



Cardiotoxicidad tardía por antraciclinas usadas en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en la edad pediátrica

Late cardiotoxicity by anthracyclines used for treatment of acute lymphoblastic leukemia in pediatric age

Yuneisy Puentes-Infante¹

Vivian García-López²

Miriela Betancourt-Valladares^{3*} <https://orcid.org/0000-0002-5301-4057>

María Josefa Plá-del Toro⁴ <https://orcid.org/0000-0002-9887-2071>

Carlos Manuel Oliva-de Céspedes⁵

Sandra López-Lamezón⁶ <https://orcid.org/0000-0001-5233-3809>

¹Especialista de Primer Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, Facultad de Estomatología. Camagüey, Cuba.

²Máster en Longevidad Satisfactoria. Especialista de Primer y Segundo Grados en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, Facultad de Ciencias Médicas. Camagüey, Cuba.

³Máster en Urgencias Estomatológicas. Especialista de Primer y Segundo Grados en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, Facultad de Estomatología. Camagüey, Cuba.

⁴Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de Primer y Segundo Grados en Hematología. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, Hospital, Pediátrico “Eduardo Agramonte Piña”. Camagüey, Cuba.

⁵Máster en Atención Integral al Discapacitado. Especialista de Primer y Segundo Grados en Pediatría y Cardiología. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, Hospital Pediátrico “Eduardo Agramonte Piña”. Camagüey, Cuba.

⁶Máster en Educación Superior. Especialista de Primer Grado en Bioestadística. Profesor Auxiliar.



*Autor para la correspondencia: mbetan.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: las leucemias linfoblásticas agudas diagnosticadas en la edad pediátrica se tratan con antraciclinas con buenos resultados. Sin embargo estos fármacos producen cardiotoxicidad, lo que limita su uso.

Objetivo: identificar las alteraciones subclínicas de cardiotoxicidad tardía causadas por las antraciclinas usadas en los enfermos de leucemia linfoblástica aguda en edad pediátrica.

Método: se realizó un preexperimento con posprueba entre septiembre de 2015 y diciembre de 2016. La población en estudio estuvo constituida por 18 enfermos tratados en el Departamento de Oncología del Hospital Pediátrico de Camagüey, a los que se les realizó electrocardiograma y ecocardiograma bidimensional, *Doppler* y de flujo en color y se calculó la dosis acumulada de antraciclinas en mg/m^2 de superficie corporal.

Resultados: predominó el sexo femenino (61,11 %), la casi totalidad de los pacientes tenían 10 o más años de edad, 83,33 % presentó signos de cardiotoxicidad tardía. Prevalcieron las alteraciones electrocardiográficas (86,67 %) por taquicardia sinusal, sobre las ecocardiográficas (13,33 %) por incremento del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. Se identificó cardiotoxicidad incluso en los que recibieron dosis más bajas ($180 \text{ mg}/\text{m}^2$ y $240 \text{ mg}/\text{m}^2$) y en todos los que recibieron el tratamiento por dos años o más. Los signos ecocardiográficos aparecieron con las dosis más elevadas ($600 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $720 \text{ mg}/\text{m}^2$) mientras los signos electrocardiográficos se presentaron para las demás dosis de la droga.

Conclusiones: las alteraciones electrocardiográficas predominaron sobre las ecocardiográficas. La cardiotoxicidad se presentó cuando el tiempo de exposición a la droga fue corto y las dosis eran bajas.

Palabras clave: LEUCEMIA-LINFOMA LINFOBLÁSTICO DE CÉLULAS PRECURSORAS/tratamiento farmacológico, ANTRACICLINAS/efectos adversos, CARDIOTOXICIDAD.

ABSTRACT

Introduction: the acute lymphoblastic leukemias diagnosed in pediatric age are treated with



anthracyclines which offers good results. However, these drugs produce cardiotoxicity, which limits their use.

Objective: to identify the subclinical alterations of late cardiotoxicity caused by anthracyclines used in patients with acute lymphoblastic leukemia in pediatric age.

Method: a preexperiment was carried out with post-test between September 2015 and December 2016. The population under study was constituted by the 18 patients treated in the Oncology Department of the Pediatric Hospital in Camagüey, who underwent an electrocardiogram and two-dimensional echocardiogram, *Doppler* and color flow, and calculated the cumulative dose of anthracyclines in mg/m² of body surface area.

Results: the female sex predominated (61,11%), almost all patients were 10 or more years old, 83,33% showed signs of late cardiotoxicity. Electrocardiographic alterations prevailed (86,67%) due to sinus tachycardia, on echocardiography (13,33%) due to an increase in diastolic diameter of the left ventricle. Cardiotoxicity was identified even in those who received the lowest dose (180 mg/m² and 240 mg/m²) and in all those who received the treatment for two years or more. The echocardiographic signs appeared with the highest doses (600 mg/m² to 720 mg/m²) while the electrocardiographic signs appeared for the other doses of the drug.

Conclusions: the electrocardiographic alterations prevailed over echocardiography. Cardiotoxicity occurred even when the time of exposure to the drug was short and the doses were low.

Keywords: PRECURSOR CELL LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA-LYMPHOMA/drug therapy, ANTHRACYCLINES/adverse effects, CARDIOTOXICITY.

Recibido: 13/06/2018

Aprobado: 12/10/2018

INTRODUCCIÓN

Entre las neoplasias, las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) se diagnostican con frecuencia en edad pediátrica, durante la niñez y la adolescencia.^(1,2) En las últimas décadas se han introducido nuevas drogas antineoplásicas con la finalidad de mejorar el pronóstico de los enfermos. Paralela a este efecto



beneficioso, en muchas ocasiones estos medicamentos producen toxicidad múltiple y variada.

Entre las drogas antineoplásicas más utilizadas se encuentran las antraciclinas cuyo efecto citotóxico transitorio es beneficioso. Con su utilización se ha logrado que un mayor número de enfermos de leucemias agudas logren la remisión completa y una mayor sobrevida libre de eventos a largo plazo. Lo anterior ha revolucionado el pronóstico de la enfermedad, pero se presentan complicaciones que afectan la calidad de vida, e incluso la ponen en peligro, siendo la cardiotoxicidad una de las más graves.⁽³⁾

Se describen tres formas clínicas de cardiotoxicidad causada por las antraciclinas: la aguda o subaguda, la crónica y la tardía. La cardiotoxicidad aguda o subaguda es poco frecuente y aparece durante el tratamiento o en las horas y días posteriores, generalmente es transitoria y se caracteriza por alteraciones electrocardiográficas con cambios inespecíficos en el segmento ST, alargamiento del intervalo QT, taquicardia y extrasístoles. Puede manifestarse, además, a través de una pericarditis o miocarditis.^(4,5)

La cardiotoxicidad crónica se manifiesta después del primer año de tratamiento y se caracteriza por alteraciones estructurales en los miocitos o fibrosis miocárdica. La cardiotoxicidad tardía puede incluso aparecer hasta 20 años después del tratamiento. Por la gran variabilidad temporal en la aparición de la cardiotoxicidad se recomienda mantener el seguimiento a los enfermos tratados con antraciclinas por un período no menor a 10 años para detectar los signos subclínicos de forma precoz. La cardiotoxicidad tardía se presenta con arritmias y disfunción ventricular que ocasiona insuficiencia cardíaca.^(4,5) Se reporta que entre 3,00-25,00 % de los enfermos tratados con antraciclinas desarrollan cardiotoxicidad crónica y tardía.⁽¹⁾

El mecanismo patogénico de la cardiotoxicidad es complejo y en parte desconocido. Hay lesión del retículo sarcoplásmico y mitocondrial; modificación de las estructuras y función de las miofibrillas; modificación del acoplamiento, excitación y contracción, así como alteración en los influjos de calcio, apoptosis y pérdidas de la regeneración del músculo cardíaco. Estos fenómenos se desencadenan por la producción de especies reactivas de oxígeno, sumados a la degradación de miofilamentos, con disminución de las proteínas sarcoméricas de los miocitos. Estos hechos tienen como consecuencia la disfunción e hipertrofia de miocitos que sobreviven, con limitada capacidad de regeneración del músculo cardíaco y reducción del número de miocitos con aumento de fibrosis, lo que conlleva a un



proceso de remodelación ventricular. Con la descripción fisiopatológica anterior se intenciona destacar que la administración de antraciclina genera una lesión sobre el miocito dosisdependiente, con disfunción diastólica precoz y sistólica tardía como consecuencias.⁽⁴⁾

Las alteraciones causadas por la cardiotoxicidad pueden ser clínicas o subclínicas. Según Navarrete, Castellanos y Chaparro, citados por Cedré y cols.,⁽⁶⁾ las alteraciones subclínicas se demuestran en la práctica médica en los ecocardiogramas y otros procedimientos, cuya utilización permite identificar cambios en la funciones sistólica y diastólica, especialmente en niños, en quienes las imágenes son claras y de fácil medición.

Descritos con anterioridad los efectos cardiotóxicos en los enfermos con cáncer que reciben quimioterapia con antraciclina, y dada la importancia del seguimiento de su evolución subclínica, se desarrolló esta investigación con el objetivo de identificar las alteraciones subclínicas de cardiotoxicidad tardía causadas por las antraciclina usadas en el tratamiento de los enfermos de leucemia linfoblástica aguda en edad pediátrica, atendidos en el Departamento de Oncología del Hospital Pediátrico "Eduardo Agramonte Piña" de Camagüey.

MÉTODO

Se realizó un preexperimento con posprueba entre septiembre de 2015 y diciembre de 2016. La población en estudio estuvo constituida por los 18 enfermos de LLA en edad pediátrica tratados con antraciclina en el Departamento de Oncología del Hospital Pediátrico "Eduardo Agramonte Piña" de la ciudad de Camagüey. Todos habían recibido antraciclina hacía más de 12 meses, en diferentes períodos en los 10 años previos al inicio de la investigación, se encontraban en remisión de la enfermedad, sin manifestaciones clínicas cardiovasculares, sin otro diagnóstico hematológico y sin otro antineoplásico.

Para la recolección de la información se elaboró por los autores una planilla de recolección de datos. Se utilizaron también las historias clínicas de los enfermos, de donde se extrajeron los siguientes datos: tiempo de tratamiento, dosis acumulada de antraciclina, momento en que culminó el tratamiento, edad al momento del diagnóstico e inicio del tratamiento, y otros tratamientos indicados.



La presencia de signos subclínicos de cardiotoxicidad se evaluó mediante el electrocardiograma (ECG) y el ecocardiograma, pruebas funcionales realizadas a todos los casos. Se calculó, además, la dosis acumulativa de antraciclina (DAA) recibida en mg/m^2 de superficie corporal (SC). La DAA se determina sumando las dosis administradas en cada ciclo de tratamiento.

Se realizó el ECG de 12 derivaciones estándar. Para ello, se utilizó un electrocardiógrafo digital CARDIOCID Bs a 25 mm/seg, con el paciente en decúbito supino y después de 10 minutos de reposo, siempre previo a la realización de la ecocardiografía. Para la interpretación del ECG se tuvieron en cuenta las variables: ritmo, frecuencia cardíaca, desviación axial del complejo QRS, voltaje y duración del complejo QRS y del intervalo QT, y duración del segmento PR.

El ecocardiograma se realizó con un ecocardiógrafo con registro de modo M bidimensional y *Doppler* pulsado, continuo y color ALOKA 4000, con el paciente en posición decúbito supino y después de diez minutos de reposo. Para determinar la función ventricular se estudiaron las funciones sistólica y diastólica. La función sistólica se evaluó midiendo la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la fracción de acortamiento (FAC), tabique interventricular (TIV), pared posterior del ventrículo izquierdo (PpVI), volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (VTSVI) y diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (DsVI). La función diastólica se evaluó mediante el patrón de llenado diastólico, expresado por el índice E/A (eyección y acortamiento, que relaciona la onda de llenado rápido precoz E con la onda de llenado debida a la contracción auricular A), el valor del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DdVI), y el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (VTDVI).

Los resultados de las pruebas funcionales realizadas fueron comparados con los de referencia⁽⁷⁾ e interpretados por un equipo de investigación del Servicio de Cardiología del Hospital Pediátrico “Eduardo Agramonte Piña”, bajo la dirección de un especialista de primer y segundo grados en pediatría y cardiología. Se consideró la existencia de cardiotoxicidad cuando al menos uno de los parámetros estudiados se encontraba alterado en una de las pruebas funcionales realizadas. Un parámetro alterado se consideró, por ende, alteración electrocardiográfica o ecocardiográfica, que constituyeron signos de cardiotoxicidad tardía.

Se cumplieron los preceptos de la II declaración de Helsinki y las normativas éticas cubanas para este tipo de investigación. Se obtuvo autorización del Servicio de Hematología para la revisión de las



historias clínicas. De ellas, solo se extrajo la información relevante para el cumplimiento del objetivo, con confidencialidad de los datos. Se contó con el consentimiento y apoyo de los especialistas del Departamento de Oncología para la localización de los enfermos y la solicitud de su consentimiento para participar en el estudio. Los resultados obtenidos se llevaron a una base de datos y se procesaron mediante el programa SPSS versión 18.0 para Windows. La información se resumió en tablas mediante frecuencias absolutas y relativas.

RESULTADOS

Según se muestra en la tabla 1, en los 18 enfermos pediátricos con leucemia linfocítica aguda predominó el sexo femenino (61,11 %) y el grupo de edades entre 10 y 14 años (44,44 %), a expensas también del sexo femenino.

Tabla 1 - Enfermos pediátricos con leucemia linfoblástica aguda tratados con antraciclinas según grupos de edades y sexo

Grupo de edades	Sexo n=18			
	Femenino		Masculino	
	No.	%	No.	%
5-9	1	5,56	2	11,11
10-14	8	44,44	0	0,00
15-18	2	11,11	5	27,78
Total	11	61,11	7	38,89

En la tabla 2 se resume la presencia o no de signos subclínicos de cardiotoxicidad tardía por antraciclinas: 15 (83,33 %) de los 18 casos estudiados los presentaron. De estos, 13 (86,67 %) fueron diagnosticados por las alteraciones electrocardiográficas y dos (13,33 %) ecocardiográficas. En los grupos con menos de un año y un año no todos los pacientes presentaron signos de cardiotoxicidad, sin embargo a partir de los dos años todos los tenían.

Las variaciones electrocardiográficas identificadas fueron en el ritmo cardíaco. Predominó la taquicardia sinusal en 10 casos, sobre la bradicardia sinusal solo en tres. Las alteraciones

ecocardiográficas se evidenciaron tanto en la disfunción sistólica como en la diastólica en los dos grupos. La disfunción sistólica se identificó por la disminución de la FEVI y de la FAC, y la disfunción diastólica al constatarse disminución del índice E/A e incremento del DdVI. No se encontraron otras alteraciones ecocardiográficas.

Tabla 2 - Enfermos pediátricos con leucemia linfocítica aguda tratados con antraciclinas según presencia de alteraciones electrocardiográficas o ecocardiográficas en el transcurrir del tiempo

Tiempo transcurrido (años)	Presencia de alteraciones				Total	
	Sí		No			
	No.	%	No.	%	No.	%
Menos de uno	6	33,33	2	11,11	8	44,44
Uno	4	22,22	1	5,56	5	27,78
Dos	1	5,56	0	0,00	1	5,56
Tres	2	11,11	0	0,00	2	11,11
Cuatro o más	2	11,11	0	0,00	2	11,11
Total	15	83,33	3	16,67	18	100,00

En la tabla 3 se observa la presencia de signos preclínicos de cardiotoxicidad a medida que se prolongó el tratamiento con antraciclinas aunque hubo signos de cardiotoxicidad para todas las DAA, incluso las más bajas. En cuanto a la DAA, predominaron los casos que recibieron dosis de 240 y 480mg/m², ocho y cinco, respectivamente. Solamente uno en cada una de estas dosis no mostró signos de cardiotoxicidad. Las DAA más altas fueron de 600 mg/m² SC y 720 mg/m² SC con un caso en cada una (ambos presentaron cardiotoxicidad).

Tabla 3 - Enfermos pediátricos con leucemia linfocítica aguda tratados según la dosis acumulativa de antraciclina

Dosis acumulativa de antraciclina (mg/m ²)	Presencia de alteraciones				Total	
	Sí		No			
	No.	%	No.	%	No.	%
180	1	5,56	1	5,56	2	11,11
240	7	38,89	1	5,56	8	44,44
360	1	5,56	0	0,00	1	5,56
480	4	22,22	1	5,56	5	27,78
600	1	5,56	0	0,00	1	5,56



720	1	5,56	0	0,00	1	5,56
Total	15	83,33	3	16,67	18	100,00

La tabla 4 muestra el tipo de alteración según el tiempo de tratamiento transcurrido en los 15 casos que presentaron algún signo de cardiotoxicidad. Entre los 15 enfermos con signos de cardiotoxicidad subclínica, seis (40,00%) habían recibido tratamiento por un tiempo menor a un año, y cuatro (26,67%) por un año. Respecto a las alteraciones electrocardiográficas, aunque se presentarion en la totalidad de rangos de tiempo transcurridos, predominaron en los tratados con menos de un año (40,00%) y un año (26,67%). Sin embargo, la totalidad de las alteraciones en el ecocardiograma se constataron en los casos que recibieron tratamientos por tiempos más prolongados: tres años y más (13,33%).

Tabla 4 - Enfermos pediátricos con leucemia linfoide aguda tratados con antraciclina según tipo de alteración electrocardiográfica o ecocardiográfica aparecida en el transcurrir del tiempo

Tiempo transcurrido (años)	Alteraciones				Total	
	Electrocardiográficas		Ecocardiográficas			
	No.	%	No.	%	No.	%
Menos de uno	6	40,00	0	0,00	6	40,00
Uno	4	26,67	0	0,00	4	26,67
Dos	1	6,67	0	0,00	1	6,67
Tres	1	6,67	1	6,67	2	13,33
Cuatro o más	1	6,67	1	6,67	2	13,33
Total	13	86,67	2	13,33	15	100,00

En la tabla 5 se desglosa el tipo de alteración según DAA en los 15 pacientes con signos de cardiotoxicidad. Se identificó que los pacientes con las dosis acumulativas más bajas de antraciclina (180 mg/m² SC y 480 mg/m² SC) presentaron alteraciones electrocardiográficas como signos de cardiotoxicidad. Sin embargo, las alteraciones ecocardiográficas aparecieron en los pacientes que recibieron las dosis más elevadas (600 mg/m² SC y 700 mg/m² SC).

Tabla 5 - Enfermos pediátricos con leucemia linfóide aguda y dosis acumulativa de antraciclina según alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas presentadas

Dosis acumulativa de antraciclina (mg/m ²)	Alteraciones				Total	
	Electrocardiográficas		Ecocardiográficas			
	No.	%	No.	%	No.	%
180	1	6,67	0	0,00	1	6,67
240	7	46,67	0	0,00	7	46,67
360	1	6,67	0	0,00	1	6,67
480	4	26,67	0	0,00	4	26,67
600	0	0,00	1	6,67	1	6,67
720	0	0,00	1	6,67	1	6,67
Total	13	86,67	2	13,33	15	100,00

DISCUSIÓN

La mayoría de las publicaciones sobre el tema refieren predisposición del sexo femenino para la cardiotoxicidad.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Sin embargo, en otras investigaciones se ha reportado predominio del sexo masculino en relación con el daño cardiovascular asociado al uso de antraciclina.⁽⁵⁾ En el presente estudio no se encontraron diferencias en cuanto al sexo y la edad. Estos resultados coinciden con los de Cedré y cols.,⁽⁶⁾ quienes no encontraron relación entre estas variables y la cardiotoxicidad en un estudio similar realizado en menores de 15 años en la provincia Villa Clara.

Las alteraciones que se constatan en el ECG suelen aparecer como manifestaciones de cardiotoxicidad aguda.⁽⁴⁾ Cuando se observan como signos de toxicidad crónica o tardía están en función de las dosis acumuladas de la droga.^(6,11)

La Sociedad Argentina de Cardiología reporta que la forma crónica de cardiotoxicidad es la más conocida y se corresponde con miocardiopatía.⁽⁹⁾ La cardiomiopatía restrictiva es la que aparece en enfermos pediátricos después de muchos años de terminado el tratamiento. El riesgo de insuficiencia cardíaca es por tanto, una amenaza que acompaña al niño durante toda la vida después de un tratamiento antineoplásico exitoso.⁽¹²⁾

Las antraciclina están entre los principales fármacos responsables de trastornos del ritmo cardíaco. Se describe que el primer signo de cardiomiopatía asociado es la taquicardia sinusal.⁽¹³⁾ Lo anterior



coincide con el presente estudio, donde este signo se manifestó en más de la mitad de los pacientes estudiados.

En la presente investigación no se detectaron arritmias potencialmente fatales ni insuficiencia cardíaca. Esto coincide con lo reportado en dos estudios similares.^(12,14) Sin embargo, no se excluye la posibilidad de que estas aparezcan tardíamente pues los signos de cardiotoxicidad en el ECG pueden aparecer después de muchos años de culminado el tratamiento. Por ello, el ECG es uno de los exámenes complementarios utilizados como pauta de evaluación inicial.^(4,9)

La ecocardiografía *Doppler* pulsada resulta útil para la monitorización de los cambios seriales en las pruebas sistólicas y diastólicas en el seguimiento de la progresión de una enfermedad cardiovascular, pudiéndose detectar alteraciones cuando no hay evidencias clínicas de cardiotoxicidad.^(9,14)

Larussi y cols.⁽¹⁵⁾ estudiaron 101 niños previamente tratados con antraciclinas, los que se compararon con 91 niños sanos y encontraron diferencias significativas tanto en los índices sistólicos (mayor estrés de la pared al final de la sístole y menor FAC) como en los diastólicos (menor relación E/A) entre ambos grupos. Lo anterior coincide con los resultados del presente estudio, en el que aunque no hubo comparación con un grupo control, sí se hizo con los valores considerados normales para estas variables.

En la presente investigación el daño en el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo fue predominante. Ello expresado desde el punto de vista funcional por una dilatación de las cavidades ventriculares, con la producción de trastornos de la contractilidad (disminución de la fuerza de la contracción y de la eyección ventricular).

La mayoría de los reportes revelan los efectos a largo plazo del tratamiento con antraciclinas, sobre todo el daño cardiovascular.^(9,12,13) Se reportan como factores de riesgo de cardiotoxicidad el incremento de la dosis acumulada de antraciclina, la menor edad de comienzo del tratamiento y un mayor tiempo de exposición a la quimioterapia. Todos ellos constituyen factores favorecedores de la producción de daño cardíaco.^(4,9,14)

Con el este estudio se evidenció que en la mayoría de los enfermos pediátricos se aplicó el tratamiento con antraciclina por un año o menos. Lo anterior muestra el cumplimiento de los protocolos de tratamiento para la LLA en la provincia Camagüey. Con ello se reducen las complicaciones a largo



plazo dado el menor tiempo de exposición a la quimioterapia.

El daño cardiovascular de acuerdo al tiempo de tratamiento, según los resultados obtenidos en el presente estudio, sugieren que este comienza con trastornos del ritmo observados en el ECG. Con un incremento por el tiempo de exposición al tratamiento hasta afectar la función ventricular (tanto sistólica como diastólica). En el estudio ecocardiográfico se confirmaron alteraciones en aquellos casos con mayor tiempo de exposición al tratamiento. Estos resultados coinciden con los expuestos en la literatura revisada.^(6,14)

Se reporta la aparición de cardiotoxicidad con dosis bajas en los enfermos pediátricos.^(4,6) Lo anterior también se observó en esta investigación. En la literatura se reportan como más susceptibles a la cardiotoxicidad por antraciclinas los niños pequeños, debido a la posible interferencia de estas drogas con el crecimiento de las células cardíacas. Sin embargo, otros autores señalan a los menores de 15 años como el grupo susceptible de desarrollar cardiotoxicidad tardía. De forma general, en otras investigaciones se reporta que las dosis bajas e intermedias de antraciclinas se asocian con el adelgazamiento de las paredes ventriculares y la dilatación ventricular.^(4,6)

La cardiotoxicidad por antraciclinas en sobrevivientes a la LLA diagnosticada durante la infancia es progresiva pero puede tardar años en aparecer.⁽⁶⁾ Inicialmente se puede presentar como una anomalía cardíaca subclínica que de no ser detectada o tratada puede llevar a la insuficiencia cardíaca y al infarto del miocardio.⁽¹⁰⁾ Lo anterior confirma la necesidad de realizar un seguimiento de los pacientes tratados con antraciclinas en edades pediátricas.

Aunque la investigación evidenció información importante, se requiere aumentar el tiempo de seguimiento, y el número tanto de casos tratados con antraciclinas en la edad pediátrica como de la demostración de la dependencia o no entre las variables estudiadas y la cardiotoxicidad, cuestiones que constituyeron sus principales limitaciones.

CONCLUSIONES

Las alteraciones electrocardiográficas predominaron sobre las ecocardiográficas. La taquicardia sinusal entre las primeras y el incremento del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo entre las segundas,



fueron los hallazgos de cardiotoxicidad tardía más identificados. La cardiotoxicidad se presentó incluso cuando el tiempo de exposición a la droga fue corto y las dosis eran bajas. El aporte de la investigación radica en la detección precoz de las alteraciones subclínicas de cardiotoxicidad tardía debidas al uso de antraciclinas, y la posibilidad de intervenir en su curso como complicación terapéutica con solo mantener una vigilancia médica sistemática de la función cardiovascular de los enfermos de leucemia linfoblástica aguda en edad pediátrica tratados con estas drogas.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paredes Aguilera R. Efectos tardíos del tratamiento antileucémico. Programa educativo: simposium leucemia aguda. Rev Hematol. May 2010;11 Supl 1:4-11.
2. Vormoor J, Chintagumpala M. Leukaemia and cancer in neonates. Semin Fetal Neonatal Med [Internet]. Ago 2012 [citado 11 Nov 2012];17(4):183-4. Disponible en: [https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X\(12\)00053-4/pdf](https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X(12)00053-4/pdf)
3. Losada Buchillón R, Dorticós Balea E, Porto González DE, Abreu Consu J, Valiente Mustelier J, Espinosa Martínez E, et al. Cardiotoxicidad en pacientes con leucemia aguda promielocítica tratados con altas dosis de antraciclinas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. Dic 2003 [citado 11 Dic 2014];19(2-3):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-02892003000200008&script=sci_arttext&tlng=en
4. Parma G, Lluberas N, Castillo C, Ormaechea G. Quimioterápicos y Cardiotoxicidad: un enfoque actual y práctico para el clínico de una disciplina en pleno desarrollo. Arch. Med Int [Internet]. Jul 2013 [citado 11 Dic 2014];35(2):37-47. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ami/v35n2/v35n2a03.pdf>
5. Chibuzor Nwuruku G, Prohías Martínez JA, Castro Arca AM, Mérida Álvarez O, Brooks Tamayo J,



García Hernández RA. Detección precoz de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. CorSalud [Internet]. Sep 2014 [citado 11 Dic 2014];6(3):229-34. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/download/280/562>

6. Cedré Hernández T, Martínez Cárdenas L, García Caraballos MB, González Díaz A, González Ojeda G, Castillo Villocht A. Cardiotoxicidad tardía por antraciclinas en pacientes tratados por leucemia linfoblástica aguda infantil. Acta Médica del Centro [Internet]. 2013 [citado 10 May 2017];7(3):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec-2013/mec133d.pdf>

7. Park MK. Evaluación cardíaca habitual en niños. En: Park MK. Manual Práctico de Cardiología Pediátrica. 2da ed. San Diego: Harcourt Brace; 1999. p. 57-63.

8. Ylänen K, Poutanen T, Savukoski T, Eerola A, Vettenranta K. Cardiac biomarkers indicate a need for sensitive cardiac imaging among long-term childhood cancer survivors exposed to anthracyclines. Acta Paediatr [Internet]. Mar 2015 [citado 27 Jul 2016];104(3):313-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/apa.12862>

9. Lax J, Piñeiro D. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. Rev Argent Cardiol [Internet]. Dic 2013 [citado 15 Oct 2014];81(6):530-6. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3053/305329421012.pdf>

10. Franco VI, Lipshultz SE. Cardiac complications in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. Cardiol Young. Ago 2015;25 Supl 2:107-16.

11. Baró Rojas M, Sánchez González EL, García Sotolongo W. Cardiotoxicidad por Antraciclinas. Presentación de un caso. MediCiego [Internet]. 2013 [citado 10 May 2017];19 Supl 2:[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol19_supl2_2013/pdf/T16.pdf

12. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 9, 2014. [base de datos en Internet]. Oxford: Update Software Ltd; 1998- [citado 10 May 2017]. Van Dalen EC, Raphaël MF, Caron HN, Kremer LC. Treatment including anthracyclines versus treatment not including anthracyclines for childhood cancer (Revisión Cochrane) CD006647. [aprox. 75 p.]. Disponible en: <https://dizy6l42c0kkca.cloudfront.net/articles/downloaded/cochrane/8f603df89fc99d9b73e4c846d0c62baadde63a1eee5b61d18ee3b3f1a207d8b7.pdf?response-content->



[disposition=attachment%3Bfilename%3D%22Dalen et al-2014-Cochrane Database of Systematic Reviews.pdf%22&Expires=1552521600&Signature=NfYRO7L35BeYDIXqbJ9L7H~YM9JuOxgXxe-xk~19m~JUf9TJ1mMpGVhz3S0hXqWu4geWn5a9h4Zmy8dTakZLy7qqgzKF2rc2pAoQS~-NIEGYUY7-sDgARI7sdvWC3jW4zbAIO0LbtVbCSyRFjL8Fzk0W0XFLUZ~KHvPUuNqghpY_&Key-Pair-Id=APKAI2AQJBOTGLBL6N3A](#)

13. Navarrete Hurtado S, Castellanos Mejía AM, Chaparro Sanabria A. Cardiotoxicidad por quimioterapia. Un enfoque práctico para el clínico. *Insuf. Card* [Internet]. 2011 [citado 10 May 2017];6(3):131-43. Disponible en: <http://ppct.caicyt.gov.ar/index.php/ic/article/viewFile/1009/910>

14. Navarrete Rodríguez EM, Zapata Tarrés MM, Vizcaíno Alarcón A, Garduño Espinosa J, Dorantes Acosta E, Palomo Colli MA. El ecocardiograma y su papel en niños con cáncer. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [Internet]. Abr 2013 [citado 10 May 2017];70(2):133-7. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v70n2/v70n2a9.pdf>

15. Iarussi D, Galderisi M, Ratti G, Tedesco MA, Indolfi P, Casale F, et al. Left ventricular systolic and diastole function after anthacycline chemotherapy in childhood. *Clin. Cardiol* [Internet]. Oct 2001 [citado 10 May 2017];24(10):663-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/clc.4960241006>