

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”
DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA
SUBDIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



***“EVALUACIÓN DE LA APTITUD CARDIOPULMONAR EN NIÑOS DE 5 A 19 AÑOS
SOBREVIVIENTES DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA”***

**POR
DRA. GALIA ALISON ALIAGA ORELLANA**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

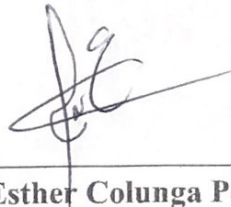
Diciembre 2023

**“EVALUACIÓN DE LA APTITUD CARDIOPULMONAR EN NIÑOS DE 5 A 19
AÑOS SOBREVIVIENTES DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA”**

Aprobación de la Tesis:



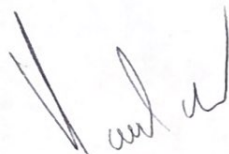
Dr. Med Oscar González Llano
Profesor titular del programa y director de tesis



Dra. Julia Esther Colunga Pedraza
Co- directora de tesis



Dra. Yajaira Valentine Jiménez Antolínez
Coordinadora de enseñanza



Dr. David Gómez Almaguer
Jefe del Servicio de Hematología



Dr. Med. Manuel Enrique de la O Cavazos
Jefe del Servicio de Pediatría



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

AGRADECIMIENTOS

A Dios por guiar mi camino, llenar de alegrías y triunfos.

A mi mamá, papá, mis hermanos, quienes impulsan mis pasos y son mi motor cada día.

A mi esposo, por llegar, quedarse y acompañarme en cada momento.

A mis amigos de Bolivia, Cuba, Venezuela, Ecuador, México y en especial a mi amigo Eduardo por hacerme sentir como en casa.

A mis profesores de Hematología HU UANL, por ser una inspiración a dar lo mejor de mí, que sin su apoyo incondicional esto no podría resultar.

A los pacientes, por permitirme ser su médico y respetar la figura de médico residente, enseñarme tanto, desde la parte biológica, psicológica y social y hacerme comprender que hay que luchar hasta el final.

DEDICATORIA

Quería tomarme el tiempo para dedicar mi tesis a mi querido esposo y decirle lo mucho que significa para mí. Te has convertido en una piedra en mi vida, algo sólido y seguro en lo que puedo apoyarme. Saber que estás a mi lado me hace estar tan eternamente agradecida que no puedo expresarlo con palabras. Había sentido felicidad antes, pero nada me preparó para la felicidad que siento cuando estoy contigo. Nos entendemos, nos escuchamos, nos inspiramos mutuamente para ser más fuertes cada día que pasa y siempre ser el mejor equipo.

Eres un gran esposo, increíble y haces todo lo posible para asegurarte de que todo me salga bien, por eso este logro es también tuyo amor.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	10
Resumen	10
Capítulo II	11
Marco Teórico	11
I. Introducción	11
I.1. Sobre el cáncer y la Leucemia Linfocítica Aguda	11
II. Antecedentes.....	18
III. Pregunta de Investigación	20
IV. Justificación	20
Capítulo III	22
Hipótesis	22
I. Hipótesis Alternativa	22
II. Hipótesis Nula	22
Capítulo IV	23
Objetivos	23
I. Objetivo general:	23
Capítulo V	24
Material y Métodos	24
I. Diseño de investigación.....	24
II. Población de estudio	24
III. Muestra.....	24
IV. Análisis estadístico.....	30
V. Consideraciones éticas	30
VI. Consentimiento informado	31
VII. Comité de ética	32
VIII. Confidencialidad	32
IX. Financiamiento	32
X. Cronograma	33
Capítulo VI	34
Resultados	34
I. Características demográficas de los grupos de estudio	34
Capítulo VII	45

Discusión	45
Capítulo VIII	47
Conclusiones	47
Capítulo IX	48
Referencias	48

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Características demográficas y generales de los grupos de estudio.	36
Tabla 2. Índice de masa corporal promedio según grupo de estudio.....	36
Tabla 3. Distribución de pacientes según estado nutricional propuesto por OMS	37
Tabla 4. Actividad física basal y por semana de los pacientes.....	38
Tabla 5. Distribución de pacientes según resultado de prueba de escalón de Harvard.....	39
Tabla 6. Índice de recuperación agrupado por grupo de edades en niños en fase de vigilancia con LLA.	40
Tabla 7. Índice de recuperación agrupado por grupo de edades en niños sanos	40
Tabla 8. Análisis estadístico paramétrico y no paramétrico del índice de recuperación	40
Tabla 9. Correlación entre el Índice de recuperación y el IMC en el grupo de niños en fase de vigilancia con LLA.	42
Tabla 10. Correlación entre el Índice de recuperación y el IMC en el grupo de niños sanos.	43
Tabla 11. Variables independientes paraclínicas e índice HOMA en sobrevivientes LLA.	43
Tabla 12. Variables independientes paraclínicas e índice HOMA en sobrevivientes LLA.	44
Tabla 13. Análisis de varianza de variables independientes e índice de recuperación.	44
Tabla 14. Prueba t entre pacientes sobrevivientes a LLA que recibieron Cardioxane versus aquellos que no lo recibieron.....	44

LISTA DE GRÁFICAS

Gráfico Nro 1. Distribución de pacientes según estado nutricional propuesto por la OMS	37
Gráfico Nro 2. Correlación entre Índice de Recuperación e IMC en pacientes sobrevivientes de LLA	41
Gráfico Nro 3. Correlación entre Índice de Recuperación y tiempo en vigilancia en pacientes sobrevivientes de LLA	41
Gráfico Nro 4. Correlación entre Índice de Recuperación e IMC en pacientes control	42

Capítulo I

Resumen

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares en los sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda (LLA) infantil son comunes; se ha sugerido que estas complicaciones pueden deberse al efecto a largo plazo de los agentes quimioterapéuticos.

Objetivos: Determinar la aptitud cardiorrespiratoria en niños supervivientes a LLA y compararla con niños sanos.

Métodos: Se realizó un estudio prospectivo y comparativo en el Hospital Universitario de Monterrey, México. Los criterios de inclusión para el grupo de sobrevivientes (grupo 1) fueron pacientes en etapa de vigilancia, atendidos en nuestro hospital con edades entre 5 y 19 años. El segundo grupo eran niños sanos en el mismo rango de edad. Se tomaron medidas de altura y peso para calcular el índice de masa corporal (IMC), y se les preguntó sobre su actividad física. La aptitud cardiopulmonar se evaluó mediante la prueba de escalón de Harvard, midiendo la frecuencia cardíaca (FC) al primer, segundo y tercer minuto para obtener el índice de aptitud física (PFI).

Resultados: Treinta y seis pacientes fueron incluidos en cada grupo. La mediana de edad para el grupo 1 fue de 11,6 (5-19) años y para el grupo 2 de 8,8 (6-14) años, con un 44.4% del sexo masculino y un 55.5% del sexo femenino por grupo. El 50% de los pacientes en vigilancia tenían sobrepeso u obesidad, en contraste con el 36% de los niños sanos. Solo el 13 % de los sobrevivientes informó que realizaba actividad física regular frente al 61 % de las personas sanas. Los resultados de PFI se clasificaron como "buenos" para el 22% de los pacientes, mientras que en los niños sanos el 13,8% fueron "excelentes" y el 50% fueron "buenos". Se encontró una correlación en ambos grupos entre el IMC y el PFI. Además, en el grupo 1 se encontró correlación entre el PFI y el tiempo de vigilancia ($p=0,049$, $r= -0,331$).

Conclusiones: El PFI en los pacientes supervivientes es inferior al de los sujetos sanos, además, el 50% de los primeros tienen sobrepeso u obesidad. En nuestro estudio, se encontró una correlación inversa significativa entre el IMC y el PFI.

Palabras clave: Sobrevivientes de leucemia Linfoblástica aguda, aptitud cardiorrespiratoria, pacientes entre 5 y 19 años, test de escalón de Harvard.

Capítulo II Marco Teórico

I. Introducción

1.1. Sobre el cáncer y la Leucemia Linfocítica Aguda

Las patologías oncológicas han aumentado de forma progresiva su incidencia y prevalencia, esto debido a la mejora de los sistemas de salud, nuevas estrategias de tratamiento y aumento en la calidad de atención. Esto ha llevado a que en el grupo etario constituido por infantes y adolescentes posean una alta prevalencia de patologías hematoncológicas llegando a representar el 45% de las etiologías neoplásicas en este grupo y según reportes de la Childhood Cancer Group en el año 2019, la patología neoplásica más prevalente fue la leucemia linfocítica aguda (LLA).^{1,2}

Estudios nacionales y reportes epidemiológicos por parte del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social reportan que existe una incidencia de más de 600 casos de LLA por año, adicional a esto la Organización Mundial de la Salud (OMS) llegó a estimar que esta patología representó la quinta causa de muerte en la infancia en América latina.^{3,4}

El cáncer continúa siendo una enfermedad que puede afectar a cualquier edad y localizarse en cualquier parte del cuerpo y debido a los diversos factores de riesgo y condicionantes, consecuencia de nuestro entorno y estilos de vida, que afectan indistintamente a toda la población y el estrato infantil no escapa de esta realidad. A nivel nacional se reporta que las patologías oncológicas son la segunda causa principal de muerte en niños de 1 a 14 años según datos de la Secretaría de Salud.⁵

La GLOBOCAN, que es un observatorio mundial de tendencias del cáncer, mostró una incidencia mundial de 474.519 casos, con 67.784 en América del Norte. Las tasas estandarizadas por edad rondan el 11 por 100.000, con una tasa de mortalidad de alrededor de 3,2. La LLA y la AML, que son enfermedades importantes tanto en la niñez como en la edad adulta, tienen distribuciones de edades bimodales, con CML y CLL principalmente en los grupos de mayor edad. Según la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER), hay 61 090 casos nuevos

estimados de leucemia en 2021, lo que representa el 3,2 % de todos los casos nuevos de cáncer, lo que convierte a la leucemia en el décimo cáncer más común en los Estados Unidos. Las muertes estimadas son alrededor de 23.660, lo que comprende el 3,9% de todas las muertes por cáncer. Desde 2006, la incidencia de la enfermedad ha aumentado una media del 0,6% anual, mientras que la mortalidad ha disminuido una media anual del 1,5%.^{6,7}

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es una neoplasia maligna de los linfoblastos de tipo B o T caracterizada por la proliferación descontrolada de linfocitos anormales e inmaduros y sus progenitores que, en última instancia, conduce al reemplazo de elementos de la médula ósea y otros órganos linfoides, lo que da como resultado un patrón de enfermedad típico característico de la LLA, la cual representa aproximadamente el 2% de las neoplasias linfoides diagnosticadas en los Estados Unidos.⁶

Según Janin et al, la leucemia linfocítica aguda posee una predilección ligeramente mayor en hombres que en mujeres y a su vez el riesgo de padecerlo en tres veces mayor en blancos que en negros. Los pacientes con leucemia linfocítica aguda generalmente presentan síntomas relacionados con anemia, trombocitopenia y neutropenia debido al reemplazo de la médula ósea por el tumor. Los síntomas pueden incluir fatiga, moretones/sangrado fáciles o espontáneos e infecciones.⁷

Los síntomas B, como fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso involuntaria, a menudo están presentes, pero pueden ser leves. Se pueden observar hepatomegalia, esplenomegalia y adenomegalia en hasta la mitad de los adultos al momento de la presentación. Debido al efecto del tratamiento y de su estructura como órgano inmunoprivilegiado, la afectación del sistema nervioso central (SNC) es frecuente, llegando a afectar nervios craneales y las meníngeos, siendo el aumento de la presión intracraneal una de sus complicaciones.⁸

La etiología de la LLA aún no está bien definida, sin embargo, ciertos factores ambientales se han implicado en la etiología de la leucemia linfocítica aguda, como la exposición al benceno, la radiación ionizante o la exposición previa a quimioterapia o radioterapia.⁹

La leucemia ocurre debido a la transformación maligna de células madre hematopoyéticas pluripotentes (es decir, puede dar lugar a precursores tanto mieloides como linfoides). En raras ocasiones, también puede involucrar una célula madre más comprometida con una capacidad de autorrenovación limitada. En las leucemias agudas, estas células malignas son generalmente leucocitos (blastos) inmaduros, poco diferenciados y anormales que pueden ser linfoblastos o mieloblastos. Estos blastos pueden sufrir expansión y proliferación clonal, lo que lleva al reemplazo e interferencia con el desarrollo y la función de las células sanguíneas normales, lo que lleva a síntomas clínicos.^{10, 11}

Los estudios genómicos han señalado que las variantes polimórficas somáticas de *ARD5B*, *IKZF1* (el gen que codifica Ikaros) y *CDKN2A* están asociadas con un mayor riesgo de LLA (odds ratio de 1,3 a 1,9). Otras mutaciones raras de la línea germinal en *PAX5*, *ETV6* y particularmente *p53*, considerado como parte del síndrome de Li-Fraumeni, aumentan significativamente el riesgo de desarrollar leucemia.^{9, 12}

Dentro de las teorías propuestas para explicar el desarrollo de la LLA están las mutaciones ocasionadas por el daño al ADN, lo cual hace que las células linfoides experimenten un crecimiento descontrolado y se diseminen por todo el cuerpo. Adicionalmente se considera que el desarrollo de la esplenomegalia y la hepatomegalia durante la fase aguda ocurre debido al secuestro de plaquetas y linfocitos en estos órganos.¹²⁻¹⁴

Un hallazgo característico de la LLA en la presencia de más de un 20% de formas blásticas de los linfocitos en la sangre periférica o la médula ósea, aunque existen literaturas que independientemente del porcentaje de blastos consideran que la presencia de las mutaciones en los cromosomas (8;21) (q22;q22), *RUNX1-RUNX1T1*, *inv(16)(p13.1q22)* o *t(16;16)(p13.1;q22)*, *CBFB-MYH11* o *t(15;17)(q24.1;q21.1)*, *PML-RARA*, son criterios diagnósticos de la LLA. Por lo general, se observa un aumento de la celularidad en la biopsia de médula ósea que está repleta de blastos y un número variable de células granulocíticas o monocíticas y precursores eritroides. Los marcadores tradicionales incluidos en la evaluación son *CD7*, *CD11b*, *CD13*, *CD14*, *CD15*, *CD16*, *CD33*, *CD34*, *CD45*, *CD56*, *CD117*, *HLA-DR*. Además, se envía un frotis periférico o un aspirado de médula ósea para un panel de mutación de múltiples genes con implicaciones

terapéuticas y pronósticas, como ASXL1, CEBPA, DNMT3A, FLT3, IDH1, IDH2, NPM1, RUNX1 y TP53, por mencionar algunos.

También hay aumento de la celularidad de la médula ósea en la LLA, compuesta por linfoblastos B y T (con nucleolos pequeños, cromatina dispersa, núcleos hendidos e irregulares con citoplasma indetectable). Los marcadores para células T comunes incluyen TdT, CD2, CD3, CD5 y CD7. Los marcadores para células B comunes incluyen HLA-DR, CD10, CD19, CD22, CD79a, PAX5 y CD20. No debe haber ningún marcador mielóide, como la mieloperoxidasa (MPO), para confirmar el diagnóstico del linaje linfóide puro. La leucemia aguda de fenotipo mixto (MPAL) tiene marcadores tanto mielóides como linfóides, pero es una entidad rara. La evaluación citogenética del estado del cromosoma Ph y la translocación similar a Ph es imprescindible ya que ahora se incorporan agentes terapéuticos más nuevos en los algoritmos de tratamiento.^{9, 12 - 16}

El estudio de la leucemia es muy complicado y se necesitan múltiples pruebas para confirmar un diagnóstico y, posteriormente, clasificar la enfermedad. Los estudios iniciales útiles incluyen un CBC, un panel metabólico integral, pruebas de función hepática (LFT) y un panel de coagulación, que a menudo son seguidos por una evaluación de frotis de sangre periférica y una biopsia y aspiración de médula ósea. En raras ocasiones, la leucemia se puede diagnosticar solo con la histología. Por ejemplo, la AML se caracteriza por la presencia de bastones de Auer (cuerpos en forma de aguja que se tiñen de rojo y se ven en el citoplasma de los mieloblastos) en un frotis periférico. En la mayoría de los demás casos, se requieren análisis más detallados con citometría de flujo, citogenética y pruebas FISH para distinguir entre subtipos¹⁷.

A pesar de lo previamente expuesto, en la actualidad, se estima que la tasa de supervivencia de la LLA es del 75%, a pesar de esto, estudios realizados por Valentin y Niño et al confirman que este tipo de cáncer en la edad pediátrica generan efectos biológicos deletéreos en el sistema cardiopulmonar de los supervivientes, viéndose agravados por las alteraciones generadas tras someterse a tratamientos. Estos efectos se ven reflejados en importantes niveles de toxicidad afectando la funcionalidad de los pulmones y el corazón, siendo entonces el Volumen Máximo de Oxígeno Corporal ($VO_{2\text{máx}}$) el parámetro más importante para determinar la capacidad funcional del infante tras esta situación^{2,3,18-20}.

De acuerdo a los resultados obtenidos en los estudios realizados por la Childhood Cancer Survivors Study en el 2019, los supervivientes de LLA presentan un riesgo hasta 8 veces superior que la población general de desarrollar ciertas actitudes cardiorrespiratorias tras haber sobrevivido a una leucemia, así como un riesgo hasta 8 veces superior de enfermedad coronaria. Anuado a esto, resulta preocupante que reportes de la Journal Cancer Statistics en el mismo año la catalogan como la patología neoplásica maligna más frecuente en la edad pediátrica llegando a representar hasta dos terceras partes del total de casos de leucmia.^{21,22}

La enfermedad cardiovascular es una complicación a largo plazo tanto del cáncer como del tratamiento contra el cáncer y puede tener ramificaciones significativas para la calidad de vida relacionada con la salud y la mortalidad. Esta revisión narrativa explora la evidencia actual que vincula la enfermedad cardiovascular y el cáncer, además de explorar estrategias para la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular, y describe oportunidades futuras en el campo de la cardio-oncología. Los estudios que examinan los resultados cardiovasculares en sobrevivientes de cánceres de aparición adulta en los Estados Unidos se han centrado, en su mayor parte, en los eventos adversos informados en ensayos clínicos, que pueden no ser generalizables a la gran proporción de pacientes con cáncer tratados en los Estados Unidos, o han utilizado bases de datos administrativas públicas enfocadas específicamente en pacientes ≥ 65 años. Es importante destacar que los estudios a menudo han descrito el riesgo a corto plazo definido por menos de 3 años y no han incluido comparaciones no relacionadas con el cáncer.^{23 - 33}

Puede existir una asociación causal entre el diagnóstico (y/o tratamiento) de un tumor en sí y la ECV, y la mayoría de las teorías implican que la inflamación inducida por el cáncer es el nexo común. Hay evidencia que sugiere que la activación de ciertos oncogenes y la inactivación de genes supresores de tumores pueden producir moléculas proinflamatorias, creando un microambiente inflamatorio que sustenta el desarrollo posterior de ECV. La proteína C reactiva es un reactivo de fase aguda que puede elevarse como resultado de esta respuesta inflamatoria y puede usarse como predictor de enfermedad progresiva en algunos tipos de cáncer. Sin embargo, está claro que los tumores pueden promover la liberación de citoquinas proinflamatorias y formación de placas ateroscleróticas, ambos mecanismos que subyacen al desarrollo de enfermedades del corazón. También existe evidencia preliminar que respalda un vínculo entre la hematopoyesis

clonal, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares. La hematopoyesis clonal es una condición caracterizada por la proliferación de células madre hematopoyéticas portadoras de ciertas mutaciones somáticas, y generalmente se asocia con un mayor riesgo de malignidad hematológica.³⁴⁻³⁹

El tratamiento contra el cáncer parece tener un impacto directo adicional sobre las enfermedades cardíacas. Se ha demostrado que la radioterapia aumenta sustancialmente el riesgo cardiovascular en pacientes con cánceres que requieren radiación torácica, como el cáncer de mama, el cáncer de pulmón y el linfoma de Hodgkin. En particular, este riesgo es proporcional a la proximidad del sitio del tumor que recibe la radiación al corazón y, por lo tanto, a la dosis total de radiación cardíaca recibida. Varias terapias sistémicas que incluyen quimioterapia citotóxica (p. ej., antraciclinas), terapia hormonal (p. ej., moduladores selectivos de los receptores de estrógeno, inhibidores de la aromatasas, agonistas y antagonistas de la LHRH, antagonistas de los receptores de andrógenos), terapia dirigida (p. ej., trastuzumab, inhibidores de la cinasa) e inmunoterapia (p. ej., ipilimumab) también se han relacionado con ECV. El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas también puede contribuir a los efectos cardiovasculares tardíos en pacientes con neoplasias malignas hematológicas.⁴⁰⁻⁴⁶

Aptitud cardiovascular y el Harvard Step Test

Según los estudios de Chiacchio et al, la aptitud cardiorrespiratoria puede definirse como la capacidad del cuerpo para suministrar oxígeno a los músculos durante el ejercicio y la utilización del oxígeno por parte de estos últimos, en tal sentido, este estudio llega a la conclusión que el ejercicio, particularmente aeróbico, permite que el corazón se vuelva más eficiente para suministrar sangre por todo el cuerpo, disminuyendo los niveles de fatiga en los pacientes supervivientes de LLA. Adicionalmente, los beneficios pulmonares del ejercicio se relacionan con el incremento del volumen pulmonar, disminución del trabajo al respirar y el incremento de la habilidad para el intercambio de gases.^{28,47,49}

Tomando en cuenta que la VO_2 máx es un parámetro cuantificable, y considerado por Lopetegui y la OMS como el mejor indicador de la aptitud física aeróbica; es necesario contar con un esquema de ejercicio efectivo, simple y reproducible que permita establecer la aptitud cardiorrespiratoria en estos pacientes, para ello, se cuenta con el *Harvard Step Test*, también conocida como la Prueba del Escalón de Harvard, la cual es una prueba física desarrollada en la Universidad de Harvard en 1943 fundamentada en el tiempo de recuperación después de subir y bajar un escalón por 5 minutos.^{22,49}

Wasserman et al definen que los niños sobrevivientes de LLA presentan menor VO_2 máx, menor grado de función cardíaca y pulmonar y atrofia muscular, lo que conlleva a sedentarismo y fatiga durante sus actividades diarias, lo que provoca un deterioro significativo en su calidad de vida. A su vez, recomiendan que esquemas de ejercicios aeróbicos y programas de rehabilitación mejoran el VO_2 máx, siendo una opción factible para mejorar la condición de vida de los supervivientes.^{22,48,49}

A pesar de esto pocos trabajos han abordado la capacidad física y el VO_2 max de niños con LLA. La actividad física al aire libre que involucra trabajo cardiorrespiratorio de moderada intensidad constituye una parte esencial de la rutina diaria en los niños. La mayoría de los estudios han sido realizados en niños sobrevivientes de LLA y no resulta claro si su VO_2 max se encuentra reducido en comparación con controles sanos. El presente trabajo se centrará en la evaluación cardiopulmonar en pacientes pediátricos entre 5 y 19 años sobrevivientes de LLA utilizando la prueba de escalón de Harvard para estimar su validez y estandarización.

Esto motiva al grupo de estudio a llevar el presente trabajo especial de investigación con fines terapéuticos, para complementar la casuística institucional y continuar una línea de investigación para beneficiar a los pacientes y perfeccionar la calidad de atención.

II. Antecedentes

Estudios como los de Wasserman y Hanssen (2017) han demostrado que el VO₂max esta reducida en sobrevivientes de LLA en comparación con niños sanos, lo que sugiere que el tratamiento para el cáncer afecta y perjudica la función cardíaca, pulmonar, provoca atrofia muscular lo que concluye que esto se traduce en un aumento del sedentarismo y descenso del VO₂max.

Battagini (2018) adicionalmente concluyen que la afección de la condición física tiende a ser menor durante la niñez, lo que sugiere la necesidad de esta población de realizar actividad física con el propósito de incrementar su capacidad funcional, lo que podría mejorar su condición de vida, ya que las actividades al aire libre son una parte esencial de la rutina durante la niñez^{49,50}.

A nivel regional, Morales Carolina et al (2012)¹⁴ su tesis fue presentada ante la Universidad Austral de Chile para optar al grado de licenciado en Kinesiología y que lleva por título: “Difusión del movimiento en pacientes con leucemia Linfoblástica aguda en el servicio de pediatría del hospital regional base de Valdivia” determinaron la presencia de disfunción del movimiento en niños con tratamiento oncológico contra LLA en el servicio de pediatría del Hospital Regional Base de Valdivia (HRVB) y en niños sanos durante el periodo septiembre - diciembre 2011.

Los estudios de Morales y Ojeda (2012) concluyen que la disfunción del movimiento se expresa en niños con LLA a través de la disminución de la fuerza muscular, reducción de la capacidad cardiorrespiratoria, disminución del Índice de Masa Corporal (IMC), pérdida de densidad ósea, descenso en la producción de energía y presencia de fatiga⁵². Se realiza un estudio de tipo censal, descriptivo, comparativo, de corte transversal, cuya población de estudio pertenece a un grupo con LLA (N=8) y a un grupo sin LLA (N=8) homologables en sexo y edad. Se midió la capacidad aeróbica y la flexibilidad muscular, donde el grupo con LLA obtuvo un rendimiento “bajo” en las pruebas de capacidad aeróbica, resistencia muscular y balance, respecto al grupo sin LLA, llegando a la conclusión de que la limitación en la capacidad de movimiento deriva en un bajo rendimiento, o bien, en una restricción en las funciones motoras estimadas normales⁵¹. Por lo que este trabajo guarda relación con la investigación, ya que para el niño su aptitud cardiorrespiratoria es una causa de su disfunción del movimiento⁵³.

Herrera, M. (2019)⁵³ en su tesis para obtener el título de licenciada en fisioterapia en la Universidad Galileo de Guatemala, la cual se titula “Efectos del ejercicio aeróbico en niños de 3 a 10 años con leucemia linfoblástica aguda posterior al tratamiento de quimioterapia a través de una revisión bibliográfica”. Los objetivos del estudio fueron los siguientes: la fisioterapia y la implementación del ejercicio son un método para tratar tanto la enfermedad como los efectos secundarios de la quimioterapia, asimismo concluyen que la actividad física produce mejoras en la habilidad motriz, flexibilidad disminuyendo posibles lesiones musculoesqueléticas y aumentando la fuerza

55.

Caru *et al* en el año 2019 ⁽⁵⁴⁾ llevan a cabo un estudio con el objetivo de determinar el acondicionamiento físico en pacientes sobrevivientes de LLA que fueron sometidos a doxorubicina entre 1987 a 2010, incluyendo un total de 210 participantes empleando el protocolo de McMaster para ejercicio moderado y severo. El estudio concluyó que el pico de VO₂ de los sobrevivientes era un 22 % más bajo que el de los controles. El estado cardiorrespiratorio fue diferente entre los supervivientes (32,4 ± 8,3 ml/(kg/min); β = 0,11; intervalo de confianza [IC] del 95 % 0,07-0,14) y los controles (41,6 ± 9,4 ml/(kg/min); β = 0,16; IC del 95 %: 0,13-0,18), a pesar de un nivel clínicamente equivalente de MVPA [supervivientes (27,5 ± 27,4 min/día) y controles (33,4 ± 24,2 min/día)]. El estado (ser superviviente) y la edad de los participantes se asociaron negativamente con la aptitud cardiorrespiratoria, mientras que la MVPA y el género masculino se asociaron positivamente con la aptitud cardiorrespiratoria.

Nuevamente, Caru *et al* ⁽⁵⁵⁾ en el año 2020 buscó establecer el impacto de la quimioterapia para LLA en este caso aplicando el “máximo cardiopulmonary exercise test” o CPET en un grupo de 250 sobrevivientes de LLA durante la infancia corroborando que los pacientes sobrevivientes el 100 % de los sobrevivientes completó un CPET máximo confirmado por el logro de dos de tres de los siguientes criterios: 197 sobrevivientes (91,2 %) alcanzaron un valor RER máximo de ≥ 1,15, 197 sobrevivientes (91,2 %) alcanzaron una puntuación RPE > 7, y 210 supervivientes (97,2 %) alcanzaron una frecuencia cardíaca máxima ≥ 85 % del valor previsto. El análisis de regresión lineal mostró una asociación significativa entre la dosis acumulada de doxorubicina de los sobrevivientes y su pico de VO₂ medido. Se observaron e informaron dos eventos adversos no fatales al final de la CPET máxima, mientras que se informaron eventos adversos no fatales en 5

sobrevivientes durante el período de recuperación. Ninguno de estos eventos resultó en una complicación a largo plazo.

Gendron *et al* ⁽⁵⁶⁾ en el 2020, adicionalmente a demostrar la disminución de la capacidad pulmonar en los pacientes sobrevivientes de LLA, logró demostrar las implicaciones que estas poseen sobre el desarrollo cognitivo de los estos pacientes. La cohorte fue de 52% masculina y 48% femenina. Un total de 182 supervivientes (83 %) tienen un estado cardiorrespiratorio inferior al previsto (<100 %). Nuestros análisis muestran que existe una asociación entre una buena aptitud cardiorrespiratoria y la velocidad de procesamiento (fracción preventiva del 70 % para la mano dominante ($p < 0,01$) y del 65 % para la mano no dominante ($p < 0,01$)) y con la flexibilidad cognitiva identificada como la medida de cambio de categoría de la fluidez verbal D-KEFS (fracción preventiva del 61 %; $p < 0,05$).

III. Pregunta de Investigación

¿Existe diferencia en la aptitud cardiorrespiratoria en pacientes pediátricos en pacientes sobrevivientes de Leucemia Linfoblástica Aguda en comparación a niños sanos? Y de ser así, ¿Cuál es el impacto de la LLA en su aptitud cardiorrespiratoria en relación a los pacientes sanos?

IV. Justificación

Debido a todo lo previamente desarrollado, el conocimiento actual define que Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la neoplasia maligna más frecuente en pediatría y que debido a los avances médicos la tasa de curación o supervivencia alcanza el 75%, sin embargo, debido a los efectos de la patología y el tratamiento existe afectación de la aptitud cardiorrespiratoria en niños, ocasionando disfunción motora que produce una disminución significativa de la calidad de vida en estos pacientes ^{2,53,54}.

A pesar de que existe literatura con evidencia sólida de la disminución de aptitud cardiorrespiratoria en estos sobrevivientes como consecuencia de los efectos adversos asociados a los tratamientos terapéuticos, es importante ampliar y valorar toda la información posible sobre el tema y conociendo la prevalencia de esta patología en nuestro hospital es importante lograr un

diagnóstico lo más precoz posible. De esta forma se evaluará la validez y estandarización de la prueba de Harvard, que a su vez permite estimar las variables en estudio y determinar el efecto de un programa adecuado de ejercicios.

La prueba de escalón de Harvard es un método adecuado, práctico y efectivo que puede determinar el VO_2 máx que puede ser aplicable a pacientes independientemente al grado de actitud físico, de forma de estudiar el acondicionamiento físico de los pacientes sobrevivientes de LLA en nuestra institución con la finalidad de obtener un valor predictivo y susceptibilidad de nuestros pacientes de padecer alto riesgo cardiovascular y bajo acondicionamiento físico, lo cual disminuye la calidad y esperanza de vida. Identificar de forma temprana los pacientes con riesgo, permite tomar conductas terapéuticas en pro de mitigar los efectos de los medicamentos quimioterápicos y efectos nocivos de la enfermedad en pacientes sobrevivientes de LLA.

Capítulo III

Hipótesis

I. Hipótesis Alterna

La Aptitud Cardiorrespiratoria de niños con edades entre 5 y 19 años sobrevivientes de Leucemia Linfoblástica Aguda mediante la Prueba del Escalón de Harvard (Harvard Step Test) es diferente a la de pacientes del mismo grupo etario considerados sanos

II. Hipótesis Nula

La Aptitud Cardiorrespiratoria de niños entre 5 y 19 años sobrevivientes de Leucemia Linfoblástica Aguda medida mediante la Prueba del Escalón de Harvard (Harvard Step Test) no presenta diferencias en comparación con niños sanos.

Capítulo IV

Objetivos

I. Objetivo general:

- Documentar la Aptitud Cardiorrespiratoria de niños en edades entre 5 y 19 años sobrevivientes de Leucemia Linfoblástica Aguda mediante la evaluación de la condición física utilizando la Prueba del Escalón de Harvard y compararla con la aptitud cardiorrespiratoria de niños sanos entre 5 y 19 años.

II. Objetivos Específicos:

1. Detectar factores asociados (obesidad, hipertensión, secuelas motoras, cardiotoxicidad) que pudieran limitar la aptitud cardiorrespiratoria de niños sobrevivientes de LLA.
2. Buscar signos tempranos de disminución en la aptitud cardiorrespiratoria en este grupo de pacientes.
3. Comparar la aptitud respiratoria de los niños sobrevivientes a LLA con la reportada en niños sanos.

Capítulo V

Material y Métodos

I. Diseño de investigación

Se realizó un estudio comparativo, prospectivo, analítico, que se aplicará a pacientes sobrevivientes de Leucemia Linfoblástica Aguda que tengan entre 5 y 19 años mediante la prueba del escalón de Harvard en el departamento de Hematología del Hospital Universitario Dr. “José Eleuterio González”, durante el periodo comprendido de diciembre 2021 a diciembre 2022.

II. Población de estudio

La población del presente estudio está determinada por la totalidad de pacientes sobrevivientes a LLA que sean evaluados en el período comprendido entre diciembre de 2021 a 2022.

- Grupo de niños en fase de vigilancia con LLA: Pacientes de 5-19 años con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en fase de vigilancia atendidos en el servicio de Hematología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.
- Grupo de niños sanos: Pacientes de 5-19 años con que no tengan antecedente de ninguna enfermedad ni tomen algún medicamento.

III. Muestra

La muestra de estudio se consideró como un grupo de pacientes sobrevivientes a LLA entre 2021 a 2022. El número de pacientes fue determinado mediante la diferencia de dos proporciones, determinando una n de 35,98 individuos para obtener resultados estadísticamente significativos. En este contexto se tomará de forma aleatoria un total de 36 pacientes sobrevivientes de LLA entre las fechas comprendidas en el estudio de 5 a 19 años de edad. Adicionalmente se tomará como grupo control de pacientes de edad similar de la consulta de niño sano.

DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES				
$n = \frac{(p_1q_1 + p_2q_2)(K)}{(p_1 - p_2)^2}$				
valor P1	0.2	0.16		n = 35.9888889
valor Q1	0.8		0.09	
valor P2	0.5	0.25		
valor Q2	0.5			
valor K	7.9			

Los pacientes seleccionados para el estudio cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Grupo de niños en fase de vigilancia con LLA: Pacientes entre 5 y 19 años con diagnóstico de LLA que se encuentren en fase de vigilancia, que deseen participar y que hayan sido tratados en el departamento de Hematología Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.
- Grupo de niños sanos: Niños entre 5 y 19 años, que no tengan antecedente de ninguna enfermedad, que no tomen ningún medicamento y que deseen participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

*Grupo de niños en fase de vigilancia con LLA:

- o Pacientes menores de 5 años o mayores de 19 años.
- o Pacientes que no deseen participar en el estudio.
- o Pacientes que no hayan sido tratados en el departamento de Hematología Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.
- o Pacientes que no tengan LLA
- o Pacientes que no se encuentren en fase de vigilancia.

***Grupo de niños sanos:**

- Niños menores de 5 años o mayores de 19 años.
- Niños que no deseen participar en el estudio.
- Niños que tengan alguna enfermedad, discapacidad física o intelectual.
- Niños que tomen algún medicamento.

Criterios de eliminación:

- Que no realicen adecuadamente la prueba del escalón.
- Que no deseen continuar con el estudio.

Proceso de captura de sujetos

- Grupo de pacientes con LLA en fase de vigilancia: Se reclutarán voluntariamente a los pacientes entre 5-19 años con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en Fase de Vigilancia que fueron tratados en el departamento de Hematología en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y se les invitará a participar en este estudio , se les explicará en que consiste la prueba del escalón y los beneficios que se obtendrán por su participación en este estudio, se registrarán sus datos, se conseguirán los consentimientos y asentimientos informados y se citará a una segunda visita para realizar la prueba del escalón y la toma de pulsos para evaluar su función cardiopulmonar.
- Grupo de niños sanos: Se realizará una convocatoria abierta en el departamento de Hematología invitando a familiares (hermanos, primos, sobrinos que tengan entre 5 y 19 años) de pacientes que acuden a la consulta, que no tengan antecedente de alguna enfermedad y no estén tomando ningún medicamento y deseen participar en nuestro estudio , se tomarán sus datos para explicarles en que consiste el estudio y la prueba del escalón de Harvard , y posteriormente se les citará para que realicen la prueba del escalón y se tomen sus pulsos para evaluar su función cardiopulmonar.

Cuadro 1. Operacionalización de Objetivos.

Objetivo General: Conocer la Aptitud Cardiorespiratoria de niños en edades entre 5 y 19 años sobrevivientes de Leucemia Aguda mediante la evaluación de la condición física utilizando la Prueba del Escalón de Harvard.				
Objetivos Específicos	Nivel	Actividad (es)	Instrumento (s)	Recurso(s)
Desarrollar un método confiable (El Test de Harvard) para la evaluación de la condición física de niños con edades entre 5 y 10 años sobrevivientes de Leucemia Aguda.	Evaluación	Revisión bibliográfica para conocer, analizar y contrastar la efectividad de Prueba del Escalón de Harvard.	Registro de páginas electrónicas. Consultas Virtuales.	Humano: Investigadora. Materiales: Computador Internet Test.
Detectar la presencia de factores hemodinámicos que pudieran limitar la Aptitud Cardiorespiratoria de niños sobrevivientes de Leucemia Aguda.	Conocimiento	Monitorización Hemodinámica a los pacientes tomados como muestra.	Equipos disponibles de monitorización hemodinámica en centro de salud.	Humano: Investigadora – Personal Médico. Materiales: Equipos especializados
Evaluar el efecto de un programa de ejercicios físicos en el sistema cardiopulmonar de niños sobrevivientes de Leucemia Aguda	Análisis	Registro de notas. Seguimiento y control.	Cuaderno Descriptivo	Humano: Investigadora Materiales: Pruebas especializadas y Cuaderno de notas.

Fuente: Aliaga. 2021.

Harvard Step Test (Prueba del Escalón)

La Prueba del Escalón de Harvard o Step Test es una estrategia sencilla y eficiente que permite conocer y evaluar la capacidad cardiovascular de un individuo. Se basa en el tiempo de duración y de recuperación después del ejercicio. Describe un índice confiable para valorar la tolerancia aeróbica.

Requerimientos para la prueba:

- * Un escalón (Tipo banco) con una altura de unos 30 cm para ambos sexos
- * Cronómetro o reloj.

Procesos para llevar a cabo la Prueba del Escalón

Se le explicó al paciente la forma correcta de subir y bajar el escalón:

Poner un pie sobre el escalón, sube poniendo ambos pies en el mismo, extiende completamente las piernas al estar arriba del escalón y endereza la espalda, e inmediatamente desciende con el pie que subió primero (Los brazos se deben mantener a los lados):

* Se sugiere un ritmo y consonancia de 2 segundos para cada ejecución completada descrita anteriormente (30 ejecuciones por minuto) durante 5 minutos.

* La prueba se detiene al completar el tiempo requerido o con la extenuación, o cuando ya no es capaz de seguir el ritmo.

* Toma asiento preferiblemente y ya en reposo se realiza la toma tres tomas de pulsaciones, de 30 segundos cada una, aplicando la siguiente dinámica:

- Pasado un (1) minuto después de finalizar la prueba se toma la frecuencia del pulso durante 30 segundos, siendo esta la P1 (Frecuencia 1).
- Seguidamente, pasado dos (2) minutos, se toma la frecuencia del pulso durante 30 segundos más = P2 (Frecuencia 2).
- Y pasado tres (3) minutos, considerando el mismo tiempo se determina P3 (Frecuencia 3).

Valoración de los Resultados de la Prueba del Escalón (Clasificación del Índice de aptitud cardiorrespiratoria)

A manera estándar, la Capacidad Cardiovascular se determina de acuerdo a los siguientes rangos de valores:

* > (Mayor) de 90 pulsaciones = Excelente.

* Entre 80 y 89 pulsaciones = bueno.

* Entre 65 y 79 pulsaciones = Medio.

* Entre 55 y 64 pulsaciones = Débil.

* < (Menor) de 55 pulsaciones = Mal²⁴.

Cálculo del índice de aptitud cardiorrespiratoria (IAC)

(Duración del ejercicio x 100): (2) (P1 + P2 + P3).

Nombre de la variable	Definición	Tipo de variable	Reportada como
Edad actual	Edad actual en años	Cuantitativa, discreta.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
Peso actual	Peso actual en kilogramos	Cuantitativa, continua.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
Talla actual	Altura actual en centímetros.	Cuantitativa, continua.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
IMC actual	Índice de masa corporal actual	Cuantitativa, continua.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
Dosis de antracíclicos	Dosis de medicamentos antracíclicos que recibió el paciente.	Cuantitativa, continua.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
Edad en fase de vigilancia.	Edad en años al momento de entrar en fase de vigilancia.	Cuantitativa, discreta.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
Peso en fase de vigilancia.	Peso en Kg al momento de entrar en fase de vigilancia.	Cuantitativa, continua.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
Talla en fase de vigilancia.	Altura en cms al momento de entrar en fase de vigilancia.	Cuantitativa, continua.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
Edad al final de la QT	Edad en años al final de recibir la Quimioterapia.	Cuantitativa, discreta	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
Peso al final de la QT	Peso en Kg al final de recibir la Quimioterapia.	Cuantitativa, continua.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
Talla al final de la QT	Altura en cms al final de recibir la Quimioterapia.	Cuantitativa, continua.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
Duración de la prueba	Tiempo en minutos que duró la realización de la prueba del escalón.	Cuantitativa, continua.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
Completo la prueba del escalón	Si o No , completo en minutos (5 minutos) la prueba del escalón	Cualitativa, nominal.	Frecuencia y porcentaje.
Pulso 1er min	Pulso en latidos por minuto después del primer minuto de haber terminado la prueba del escalón.	Cuantitativa, discreta.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil

Pulso 2do min	Pulso en latidos por minuto después del segundo minuto de haber terminado la prueba del escalón.	Cuantitativa, discreta.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil
Pulso 3er min	Pulso en latidos por minuto después del tercer minuto de haber terminado la prueba del escalón.	Cuantitativa, discreta.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil
Puntuación	Puntuación del índice de la aptitud cardiorrespiratoria	Cuantitativa, continua	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil
Clasificación	Clasificación del índice de la aptitud cardiorrespiratoria	Cualitativa, ordinal.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil

IV. Análisis estadístico

Los datos se analizarán utilizando el paquete estadístico SPSS Statistics para Mac v. 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY). Se realizará un análisis descriptivo; las variables continuas se describen como medias y desviación estándar, medianas y rangos. Las características clínicas se evaluarán en el grupo de pacientes con LLA utilizando el índice de la aptitud cardiorrespiratoria obtenido por el puntaje de la prueba del escalón de Harvard y comparando este índice con el grupo de los niños sanos con la prueba X^2 . Las variables nominales dicotómicas se compararán mediante la prueba exacta de Fisher. Las variables numéricas se compararán mediante la Prueba U de Mann-Whitney si la distribución es no paramétrica ó la prueba t de Student si la distribución es paramétrica. Las pruebas de normalidad se realizarán con una prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se considerará $p < 0.5$ como significativa, se utilizará SPSS 20.0 para el análisis estadístico.

V. Consideraciones éticas

1. Se garantizará que este estudio tenga apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, lo que brindará mayor protección a los sujetos del estudio.

2. Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, buenas prácticas clínicas y se llevará a cabo en plena conformidad con los siguientes Principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:
 - Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
 - El protocolo será sometido a evaluación por el Comité de Investigación y Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.
 - Este protocolo será realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
 - Este protocolo guardará la confidencialidad de las personas.
 - Este protocolo se suspenderá si se comprueba que los riesgos superan los posibles beneficios.
 - La publicación de los resultados de esta investigación preservará la exactitud de los resultados obtenidos.

3. Se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Nüremberg y el Informe Belmont.

VI. Consentimiento informado

Se brindó a cada paciente y su tutor en caso de ser menor de edad un consentimiento informado, el cual es un documento médico legal que explica el procedimiento que se llevará a cabo, en este caso se explicará cómo se realiza la prueba del escalón de Harvard, y que no tiene ningún costo ni recibirá algún estímulo económico, ya que la finalidad de nuestro estudio es con fines de investigación. Se explicará que la información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador y no se mencionarán nombres ni registros, se colocarán números de folios internos para proteger sus identidades, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos, como se comentó, no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato. El consentimiento informado se obtendrá antes de la realización de la

prueba del escalón de Harvard, se les explicará a los pacientes y a los padres/tutores el objetivo que tiene nuestro estudio sobre conocer la función cardiopulmonar de los pacientes con LLA en fase de vigilancia y compararlo con la función cardiopulmonar de niños sanos. Se mencionará que este estudio tiene un riesgo mínimo, sin embargo, los pacientes pueden experimentar mareos, riesgo de caídas o cansancio. Se les comentara que este estudio es completamente voluntario y en cualquier momento que deseen dejar de participar pueden hacerlo.

VII. Comité de ética

El protocolo se sometió inicialmente para aprobación por parte del comité de ética del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

VIII. Confidencialidad

En este estudio se resguardará la información personal de los participantes para salvaguardar la confidencialidad de su participación en el estudio. No se expondrán los nombres de dichos pacientes desde el inicio hasta el final de la investigación. Sus datos serán registrados con folios internos en una base de datos para proteger su información.

IX. Financiamiento

Esta investigación no recibe financiamiento de ninguna especie, se realizará con recursos del Departamento de Hematología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y de los propios investigadores participantes.

X. Cronograma

ACTIVIDADES	Diciembre 2021	Enero 2022	Febrero 2022	Marzo 2022	Abril 2022	Mayo-Julio 2022	Agosto 2022	Septiembre-Octubre 2022	Noviembre 2022	Diciembre 2022	PRODUCTOS ENTREGABLES
Tema/Propuesta	X										Seminario I
Documentación Bibliográfica		X	X								N/A
Planteamiento del Problema e Hipótesis			X								Seminario II
Redacción del protocolo				X							PROTOCOLO
Prueba piloto					X						Seminario III (Reporte estudio Piloto)
Registro						X					NUMERO DE REGISTRO
Estandarización de Métodos							X				N/A
Recolección de Datos								X			BASE DE DATOS
Análisis de resultados								X			ANALISIS ESTADISTICO
Presentación de avances								X			Seminario IV
Redacción del Escrito								X	X		BORRADOR DE ARTICULO
Envío a Publicación									X	X	CARTA DE RECEPCION
Difusión en Foros o Congresos									X	X	CONSTANCIA

Capítulo VI

Resultados

I. Características demográficas de los grupos de estudio

Se realizó la selección aleatoria de un total de 36 pacientes sobrevivientes de LLA comprendidos entre los 5 y 19 años con un promedio de edad con un promedio de $11,6 \pm 7,2$ años de edad con una distribución de sexo femenino y masculino de 20 y 16, respectivamente para un 55,5 y 44, 5 % de la muestra; comparado con 36 pacientes sanos seleccionados de forma aleatoria de la consulta de niño sano con una edad promedio de $8,8 \pm 6,5$ años y una distribución similar de 20 pacientes femenino y 16 masculinos. Llevando a cabo la comparabilidad estadística encontramos que ambos grupos son comparables con un valor de p menor a 0,05 tanto para edad como la distribución por sexo.

Continuando con la descripción de los pacientes del grupo de estudio, debemos mencionar que según el inmunofenotipo 3 o 8,3 % era sobrevivientes de LLA pre-B; 2 o 5,5 % de LLA pro-B; 30 u 83,3 % de LLA –B común y solo 1 con LLA de células T.

Según el tipo de riesgo al momento del diagnóstico encontramos que 9 o 25 % eran de riesgo bajo, 12 o 33,3 % como intermedio y finalmente 15 o 41, 7% como alto. Estos pacientes tuvieron un tiempo promedio de vigilancia de $31,1 \pm 20,7$ meses.

Con respecto al tratamiento recibido, 32 o el 89,9 % de la muestra recibió tratamiento con antracíclicos y solo 11 o 30,6 % recibieron Cardioxane®.

Los presentes datos se resumen en la Tabla No 1. Características demográficas y generales

Grupo de niños con LLA N= 36		Grupo de niños con sanos N= 36	P
Variable	N (%)	N (%)	
Edad actual			
Media (DE), min-máx.	11.6 (7.2), 5- 19	8.8 (6.5), 6-14	0.046
Género			
Femenino	20 (55.5)	20 (55.5)	0.001
Masculino	16 (44.4)	16 (44.4)	
Inmunofenotipo			
LLA pre-B	3 (8.3)		
LLA pro-B	2 (5.5)		
LLA B común	30 (83.3)		
LLA T	1 (2.7)		
Riesgo			
Riesgo bajo	9 (25)		
Riesgo Intermedio	12 (33.3)		
Riesgo Alto	15 (41.7)		
Tiempo en vigilancia			
Media en meses (DE)	31.1 (20.7)		
Min – máx.	2 – 120		
Antracíclicos			
Uso de antracíclicos			
Si	32 (89.9)		
No	4 (11.1)		
Cardioxane			
Uso de Cardioxane			
Si	11 (30.6)		

No	25 (69.4)			
----	-----------	--	--	--

Tabla 1 Características demográficas y generales de los grupos de estudio.

Estado nutricional según grupo de estudio

En cuanto al estado nutricional de nuestros pacientes, encontramos que, en el grupo de estudio, el IMC promedio es de $22,2 \pm 6,8$ Kg/m² en tanto en el grupo control se evidencia que el IMC promedio es de $18,3 \pm 0,5$ Kg/m². Aplicando la prueba Chi-cuadrado para corroborar la significancia de la diferencia en el IMC entre el grupo de niños sanos y el grupo de niños en fase de vigilancia con una diferencia estadísticamente significativa de una $P < 0.005$.

		N	Media	DE
IMC	Grupo de niños con en vigilancia de LLA	36	22.2	6.8
	Grupo de niños sanos	36	18.3	0.5

Tabla 2. Índice de masa corporal promedio según grupo de estudio

En cuanto a la distribución de pacientes, según la clasificación de la OMS del estado nutricional según IMC, encontramos que en el grupo LLA 18 o 50 % de los pacientes se encontraban en un estado nutricional adecuado, 5 o 13,9 % se encontraban en sobrepeso y 13 o 36,1 % en cualquier grado de obesidad. El estado nutricional del grupo control se distribuía en 23; 6 y 7 o 63,8 %; 16,6 % y 19,4 % para estado nutricional adecuado, sobrepeso y obesidad respectivamente. Comparando los grupos mediante la prueba de Chi cuadrado encontramos que no existe una diferencia estadísticamente significativa con una p de 0,2 para nuestro nivel alfa, llegando a ser comparables entre sí.

	Estado nutricional adecuado	Sobrepeso	Obesidad
	N (%)	N (%)	N (%)
Grupo de niños con en vigilancia de LLA	18 (50)	5 (13.9)	13 (36.1)
Grupo de niños sanos	23 (63.8)	6 (16.6)	7 (19.4)

Tabla 3. Distribución de pacientes según estado nutricional propuesto por OMS

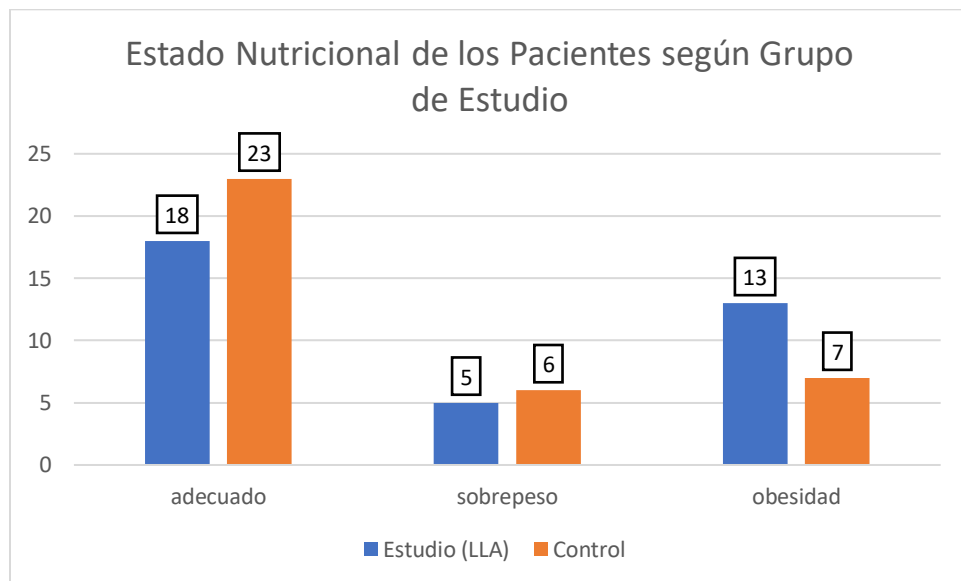


Gráfico Nro 1. Distribución de pacientes según estado nutricional propuesto por la OMS

Actividad física promedio y semanal de los pacientes

Previo a determinar la prueba de Harvard, se llevó a cabo el interrogatorio de los familiares de pacientes para establecer la actividad física basal y semanal de los pacientes, encontrándose que los pacientes del grupo de estudio LLA, solo 5 o 13,8 % de ellos presentaban actividad física basal y de estos 4 o el 80 % presenta actividad menos de 5 veces por semana y 1 o 20 % con más de 5 días; en contraste al grupo de estudio donde 22 o 61,1 % presenta actividad física basal con 14 o 63,6 % con actividad inferior a 5 días a la semana y 8 o 36,3 % con actividad por encima de 5 días a la semana. Aplicándose la prueba Chi-cuadrado para corroborar la significancia de la actividad

entre el grupo de niños sanos y el grupo de niños en fase de vigilancia con una diferencia estadísticamente significativa de una $P < 0.005$.

	Grupo de niños en fase de vigilancia de LLA N= 36		Grupo de niños sanos N=36	
	Si	No	Si	No
Actividad física	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
	5	31	22	14
Veces a la semana que hacen actividad física	<5 veces a la semana	>5 veces a la semana	<5 veces a la semana	>5 veces a la semana
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
	4 (80)	1 (20)	14 (63.6)	8 (36.3)

Tabla 4. Actividad física basal y por semana de los pacientes.

Índice de recuperación según grupo de estudio

Posterior a aplicar la prueba de escalón de Harvard, encontramos los índices de recuperación. En el grupo de pacientes sobrevivientes de LLA encontramos que 8 (22,2 %) pacientes obtuvieron resultados considerados como “Bueno”; 19 (52,7 %) resultado “Promedio” y 9 (25 %) como “Pobre” y ninguno de los pacientes en este grupo fue considerado “Excelente”. En tanto en el grupo control se obtuvo que 5 (13,8 %) obtuvieron resultado “Excelente”, 18 (50 %) como “Bueno” y 13 (36,1 %) como “Promedio” cabe destacar que en este grupo ninguno obtuvo un resultado catalogable como “Pobre”.

	Clasificación del índice de recuperación				
	Excelente	Bueno	Promedio	Pobre	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Grupo de niños sanos	5 (13.8)	18 (50)	13 (36.1)	0 (0)	36 (100)

Grupo de niños con LLA	0 (0)	8 (22.2)	19 (52.7)	9 (25)	36 (100)
-------------------------------	-------	----------	-----------	--------	----------

Tabla 5. Distribución de pacientes según resultado de prueba de escalón de Harvard

Desglosando el valor promedio de recuperación según grupo etario en los pacientes de estudio sobrevivientes de LLA y controles encontramos que:

- Pacientes del grupo de estudio: Entre los 5 a 10 años encontramos un total de 15 pacientes con un valor promedio de recuperación $52,2 \pm 9,7$ puntos; para los 11 a 15 años encontramos 16 pacientes con un valor promedio de $48,3 \pm 12,4$ puntos y finalmente pacientes mayores de 16 años fueron 5 con un valor promedio de $50,6 \pm 15,5$ puntos. En general este grupo presentó un valor promedio de $50,3 \pm 11,6$ puntos, cuando se realiza el análisis estadístico intergrupar con prueba *t* se obtiene una *p* de 0,092 encontrando que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos etarios de los sobrevivientes de LLA.
- Pacientes del grupo control: El presente grupo solo pudo dividirse en dos grupos, los pacientes de 5 a 10 años con un valor promedio $64,6 \pm 11,5$ puntos y los de 11 a 15 años con un valor promedio de $72,2 \pm 9$. El valor promedio de este grupo fue de $65,2 \pm 11,4$. Debido a la diferencia en la distribución de los grupos no se pudo contrastar mediante prueba *t* o chi cuadrado.

Aplicando pruebas no paramétricas para comparar los valores promedio de los dos grupos de estudio encontramos que tanto por la U de Mann-Whitney y W de Wilconxon para comparar el índice de recuperación entre los niños en fase de vigilancia de LLA y los niños sanos se obtiene una *p* menor a 0,05 estadísticamente significativa. Igualmente, al aplicar la prueba *t* para comparación de muestras pareadas de diferente significancia se obtiene un valor de 4.34 correspondiente a una *p* de dos colas de 0,01.

Grupo de edad	N	Media	DE
5 – 10 años	15	52.2	9.7
11 – 15 años	16	48.3	12.4
>16 años	5	50.6	15.5

Total	36	50.3	11.6
--------------	----	------	------

Tabla 6. Índice de recuperación agrupado por grupo de edades en niños en fase de vigilancia con LLA.

Grupo de edad	N	Media	DE
5 – 10 años	33	64.6	11.5
11 – 15 años	3	72.2	9.0
Total	36	65.2	11.4

Tabla 7. Índice de recuperación agrupado por grupo de edades en niños sanos

	Valor de la Prueba
U de Mann- Whitney	262.5
W de Wilcoxon	928.5
Z	4.34
Sig. Asintótica (bilateral)	<0.005

Tabla 8. Análisis estadístico paramétrico y no paramétrico del índice de recuperación

Correlación entre IMC y tiempo de vigilancia con el índice de recuperación en grupo LLA

En el grupo de estudio se procedió a analizar la correlación que hay entre el índice de recuperación de los pacientes y variables que pudiesen influir sobre su score en la prueba de Harvard. Encontrando que según el test de correlación de Pearson se presenta una correlación leve negativa entre el índice de recuperación y el IMC con un valor de p significativo de 0,03; demostrando que a mayor índice de masa corporal, menor índice de recuperación. Adicionalmente se lleva a cabo la misma correlación contrastando el índice de recuperación y el tiempo de vigilancia encontrando una correlación negativa de -0,36 y una p menor a 0,07, que a pesar de no ser estadísticamente significativa demuestra que existe una tendencia a menor rendimiento físico con mayor tiempo de vigilancia del paciente.

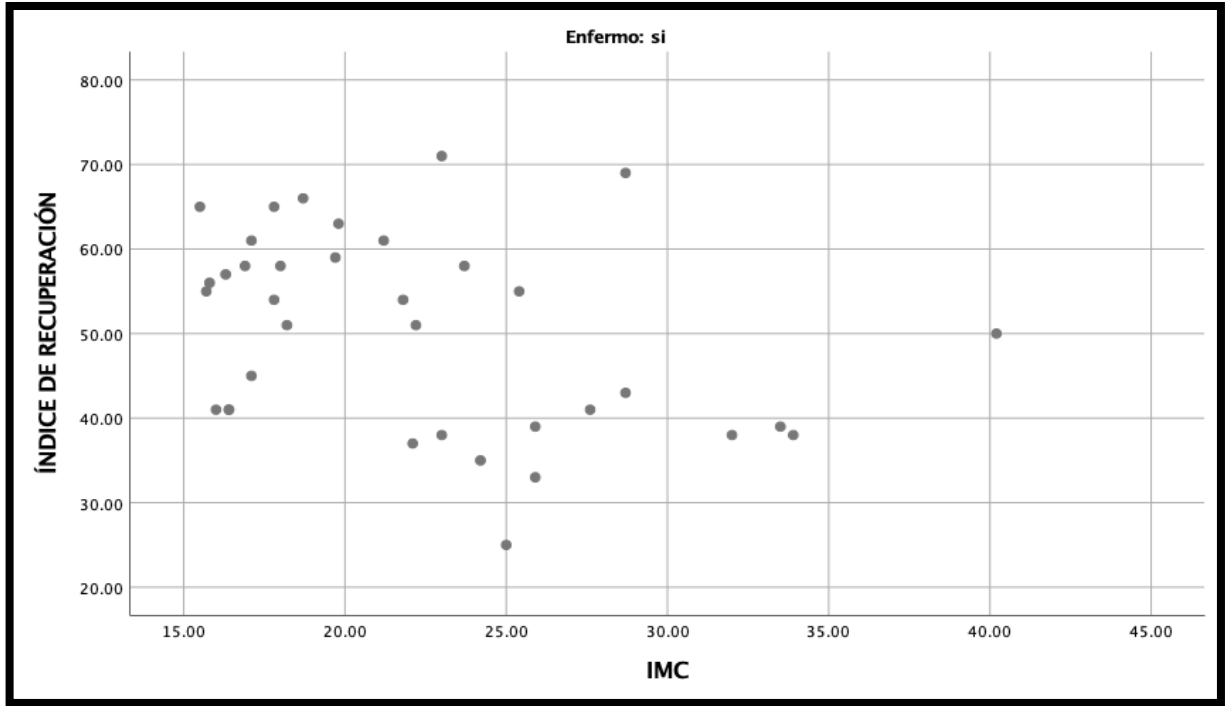


Gráfico Nro 2. Correlación entre Índice de Recuperación e IMC en pacientes sobrevivientes de LLA

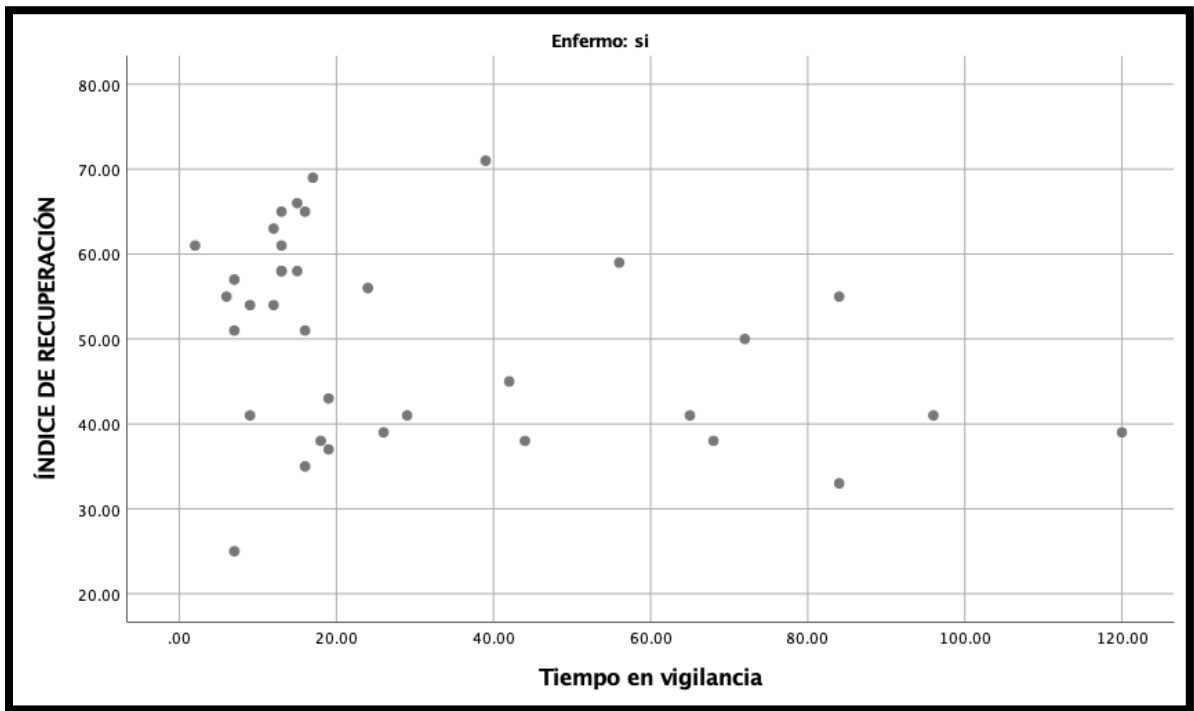


Gráfico Nro 3. Correlación entre Índice de Recuperación y tiempo en vigilancia en pacientes sobrevivientes de LLA

Correlación entre el Índice de recuperación y el IMC	Correlación de Pearson	-0.359
	Sig. (bilateral)	0.032
	N	36

Tabla 9. Correlación entre el Índice de recuperación y el IMC en el grupo de niños en fase de vigilancia con LLA.

Correlación entre IMC con el índice de recuperación en grupo control

Se aplicó la prueba de correlación entre IMC e índice de recuperación en el grupo control, se observó que la correlación según Pearson es negativa de asociación leve con -0,402 con un nivel de significancia de p de 0,015. Demostrando que a mayor índice de masa corporal, menor desempeño en la prueba de escalón de Harvard.

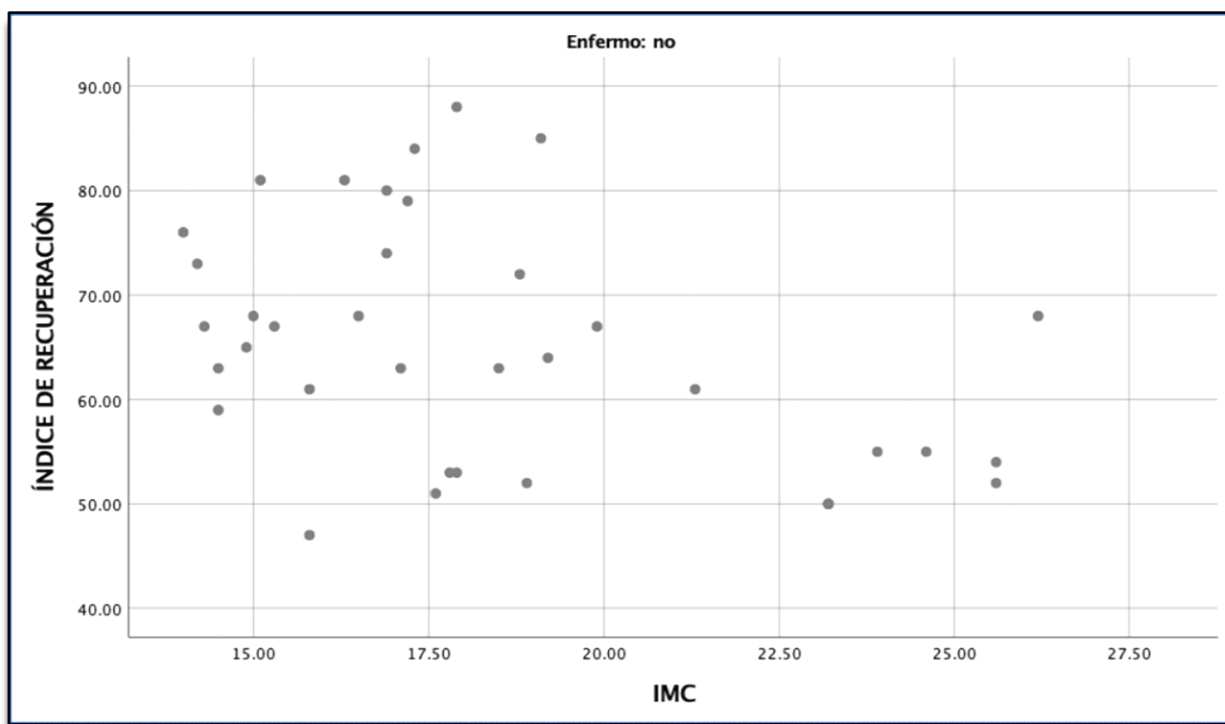


Gráfico Nro 4. Correlación entre Índice de Recuperación e IMC en pacientes control

Correlación entre el Índice de recuperación y el IMC	Correlación de Pearson	-0.402
	Sig. (bilateral)	0.015
	N	36

Tabla 10. Correlación entre el Índice de recuperación y el IMC en el grupo de niños sanos.

Es importante mencionar que no existe una correlación entre sexo y el desempeño de la prueba de escalón de Harvard en ambos grupos de estudio, siendo considerado una variable interviniente en algunas literaturas, sin embargo no es contributivo en nuestro estudio.

Análisis de variables independientes que puedan afectar el desempeño en la actividad física de los pacientes sobrevivientes a LLA

Finalmente se decide llevar a cabo un análisis detallado de valores clínicos y paraclínicos que puedan influir en la prueba de escalón de Harvard en el grupo de estudio. En ese contexto se estudiaron parámetros metabólicos como la glicemia, obteniendo un valor promedio de 91,3mg/dl; triglicéridos con un valor de 105,8mg/dl; colesterol total de 144,5mg/dl, insulina basal de 14,4mg/dl con un índice HOMA de 3,1 con valores mínimos de 0,42 a 9,1. En cuanto a la resistencia a la insulina se estableció que 18 (50 %) de los pacientes presentaba resistencia a la insulina para el momento del estudio.

	Media	Min-Máx.
Glucosa mg/dl	91.3	67 – 128
Triglicéridos	105.8	45 – 257
Colesterol	144.5	74 – 194
Insulina basal	14.4	2.7 – 43.5
Índice HOMA	3.1	.42 – 9.1

Tabla 11. Variables independientes paraclínicas e índice HOMA en sobrevivientes LLA.

Resistencia a la insulina en pacientes en fase de vigilancia con LLA	
Si	No
N (%)	N (%)
18 (50)	18(50)

Tabla 12. Variables independientes paraclínicas e índice HOMA en sobrevivientes LLA.

Sin embargo, al aplicar el Análisis de Varianza para variables múltiples encontramos que el valor de significancia de es 0,43 siendo estadísticamente no significativos para la relación entre valor de índice de recuperación y variables independientes.

ANOVA	Sig.
Índice de recuperación entre los diferentes riesgos de LLA	0.43

Tabla 13. Análisis de varianza de variables independientes e índice de recuperación.

Finalmente se buscó asociar si el tratamiento con Cardioxane ® representó un factor influyente en el índice de recuperación en el grupo de estudio; al aplicar la prueba *t* se obtiene un valor de *p* de 0,159 por lo que no representó un variable independiente significativa en el índice de recuperación

Prueba de T-Student para muestras independientes	Sig. (bilateral)
Cardioxane	0.159

Tabla 14. Prueba *t* entre pacientes sobrevivientes a LLA que recibieron Cardioxane versus aquellos que no lo recibieron.

Capítulo VII

Discusión

El estudio considera el análisis de la capacidad física y el índice de recuperación en pacientes sobrevivientes de LLA y contrastarlo con un grupo de pacientes sanos. Cabe mencionar que el hecho científico del impacto negativo de las antracíclicos considerados como parte fundamental del esquema de tratamiento para pacientes que padecen de leucemia y logrado la remisión, ha sido documentado previamente en los estudios de Morales, Ojala, Herrera y Caru. Sin embargo, el método de estudio empleado para determinar esta aseveración se centró en la reducción de la VO₂max según diferentes pruebas, siendo empleados esquemas de diseño propio de Kinesiología, el test de McMaster y el GPET.

La prueba de escalón de Harvard, y el análisis de los hallazgos clínicos obtenidos a partir del test para obtener el índice de recuperación ofrece resultados comparables a los obtenidos por los investigadores previos debido a su extrapolación y base fisiológica asociada con el VO₂max. Siendo una prueba práctica, bajo costo y reproducible que no amerita de equipos ampliamente complejos para su realización. Considerándose como una posible limitación, la condición física del paciente. A pesar de esto ningún paciente fue excluido durante la realización y seguimiento del presente estudio.

Es importante destacar que los estudio de Caru en el 2019 y 2020 establecen que el impacto negativo del tratamiento con antracíclicos afecta de forma significativa a más de 90 % de su muestra de pacientes independientemente al tiempo del diagnóstico y tiempo de vigilancia. De forma concordante el presente estudio demuestra que la totalidad de pacientes sobrevivientes presentó un desempeño físico menor en relación al grupo control. A pesar de no ser variables de igual significancia, el análisis estadístico refleja una reducción de un 10 a 20 % en relación al grupo control.

Los estudios de Morales y Ojeda; y Carolina *et al* ofrecen una explicación fisiológica asociado a la cardiotoxicidad de los medicamentos quimioterápicos y adicionalmente una reducción de las funciones motoras en los pacientes. Herrera *et al* diseño un esquema de actividades físicas en pro

de mejorar la capacidad física y flexibilidad en el grupo de pacientes sobrevivientes. Nuestro estudio adicionalmente explica que la reducción en la actividad física basal conlleva adicionalmente un aumento en el IMC de los pacientes sobrevivientes que pueden considerarse factores de riesgo cardiovascular que toma en cuenta Gendron *et al* en su estudio.

A pesar de esto existe una clara correlación negativa entre el IMC y el tiempo de vigilancia en el desempeño físico de los pacientes del grupo de estudio; y de forma sinónima en el grupo control el IMC posee un impacto negativo en el índice de recuperación. A parte de esta afirmación se buscaron otros factores intervinientes como la glicemia, la resistencia a la insulina, el índice HOMA para explicar el menor desempeño en el grupo de estudio, sin embargo, estos valores según el test de ANOVA fueron considerados como no significativos.

Finalmente se consideró si la administración de fármacos cardio-protectores poseían alguna relevancia en el índice de recuperación de los pacientes, obteniéndose que la prueba *t* no fue significativa.

De forma cónsona a los estudios citados en los antecedentes, los pacientes sobrevivientes a LLA poseen un menor rendimiento físico el cual posee implicaciones negativas sobre su calidad de vida, desarrollo psico-social y el pronóstico de los pacientes. El presente estudio afirma que los pacientes del grupo de estudio poseen un menor desempeño físico, sin embargo, resulta difícil determinar el factor de mayor relevancia, siendo por los momentos la exposición a quimioterapia la explicación de una menor actividad física basal y menor desempeño cardiorespiratorio.

Además, esto se confirma que el IMC está relacionado con menor desempeño, pero esta afirmación es correcta tanto para el grupo de estudio como el grupo control. A pesar de esto, el grupo de pacientes sobrevivientes a LLA poseen mayor IMC y una tendencia a sobrepeso y obesidad en relación al grupo control debido a una menor actividad física basal. La explicación a esto podría radicar en los estudios de Morales, Ojeda y Herrera.

Capítulo VIII

Conclusiones

Tras finalizar el estudio, se pueden extraer una serie de conclusiones:

1. Los pacientes sobrevivientes de LLA poseen un menor desempeño físico en relación a un grupo control con características demográficas similares.
2. Existe una tendencia a mayor índice de masa corporal, por lo tanto mayor sobrepeso y obesidad en el grupo de pacientes sobrevivientes al LLA.
3. El índice de masa corporal y a mayor tiempo de vigilancia son factores que poseen un impacto negativo sobre el índice de recuperación en los pacientes LLA.
4. El índice de masa corporal afecta de forma sinónima el desempeño físico en grupo de estudio y control.
5. Las variables independientes como glicemia, colesterol, triglicéridos, índice HOMA no poseen una relevancia estadísticamente significativa sobre el desempeño físico.
6. La administración de fármacos cardio-protectores no influyeron sobre el desempeño físico de los pacientes LLA.
7. Hay una tendencia a presentar menor actividad física basal en pacientes LLA y de estar presente es menor a 5 días a la semana, caso contrario en los pacientes del grupo control.
8. Debe considerarse una fisioterapia dirigida a los pacientes sobrevivientes de LLA para evitar consecuencias cardiopulmonares y metabólicas a largo plazo.

Capítulo IX Referencias

1. - González, et al. (2017). Frecuencias de edad y género de pacientes con leucemia. 2017, Número 1 Gac Med Mex 2017; 153 (1). Páginas: 44-48.
2. Thomas D. (2019), or CCSS, from the National Cancer Institute (U24 CA55727) of the National Institutes of Health.
3. Ibarra, et al. (2009). Adolescentes con leucemia aguda linfoblástica de novo: Eficacia y seguridad de un protocolo pediátrico versus uno de adultos. Gac Med Mex. 2008;144(6):485–9.
4. ASA AMERICAN ESTATISTICAL ASSOCIATION, 732 North Washington, VA 22314-1943.
5. Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Dirección General de Epidemiología 2011. Perfil Epidemiológico de Cáncer en Niños y Adolescentes. Ciudad de México; 2011. pp.155.
6. Roberts KG. Genetics and prognosis of ALL in children vs adults. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018 Nov 30;2018(1):137-145.
7. Jain T, Litzow MR. No free rides: management of toxicities of novel immunotherapies in ALL, including financial. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018 Nov 30;2018(1):25-34.
8. Dinner S, Liedtke M. Antibody-based therapies in patients with acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018 Nov 30;2018(1):9-15.
9. Puckett Y, Chan O. Acute Lymphocytic Leukemia. [Updated 2022 Jun 27]. IN:StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponible en: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459149/>
10. DeRenzo C, Krenciute G, Gottschalk S. The Landscape of CAR T Cells Beyond Acute Lymphoblastic Leukemia for Pediatric Solid Tumors. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018 May 23;38:830-837.
11. Leszczenko P, Borek-Doros A, Nowakowska AM, Adamczyk A, Kashyrskaya S, Jakubowska J, Ząbczyńska M, Pastorzak A, Ostrowska K, Baranska M, Marzec KM, Majzner K. Towards Raman-Based Screening of Acute Lymphoblastic Leukemia-Type B (B-ALL) Subtypes. Cancers (Basel). 2021 Oct 31;13(21)

12. Chennamadhavuni A, Lyengar V, Mukkamalla SKR, et al. Leukemia. [Updated 2023 Jan 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponible en: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560490/>
13. Stieglitz E, Loh ML. Genetic predispositions to childhood leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2013 Aug;4(4):270-90.
14. Perez-Andreu V, Roberts KG, Xu H, et al. A genome-wide association study of susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Blood*. 2015 Jan 22. 125 (4):680-6.
15. Hernández-González O, Ortiz-Zamudio JJ, Rodríguez-Pinal CJ, Alvarado-Morales I, Martínez-Jiménez VDC, Salazar-González RA, et al. Genetic polymorphisms of arylamine N-acetyltransferases 1 and 2 and the likelihood of developing pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2017 Dec 7. 1-8.
16. Ramos KN, Ramos IN, Zeng Y, Ramos KS. Genetics and epigenetics of pediatric leukemia in the era of precision medicine. *F1000Res*. 2018;7
17. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, Naoe T, Lengfelder E, Büchner T, Döhner H, Burnett AK, Lo-Coco F. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009 Feb 26;113(9):1875-91.
18. Valentin R, Grabow S, Davids MS. The rise of apoptosis: targeting apoptosis in hematologic malignancies. *Blood*. 2018 Sep 20;132(12):1248-1264.
19. Niño, C. y otros, (2010). Evaluación de la Aptitud Cardiorrespiratoria. Universidad de Colombia.
20. Giddings, et al. (2016). Protocolo de la atención para leucemia linfoblástica. Guía clínica y esquema de tratamiento
21. Tobar, et al. (2013). Calidad de vida en niños y adolescentes sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda. *Revista Chilena de Pediatría*, 82 (2) 113-121.
22. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):7-30.
23. Ganz PA, Hussey MA, Moinpour CM, et al: Late cardiac effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer survivors treated on Southwest Oncology Group protocol s8897 *J Clin Oncol* 26:1223–1230,2008

24. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS: Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials *Cancer* 97:2869–2879,2003
25. Perez EA Suman VJ Davidson NE, etal: Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial *J Clin Oncol* 26:1231–1238,2008
26. Seidman A Hudis C Pierri MK, etal: Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience *J Clin Oncol* 20:1215–1221,2002
27. Seidman A Hudis C Pierri MK, etal: Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience *J Clin Oncol* 20:1215–1221,2002
28. Chavez-MacGregor M Zhang N Buchholz TA, etal: Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer *J Clin Oncol* 31:4222–4228,2013
29. Hershman DL McBride RB Eisenberger A, etal: Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma *J Clin Oncol* 26:3159–3165,2008
30. Doyle JJ Neugut AI Jacobson JS, etal: Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: A population-based study *J Clin Oncol* 23:8597–8605,2005
31. Limat S Demesmay K Voillat L, etal: Early cardiotoxicity of the CHOP regimen in aggressive non-Hodgkin's lymphoma *Ann Oncol* 14:277–281,2003
32. Armenian SH, Xu L, Ky B, Sun C, Farol LT, Pal SK, Douglas PS, Bhatia S, Chao C. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 1;34(10):1122-30.
33. Muhandiramge J, Zalcberg JR, van Londen GJ, Warner ET, Carr PR, Haydon A, Orchard SG. Cardiovascular Disease in Adult Cancer Survivors: a Review of Current Evidence, Strategies for Prevention and Management, and Future Directions for Cardio-oncology. *Curr Oncol Rep*. 2022 Nov;24(11):1579-1592.
34. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860–867.
35. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436–444.
36. Hart PC, Rajab IM, Alebraheem M, Potempa LA. C-reactive protein and cancer-diagnostic and therapeutic insights. *Front Immunol*. 2020;11:595835.

37. Demers M, Krause DS, Schatzberg D, Martinod K, Voorhees JR, Fuchs TA, Scadden DT, Wagner DD. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(32):13076–13081.
38. Blann AD, Dunmore S. Arterial and venous thrombosis in cancer patients. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:394740.
39. Park SJ, Bejar R. Clonal hematopoiesis in cancer. *Exp Hematol*. 2020;83:105–112.
40. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366(9503):2087–2106.
41. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin’s disease. *JAMA*. 1993;270(16):1949–55.
42. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, Bogart J, Hu C, Forster K, Magliocco A, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):187–199.
43. Koutroumpakis E, Palaskas NL, Lin SH, Abe JI, Liao Z, Banchs J, Deswal A, Yusuf SW. Modern radiotherapy and risk of cardiotoxicity. *Chemotherapy*. 2020;65(3–4):65–76.
44. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW, Reding KW, Maliski S, Plana JC, Volgman AS, Moseley KF, Porter CB, Ismail-Khan R, et al. Impact of hormonal therapies for treatment of hormone-dependent cancers (breast and prostate) on the cardiovascular system: effects and modifications: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 2021;14(3):e000082.
45. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf*. 2000;22(4):263–302.
46. Blaes AH, Thavendiranathan P, Moslehi J. Cardiac toxicities in the era of precision medicine: underlying risk factors, targeted therapies, and cardiac biomarkers. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:764–774.
47. Chiacchio, M (2021). *Aptitud Cardiorrespiratoria*. Juneda – Palma de Mayorca/ 971 73 16 47.
48. Lopetegui, C. (2017). *Prueba del Escalón de Harvard*.

49. Wasserman, K., Hansen, J.E., Sue, D.Y., Stringer, W.W. and Whipp, B.J. (2005). Principles of exercise testing and interpretation. [Vol.3 No.3](#).
50. Battagini OD (2013). Calidad científica de las pruebas de campo para el cálculo del VO₂max. Revisión sistemática. Rev Cienc Salud. 2016;14(2):247-60.
51. Morales Carolina et. al (2012). Difusión del movimiento en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de pediatría del hospital regional base de Valdivia. Universidad Austral de Chile.
52. Herrera, M. (2019). Efectos del ejercicio aeróbico en niños de 3 a 10 años con leucemia linfoblástica aguda posterior al tratamiento de quimioterapia. Revisión bibliográfica. Universidad de Galileo – Guatemala.
53. Manchola (2017). Observaciones relacionadas con los métodos diagnósticos ideales en el paciente sobreviviente con leucemia linfoblástica aguda. Rev Hematol Mex.2016;17(3):187–94.
54. Caru (2019). Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors Have a Substantially Lower Cardiorespiratory Fitness Level Than Healthy Canadians Despite a Clinically Equivalent Level of Physical Activity. J Adolesc Young Adult Oncol. 2019 Dec;8(6):674-683.
55. Caru (2020). Maximal cardiopulmonary exercise testing in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors exposed to chemotherapy. Support Care Cancer. 2021 Feb;29(2):987-996.
56. Gendron (2020). The effect of cardiorespiratory fitness and physical activity levels on cognitive functions in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Hematol Oncol. 2020 Oct;37(7):582-598.