidad de la muestra, lo cual puede disminuir su potencia por la presencia de pacientes en distintos tramos etarios y con particularidades propias. Cabe mencionar además las dificultades de interpretación por falta de estudios previos con datos de referencia en la población infantojuvenil y la escasa bibliografía disponible.

BIBLIOGRAFÍA

- Lassalella-Atienza A. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr Integ* 2016;20(6):380-9.
- Cappi F, Cazzaniga G, Colombini A, Biondi A, Corter V. Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: prediction and prevention. *Expert Rev Hematol* 2015;9(1):57-70. DOI: 10.1586/17474086.2015.978281
- Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yusa 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. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.3205
- Meacham LR, Chow EJ, Ness KK, Kamdar KY, Chen Y, Oeffinger KC, 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. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0555
- Machon AAS, Spinoza-Castro AM, Andreoni S, Lee ML de M, Calixto AR, Geloneze B, et al. Adipokines in young survivors of childhood acute lymphocytic leukemia revisited: Beyond fat mass. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2020;25(3):174-81. DOI: 10.6065/apem.1938174.087
- Tonorezza ES, Vega GL, Sklar CA, Chou JF, Meskowitz CS, Mo O, et al. Adipokines, body fatness, and insulin resistance among survivors of childhood leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(1):31-6. DOI: 10.1002/pbc.22964
- Kettner TG, Chow EJ, Leisenring WM, Goodman P, Kovacs IH, Petryk A, et al. Adipokines, Inflammation, and Adiposity in Hematopoietic Cell Transplantation Survivors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(3):622-6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.11.024
- Kohler JA, Moon RJ, Wright S, Willows E, Davies JH. Increased adiposity and altered adipocyte function in female survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated without cranial radiation. *Horm Res Paediatr* 2011;75(6):423-40. DOI: 10.1159/000324412
- Siviero-Miachon AA, Spinoza-Castro AM, de Martino Lee ML, de Castro Monteiro CM, de Camargo Carvalho AC, Calixto AR, et al. Subcutaneous adipose tissue plays a beneficial effect on subclinical atherosclerosis in young survivors of acute lymphocytic leukemia. *Vasc Health Risk Manag* 2015;11:479-88. DOI: 10.2147/VHRM.S96863
- Osaga T, Fostio W, Sawicki M. [ref] [title]. cIMT does not identify early vascular changes in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Adv Clin Exp Med* 2020;29(2):243-9. DOI: 10.17719/acem/115082
- Armstrong GT, Ross JG. Late cardiotoxicity in aging adult survivors of childhood cancer. *Prog Pediatr Cardiol* 2014;36(1-2):19-26. DOI: 10.1016/j.ppedcard.2014.08.003
- Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Consumo. Estudio ALADINO 2019: Estudio sobre Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España, 2019. Agencia Española Segur Aliment y Nutr Minis Consum 2020;11(09):1659-99.
- Valles MM, Comós JB. Obesidad y síndrome metabólico. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019;1:285-94.
- Martos-Moreno GA, Kopchick JJ, Argente J. Adipquinas en el niño sano y con obesidad. *An Pediatr* 2013;78(3):189.e1-e18. DOI: 10.1016/j.anpedi.2012.10.006
- 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):1927-55. DOI: 10.1161/CIR.000139.3192888099
- Kavey RE, Alalad V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006;112(14):2710-38. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179568
- Gunculer F. Síndrome de resistencia a la insulina en niños y adolescentes. *Gac Médica Caracas [Internet]* 2006 [citado 26 Nov 2021];114(2):99-103. Disponible en: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-4762200600020002&lng=es&rm=iso&tlng=es
- Gamendia ML, Lera L, Sánchez H, Uauy R, Albalá C. Valores normativos de resistencia a la insulina mediante HOMA-IR en adultos mayores de Santiago de Chile. *Rev Med Chil* 2009;137(1):1409-16. DOI: 10.4067/S0034-98872009001100001
- Fritthof-Bjelsæe C, Lund MAV, Laustsen-Thomsen U, Hedley PL, Pedersen O, Christiansen M, et al. Leptin, adiponectin, and their ratio as markers of insulin resistance and cardiometabolic risk in childhood obesity. *Pediatr Diabetes* 2012;21(2):194-202. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2011.02496.x
- Barbosa-Cortés L, López-Alarcon M, Mejía-Arangur JM, Klünder-Klünder M, Rodríguez-Zepeda MC, Rivera-Márquez H, et al. Adipokines, insulin resistance, and adiposity as predictors of metabolic syndrome in adult survivors of lymphoma and acute lymphoblastic leukemia of a developing country. *BMC Cancer* 2017;17(1):1-13. DOI: 10.1186/s12885-017-3097-8
- Mora S, Lévellis P, Samoilovich M, Franco A, England J, Malaguán N, et al. Biomarkers of cardiometabolic complications in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Sci Rep* 2020;10(1):1-15. DOI: 10.1038/s41598-020-78493-x
- Cortés-Castell E, Veciana-Galindo, Carmen, Torró-Montell L, Palazón Br A, Sirvent-Saguer E, et al. Evolución del riesgo cardiometabólico en pacientes supervivientes de leucemia aguda infantil. *Nutri Hosp* 2016;33(1):118-22. DOI: 10.20960/nh.260
- Challa MZ, Fabio S, Quiroga E, Rodríguez de Boeck N, Namur M, D'Urso M, et al. Prevalencia de Síndrome metabólico en niños y adolescentes según diferentes criterios diagnósticos y su correlación con niveles de leptina y adiponectina. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2012;49(3):103-14.
- Ma JJ, Shang J, Wang H, Sui JR, Liu K, Du JX. Serum adiponectin levels are inversely correlated with leukemia: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2016;12(2):897-902. DOI: 10.4103/0973-1482.186695
- Aref S, Ibrahim L, Azmy E, Al Aeshary R. Impact of serum adiponectin and leptin levels in acute leukemia. *Hematology* 2013;18(4):198-203. DOI: 10.1179/1607845412X0000000059
- Botella Carretero J, Ladrón Barbahcho MD, Valero González MA, Varela De Costa C. Leptina: implicaciones fisiológicas y clínicas. *Ann Med Intern [Internet]* 2001;18(3):48-56. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71922001000300012
- Gijón-Conde T, Gracián A, Guallar-Castillón P, Aguilera MT, Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR. Valores de referencia y puntos de corte de leptina para identificar anomalías cardiometabólicas en la población española. *Rev Esp Cardiol* 2015;68(6):672-9. DOI: 10.1016/j.recesp.2014.08.015
- Siviero-Miachon AA, Spinoza-Castro AM, Tosta-Hernández PDC, De Martino Lee ML, Pettrilli AS. Leptin assessment in acute lymphocytic leukemia survivors: Role of cranial radiotherapy? *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29(11):776-82. DOI: 10.1097/MPH.0b013e318159a545

29. Karaman S, Ercan O, Yildiz I, Bolayirli M, Colkan T, Apak H, et al. Late effects of childhood ALL treatment on body mass index and serum leptin levels. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23(7):669-74. DOI: 10.1515/jpem.2010.23.7.669
30. Jahnukainen K, Helkkinen R, Henriksson M, Andersson S, Ivaska KK, Puukko-Viertomies LR, et al. Increased body adiposity and serum leptin concentrations in very long-term adult male survivors of childhood acute lymphoblastic Leukemia. *Horm Res Paediatr* 2015;84(2):108-15. DOI: 10.1159/000431092
31. Arguelles B, Barrios V, Buno M, Madero L, Argente J. Anthropometric parameters and their relationship to serum growth hormone-binding protein and leptin levels in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective study. *Eur J Endocrinol* 2000;143(2):243-50. DOI: 10.1530/eje.0.1430243
32. Giordano P, Muggeo P, Delveschio M, Carbonara S, Romano A, Attomare M, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Int J Cardiol* 2017;228:621-7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.025
33. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Deveci M, Duzova A, Kimar RT, et al. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: Reference values and role of body dimensions. *Hypertension* 2013;62(3):550-6. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01297
34. Baroncini LAV, Sylvestre L, de C, Pécotis Filho R. Assessment of intima-media thickness in healthy children aged 1 to 15 years. *Arq Bras Cardiol* 2016;106(4):327-32. DOI: 10.5935/abc.20160030
35. Chiesa ST, Charakida M, Georgopoulos G, Dangardt F, Wade KH, Papale A, et al. Determinants of Intima-Media Thickness in the Young: The ALSPAC Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14(2):468-78. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.08.026

ANÁLISIS COMPARATIVO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR ENTRE HERMANOS SUPERVIVIENTES A LEUCEMIA INFANTIL. López Martínez, Aránzazu¹; Díaz Martín, Juan José²; Suárez González, Marta²; Palomo Moraleda, Pilar¹; Menéndez Llamas, Begoña¹; González Álvarez, Carmen Elena³; Mantecón Fernández, Laura¹; González Muñiz, Soledad¹. ¹CS La Felguera, Asturias; ²Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; ³CS Lugones, Asturias.

Objetivo. Analizar las diferencias en composición corporal, marcadores bioquímicos, cálculo de resistencia insulínica y afectación vascular aterosclerótica en pacientes adultos jóvenes supervivientes de leucemia en edad pediátrica

Mateial y métodos. Estudio caso-control en el que se incluyeron como casos 9 pacientes diagnosticados de leucemia antes de los 14 años en un hospital de tercer nivel; estos han superado la enfermedad, y ha pasado más de dos años desde su tratamiento. Se Utilizaron como controles a sus hermanos más cercanos en edad, independientemente de su sexo. Se realizó un estudio de somatometría, composición corporal por bioimpedancia (BIA Akern 101) y de grosor miointimal por ecografía carotídea (Philips EPIQ 7 con sonda lineal S12). Se determinaron los niveles de glucosa, insulina, lípidos y homocisteína en ayunas. Se calculó el índice HOMA-IR [(glucosa en ayunas mmol/L x insulina mmol/ml)/22,5]. Niveles de HOMA-IR superiores a 3 se consideraron indicativos de resistencia periférica a la acción de la insulina. Análisis estadístico: Pruebas t y Test de Wilcoxon para datos relacionados. Pruebas de Chi cuadrado.

Resultados. Se incluyeron 9 parejas de pacientes, con una edad media de los controles de 18,3 años; siendo de 17,0 años en el grupo de casos. Con respecto al sexo hay 4 mujeres en el grupo de casos, 2 en el de controles (diferencias no significativas). Los casos presentaron valores de HOMA-IR significativamente más altos (HOMA-IR 3,0 vs 1,92 p= 0,028). Además, un 50% de los casos presentaban resistencia insulínica frente a un 14% en los controles. El análisis de composición corporal no demostró diferencias significativas en el porcentaje de masa grasa ni de masa libre de grasa entre ambos grupos. Un 33% de los casos cumplían criterios de obesidad, frente a un 11% de los controles (diferencias no estadísticamente significativas). Tampoco hubo diferencias significativas en los niveles de homocisteína ni con respecto al grosor miointimal carotídeo (0,56 casos vs 0,53 controles, p= 0,102).

Conclusiones. Los pacientes supervivientes de leucemia en la edad infantil tienen un riesgo cardiovascular aumentado caracterizado por un aumento de la resistencia a la insulina no asociado a aumento de masas grasa ni a afectación del grosor miointimal. Este riesgo podría justificar la implementación de medidas preventivas en estos pacientes.