



Trabajo Fin de Máster

ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN CARDIACA EN
PACIENTES AFECTOS DE LEUCEMIA AGUDA
TRAS RECIBIR TRATAMIENTO CON
ANTRACICLINAS.
Seguimiento hasta 10 años.

Autor/es

Elena Guadalupe Corella Aznar

Director/es

Dra. Pilar Samper
Dra. Ariadna Ayerza

FACULTAD DE MEDICINA ZARAGOZA
Septiembre 2014

ÍNDICE

	Pág.
1. Resumen	3
2. Introducción	5
2.1. Epidemiología del cáncer infantil	5
2.2. Leucemia aguda infantil	5
2.2. a. Definición de leucemia aguda	5
2.2. b. Epidemiología de las leucemias agudas	6
2.2. c. Clasificación de las leucemias	6
2.2. d. Grupos de riesgo de las leucemias	8
2.2. e. Tratamiento de la leucemia aguda infantil	8
2.3. Las antraciclinas como diana terapéutica en la leucemia infantil y sus efectos secundarios	10
2.3. a. Incidencia de la cardiotoxicidad por antraciclinas	11
2.3. b. Fisiopatología de la cardiotoxicidad	11
2.3. c. Dosificación según protocolos para los años 1999 y 2003	13
2.3. d. Manifestaciones clínicas del daño miocárdico	13
2.3. e. Factores de riesgo de cardiotoxicidad	14
2.4. Evaluación de la toxicidad cardíaca secundaria a quimioterapia	16
2.5. Prevención	17
3. Justificación	19
4. Objetivos	20
5. Material y métodos	21
6. Resultados	26
7. Discusión	46
8. Conclusiones	55
9. Futuras investigaciones	56
10. Revisión bibliográfica	57
11. Anexos	62

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las antraciclinas constituyen una de las drogas anticancerosas más empleadas en el tratamiento del cáncer infantil, cuyo efecto secundario más importante es la cardiotoxicidad. La disminución de la mortalidad de los pacientes oncológicos en las últimas décadas hace que cobren mayor importancia los efectos secundarios de los fármacos empleados para su curación.

OBJETIVO: Evaluación de la alteración de la función cardiaca tras el tratamiento con antraciclinas en pacientes pediátricos afectos de leucemia aguda y su relación con diferentes variables.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados de leucemia aguda entre los años 1999 y 2003, que recibieron tratamiento con antraciclinas, a los que se les realizó al menos una valoración de la función cardiaca antes y después del tratamiento. Se analizaron los datos de parámetros antropométricos, características de los tumores tratados y parámetros de evolución de la enfermedad. Se analizó la evaluación cardiaca, cardiovascular y analítica previa, tras el tratamiento con antraciclinas, y durante el seguimiento. Se llevó a cabo un análisis estadístico descriptivo y analítico, con un límite mínimo de significación estadística del 95% ($p < 0,05$), para realizar una evaluación de la muestra global y por subgrupos en dependencia de la afectación de la función ventricular.

RESULTADOS: Se analizaron un total de 47 pacientes (varones $n=22$, mujeres $n=25$) con edad media de $6,8 \pm 4,4$ años. El 87,2% recibió Daunubicina y la dosis media/ciclo fue de $29,9 \text{ mg/m}^2$. Se constató una disminución de la fracción de eyección (FEV) media de 6,085 % al final del tratamiento que se incrementó 8,735% al final de seguimiento. Esta disminución no mostró asociación con la dosis de antraciclinas, el resto de fármacos empleados, ni con la radioterapia. En el grupo de pacientes con disminución FEV $>10\%$ predominó el sexo masculino ($p=0,012$), un mayor grado del tumor ($p=0,047$), presencia de recidiva tumoral ($p=0,024$) y mayor mortalidad a 10 años ($p=0,015$). Un 2,1% de los pacientes fallecieron por causa cardiaca. Se obtuvo un aumento en los percentiles de índice de masa corporal, cifras de colesterol y triglicéridos estadísticamente significativos al final del seguimiento, su elevación no se asoció de forma significativa con la disminución de la FEV.

CONCLUSIONES: Se observa un deterioro en la función cardiaca a lo largo del tiempo en los pacientes con leucemia aguda. No se halló relación significativa con las dosis de antraciclinas recibidas. La aparición de la disfunción ventricular se asoció al pronóstico tumoral, las leucemias de mayor riesgo, presentaron una mayor reducción de la FEV. La mortalidad por causa cardiaca en los niños afectos de leucemia aguda fue del 2,1%.

PALABRAS CLAVE: alteración función cardiaca; antraciclinas; ecocardiografía; leucemia aguda; niños.

ABREVIATURAS

INE Instituto Nacional de Estadística	MAR Muy alto riesgo
RNTI Registro Nacional de Tumores Infantiles	TAS Tensión arterial sistólica
SEHOP Sociedad Española de Hematología Oncología Pediátricas	TAD tensión arterial diastólica
FEV Fracción de eyección ventricular	CT Colesterol total
FA Fracción de acortamiento	TG Triglicéridos
VI Ventrículo izquierdo	HDL Colesterol de alta densidad
DDVI Diámetro diastólico del VI	LDL Colesterol de baja densidad
SIV Septo interventricular	Pro-BNP péptido natriurético cerebral
TAPSE desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo	ARA-C Arabinósido de citosina
PP pared posterior	EICH Enfermedad injerto contra huésped
DAI diámetro de aurícula izquierda	SHU Síndrome urémico-hemolítico
TSVI tracto de salida del ventrículo izquierdo	EMR Enfermedad Mínima Residual
ICC insuficiencia cardíaca congestiva	IT Insuficiencia tricuspídea
IMC Índice de masa corporal	IM Insuficiencia mitral
LAL Leucemia aguda linfoblástica	DX Diagnóstico
LAM Leucemia aguda mieloblástica	DT Dosis total
BR Bajo riesgo	TTO Tratamiento
RI Riesgo intermedio	DS Desviación estándar
AR Alto riesgo	P significación estadística
	IC intervalo de confianza
	R ² Coeficiente correlación de Pearson

2. INTRODUCCIÓN

2.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER INFANTIL

El cáncer infantil es una enfermedad relativamente poco frecuente que apenas representa entre el 0,5% y 3% de todas las neoplasias malignas en el mundo, aunque su incidencia ha ido aumentando progresivamente desde el año 1975¹. Sin embargo, constituye un importante problema de salud pública, por el impacto social, familiar y sanitario, dado el riesgo de fallecimiento a edades tempranas.

A pesar de ser una enfermedad relativamente infrecuente en la infancia y de la existencia de nuevas estrategias terapéuticas, el cáncer continúa siendo hoy en día la causa mas frecuente de fallecimiento por enfermedad entre los 5 y los 14 años y la segunda entre los 0 y 4 años, en países desarrollados según el Instituto Nacional de Estadística (INE) para el año 2012².

Según el Registro Nacional de Tumores Infantiles de la Sociedad Española de Hematología-Oncología Pediátrica (RNTI- SEHOP), la incidencia del cáncer infantil en España es de 155,5 casos nuevos anuales por millón de niños/as de 0 a 14 años, situándose con unas cifras similares al resto de los países europeos. El número de casos nuevos para cada comunidad autónoma en España, depende principalmente del tamaño de su población infantil, de tal modo que Andalucía se sitúa en primer lugar, con 210,7 casos comunicados en el año 2011, seguido de Cataluña con 180,8 casos y posteriormente Madrid con 153,6 casos y Valencia con 116,1 casos².

El Hospital Infantil Universitario Miguel Servet es el octavo hospital de España en número de neoplasias comunicadas, según el informe estadístico de la RNTI-SEHOP del año 2010, con un total de 823 casos confirmados desde el año 1980. De los cuales un 25,8% corresponderían a leucemias, seguido de los tumores del SNC con una incidencia del 19,5%³.

Según los datos para el año 2013 de este registro, los tumores infantiles mas frecuente son: las leucemias en un 30%, seguido de los tumores del sistema nervioso central en un 20% y de los linfomas un 13%, tumores óseos, 10,5% y renales, 6,2%. Existen otros tumores menos frecuentes, como el retinoblastoma, los tumores hepáticos o los tumores de células germinales⁴. La frecuencia de cada uno de ellos v

aria de forma considerable según el grupo de edad, de tal manera que en los menores de 5 años el tumor mas frecuente es la leucemia, disminuyendo de forma progresiva hacia los 14 años.

El descenso de la mortalidad por tumores en la infancia ha sido consecuencia de la investigación de nuevos y mejores procedimientos diagnósticos, el desarrollo de nuevas terapias de tratamiento y el aumento de medidas de soporte para disminuir los efectos secundarios ocasionados por el mismo.

2.2. LEUCEMIA AGUDA.

2.2.a. Definición de leucemia aguda.

Las leucemias agudas (LA) son el resultado de una mutación somática en una única célula madre hematopoyética, que desencadena una proliferación clonal de células leucémicas inmaduras. Cuando este precursor es de origen linfoide, se desarrolla una leucemia aguda linfoide (LAL), mientras que si es de origen mieloide, se desarrollará una leucemia aguda mieloide (LAM)⁵.

2.2.b. Epidemiología de las leucemias agudas.

Las leucemias agudas constituyen el cáncer más común en niños y adolescentes, representando casi uno de cada 3 tumores en la infancia. De ellas, más de un 95% son agudas y alrededor de tres de cada cuatro casos de leucemia son leucemias agudas linfocíticas (LAL), las cuales tienen máxima incidencia entre los 2 y 4 años de edad. Y aproximadamente el 20% restante son Leucemias mieloides agudas (LAM), con una incidencia estable desde el nacimiento hasta los 10 años y ligero aumento en la adolescencia⁶.

La supervivencia a cinco años de los niños con leucemia aguda en España es del 80% según datos del registro RTNI- SEHOP del año 2012, siendo un 84% para las LAL y de un 65% para las LAM. En Aragón estas cifras se sitúan en un 79% para el total de leucemias agudas, con un 84% supervivencia de las LAL y un 62% para las LAM. Mientras que la supervivencia global del cáncer infantil en España se sitúa en un 77% a los 5 años², según los datos del año 2012.

2.2.c. Clasificación leucemias

I. Clasificación morfológica

La clasificación de las LA más ampliamente utilizada ha sido la del *Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB)*⁷, de tal manera que se diferencian los siguientes subtipos en función de las variedades morfológicas:

I.a.1. Leucemias agudas mieloblásticas:

- ✓ LAM M0 (mínimamente diferenciada).
- ✓ LAM M1 (mieloblástica sin maduración).
- ✓ LAM M2 (mieloblástica con maduración).
- ✓ LAM M3 (promielocítica).
- ✓ LAM M4 (mielomonocítica).
- ✓ LAM M5 (monocítica).
- ✓ LAM M6 (eritroide).
- ✓ LAM M7 (megacarioblástica).

I.a.2. Leucemias agudas linfoblásticas:

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

II. Clasificación inmunofenotípica

Es la clasificación más empleada ya que proporcionan información más detallada sobre el subtipo de LAL, tiene implicaciones pronósticas e identifica antígenos en la membrana o citoplasma mediante anticuerpos⁸.

I. LAL de células B

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

II. LAL de células T

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

2.2.d. Grupos de riesgo de las leucemias agudas:

En función de los estudios realizados para la creación de los protocolos de tratamiento, se establecen una serie de criterios (la edad, la presencia de leucocitosis, la afectación extramedular, el fenotipo, la citogenética, la rapidez de respuesta al tratamiento, la respuesta al final de la inducción, la enfermedad residual y la presencia de traslocaciones de riesgo) para establecer unos grupos de riesgo, cuyo tratamiento variará de unos a otros, estos grupos de riesgo son los siguientes⁹:

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

Tabla 1. Grupos de riesgo de las leucemias agudas.

2.2.e. Tratamiento leucemia aguda infantil

Desde la introducción de la quimioterapia en el tratamiento de las leucemias agudas en la década de los 40, el pronóstico de los pacientes pediátricos ha mejorado de forma significativa. De tal modo que desde entonces, la quimioterapia constituye la piedra angular en el tratamiento de las leucemias infantiles, y dentro de estos agentes, las antraciclinas constituyen una de las principales dianas terapéuticas¹⁰, incluyéndose en los protocolos de tratamiento actuales junto a otros agentes quimioterápicos.

Con el fin de establecer las mejores estrategias de tratamiento para estos pacientes la SEHOP ofrece protocolos de tratamiento basados en ensayos clínicos multicéntricos, que tienen como objetivo valorar la eficacia del tratamiento en base a las tasas de supervivencia libres de recaída, la supervivencia global y las tasas de remisión completa¹¹. Estos protocolos incluyen el uso combinado de distintos fármacos citostáticos, asociados a terapias intratecales y en ocasiones a radioterapia según la posible afectación del sistema nervioso central, que serán adaptados en función de las necesidades individuales, en base al tipo de tumor al que nos enfrentemos y al grado del mismo. (*Ver anexo I*).

De forma general, el tratamiento establecido para las leucemias agudas infantiles, se divide en tres fases⁷:

1. Fase de inducción: cuyo objetivo es lograr la remisión, lo cual no quiere decir la cura del cáncer, sino lograr la erradicación de más del 99% de las células leucémicas iniciales, restaurando la hematopoyesis normal y un buen estado de salud. Decimos que un paciente se encuentra en *remisión completa* cuando no existe evidencia de enfermedad ni en la exploración física, ni el examen de sangre periférica (valores de hemoglobina > 10g/dL y plaquetas > 120000/mm³) ni de médula ósea, debiendo tener esta una celularidad normal con menos del 5% de células blásticas⁹. Dentro de esta remisión completa se incluye también la ausencia de afectación del SNC o afectación extramedular. Obtener este estado es la base del tratamiento de la leucemias agudas y un requisito imprescindible para una supervivencia prolongada.
2. Fase consolidación: es la fase de intensificación que se lleva a cabo tras finalizar la inducción. El objetivo de la misma es erradicar las células leucémicas residuales que hayan podido ser resistentes al tratamiento de inducción, contribuyendo con ello a disminuir el riesgo de recaída.
3. Fase mantenimiento: Consiste en un tratamiento prolongado durante aproximadamente unos 2 años, con el objetivo de erradicar si existiese una enfermedad mínima residual (EMR). Estos tratamientos van acompañados de revisiones frecuentes para la detección de posibles recaídas.

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

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

Las antraciclinas son un conjunto de antibióticos citostáticos de origen bacteriano, obtenidos a partir de microorganismos del género *Streptomices*, que farmacológicamente cuentan con un núcleo químico antraquinona unido a un aminoazúcar. Son fármacos administrados de forma intravenosa y metabolizados a nivel hepático. Este grupo lo conforman: la doxorrubicina, y su derivado sintético, epirrubicina y la daunorrubicina, con su derivado idarrubicina¹⁰.

Tanto las antraciclinas como sus derivados se encuentran en las estrategias terapéuticas modernas, constituyendo en la actualidad casi el 60% de los tratamientos de poliquimioterapia para el tratamiento del cáncer infantil. Sin embargo pese a constituir un tratamiento ampliamente utilizado para las leucemias infantiles en la actualidad, presenta numerosos efectos secundarios, siendo de todos ellos, la cardiotoxicidad su efecto adverso más característico y grave^{11,12}.

Definimos *cardiotoxicidad* como el daño producido por los fármacos antineoplásicos sobre el músculo cardíaco originado una miocardiopatía dilatada que evoluciona a insuficiencia cardíaca o como alteraciones en la contractibilidad cardíaca que se manifiestan como arritmias¹⁶.

Hablamos de *miocardiopatía dilatada* aquella afectación del músculo cardíaco consistente en una dilatación ventricular asociada a una disminución de la función diastólica que conduce a insuficiencia cardíaca, considerando *disfunción ventricular* la función ventricular una disminución mayor al 10% en la fracción de eyección ventricular (FEV) respecto a la situación basal previa a la enfermedad o el hallazgo de una fracción de eyección < 55% en pacientes asintomáticos; o bien, una reducción de

la FEV > 5% hasta llegar a un valor < 55% junto con síntomas de insuficiencia cardíaca¹⁴.

2.3. a. Incidencia de cardiotoxicidad por antraciclinas

Existe una cierta variabilidad en la incidencia de cardiotoxicidad a largo plazo en los diferentes estudios. Estas variaciones se pueden explicar, en parte, por la presencia de otros factores de riesgo para la aparición de cardiotoxicidad y por los diversos períodos de seguimiento de los estudios. En un estudio retrospectivo, Van Dalen et al¹⁵ describen que el riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con antraciclinas durante la infancia aumenta con el tiempo (el 2% a los 2 años de seguimiento y el 5,5% a los 20 años). En los pacientes tratados con dosis superiores a 300mg/m² el aumento era casi del 10%.

En cuanto a las alteraciones subclínicas, en una revisión sistemática¹⁶ de Kremer et al se describe que la incidencia de disfunción cardíaca asintomática a largo plazo varía mucho en los distintos estudios, en parte debido a la utilización de diferentes técnicas para detectarla. Esta puede llegar a ser hasta del 57% a los 6,4 años de seguimiento. Sin embargo, gran parte de estos estudios que describen la presencia de miocardiopatía a largo plazo presentan algunas limitaciones, como un diseño retrospectivo, sesgos de selección y un número reducido de pacientes.

2.3. b. Fisiopatología de la cardiotoxicidad

Los mecanismos por los cuales las antraciclinas ejercen su efecto lesivo sobre el miocardio no se encuentran bien aclarados ya que son múltiples y la mayoría de ellos complejos¹⁸. Estos pueden ser explicados por diversos mecanismos:

I. Formación de radicales libres de oxígeno

El mecanismo de producción de radicales libres de oxígeno por las antraciclinas se debe a las reacciones de óxido-reducción²³ que se generan sobre el grupo quinona de las antraciclinas, que se observan en la **Figura1**.

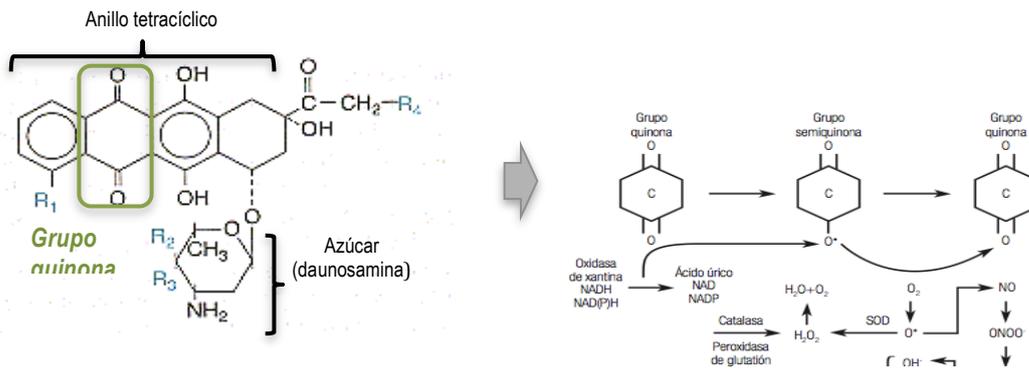


Figura 1. (I) Molécula básica de antraciclina, formada por anillo tetracíclico unido a azúcar daunosamina. El anillo tetracíclico ancla la cadena lateral que termina en grupo hidroxilo en caso de Doxorubicina y de un metilo, e caso de la Darunomicina; implicada en la cascada oxidoreducción del grupo quinona de la antraciclina^{18,19}.

II. Formación de compuestos oxidantes del hierro

La formación de estos radicales libres ocasiona una alteración en el metabolismo del hierro intracelular, generando una liberación de grandes cantidades de hierro desde los depósitos de ferritina, y gracias a que las antraciclinas son fuertes agentes quelantes (capacidad de la molécula para establecer uniones con metales) se generaran grupos antraciclina-hierro. Estos complejos ejercen su efecto nocivo a nivel mitocondrial por efecto directo sobre la cardiolipina (bifosfatidil glicerol). De tal modo que el complejo antraciclina-cardiolipina fomenta la transferencia de electrones a través de los radicales libres, así los peróxidos resultantes alteran la membrana mitocondrial y ocasionan el agotamiento del glutatión peroxidasa de vital importancia para los miocitos que carecen de catalasa¹⁷.

III. Daño del ADN

Se trata de agentes intercalantes que debido a su afinidad por los fosfatos del ácido desoxirribonucleico (ADN), se insertan y unen a la doble hélice de este interfiriendo con su correcta replicación, transcripción y reparación ocasionando así la muerte celular. Además las antraciclinas inhiben las acciones de la Topoisomerasa II²² cuya función es introducir las rupturas de doble filamento en el ADN durante el proceso de replicación como un medio de disminuir el estrés de torsión.

IV. Alteración de la membrana celular

Ocasionada por la degradación oxidativa de los lípidos de la membrana, a través de la semiquinona, la cual captura electrones de los lípidos estructurales, ocasionando la inestabilidad y ruptura de la membrana celular¹⁸.

V. Inducción de la apoptosis

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

2.3. c. Dosificación según protocolos para los años 1999 a 2003

Se exponen de forma esquemática la dosificación de aquellos fármacos relevantes, por su potencial efecto cardiotóxico, empleados en los protocolos de tratamiento de las leucemias agudas linfoblásticas y mieloblásticas en España entre los años 1999 y 2003, aplicados así mismo, en el Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza. (*Ver anexo II: 1-7*).

2.3. d. Manifestaciones clínicas del daño miocárdico^{13,20}

- Cardiotoxicidad aguda: Ocurre durante el tratamiento o pocas horas tras su administración, y consiste principalmente en anomalías electrocardiográficas principalmente arritmias supraventriculares. Estos efectos son, por lo general transitorios, y ocurren hasta en un 40% de los pacientes. No suelen ser dependientes de dosis, ni suelen estar asociados con la aparición de cardiomiopatía posterior. En algunos casos, pueden evolucionar desarrollando pericarditis, miocarditis a incluso fallo cardíaco. Desaparecen al interrumpir el tratamiento.

-

Cardiotoxicidad crónica: Puede aparecer después de la administración de la última dosis hasta 30 meses más tarde, con un pico de máxima incidencia a los 3 meses desde la última administración. Los efectos secundarios son debidos a una miocardiopatía dependiente de dosis que puede terminar con la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) que puede llegar a ser irreversible a largo plazo.

- Cardiotoxicidad tardía: Aquellas complicaciones que pueden aparecer de 6 a 10 años (incluso 20) tras finalizado el tratamiento. Esta incluye la aparición de descompensaciones tardías de enfermos recuperados de una cardiotoxicidad subaguda o aparición de fallo cardíaco con el desarrollo de ICC; así como aparición de arritmias graves, taquicardias y fibrilaciones ventriculares o bloqueos de segundo y tercer grado.

La percepción de la verdadera importancia clínica sobre las complicaciones cardiovasculares del tratamiento antitumoral se oscurece artificialmente por el hecho de que las manifestaciones cardiotóxicas puedan ser de poca gravedad e incluso asintomáticas, a pesar de existir un daño miocárdio anatómico real, únicamente podría hacerse evidente si se buscara intencionalmente con una adecuada monitorización.

2.3. e. Factores de riesgo de cardiotoxicidad por antraciclinas

Los factores que incrementan el riesgo de cardiotoxicidad ocasionada por antraciclinas son diversos. A continuación se exponen cada uno de ellos de forma individualizada^{20,21}:

- **Dosis acumulada:** Este es el mejor predictor del daño miocárdico, de tal modo que su incidencia se incrementa a mayores dosis acumuladas por ciclo de antraciclina. La dosis máxima acumulada tóxica varía para cada antraciclínico: para la Daunobicina 300 mg/m² en niños ≥2 años o 10 mg/kg en los menores a <2 años²², para la Doxorubicina son 300mg/m² ²³ y 150 mg/m² para la Idarubicina²⁴. La epirubicina no se emplea en pediatría.
- **Edad:** Las edades extremas de la vida están sujetas a una mayor toxicidad, de tal modo que niños con edades menores a 5 años suponen un factor de riesgo acumulado a padecer un mayor deterioro de la función cardíaca.

- **Sexo:** El sexo femenino es más vulnerable a padecer una alteración de la función cardíaca tras el tratamiento con antraciclinas.
- **Etnia:** Los sujetos de raza negra tiene un riesgo incrementado, respecto otras etnias.
- **Radioterapia supradiaphragmática:** La irradiación torácica supone un incremento del riesgo sobre la función cardíaca por la producción de daño tisular a nivel coronario, de tal modo que dosis superiores a 18 Gy por fracción o dosis totales superiores a 50-75 Gy suponen un incremento de riesgo de ICC, insuficiencia mitral, enfermedades del pericardio y anomalías valvulares.
- **Quimioterapia concomitante:** Existe un aumento de la cardiotoxicidad cuando las antraciclinas se administran con otros agentes, como la ciclofosfamida, agente alquilante asociado a complicaciones tales como miopericarditis aguda, arritmias, taponamiento cardíaco, miocardiopatía dilatada (dosis única máxima 150 mg/kg, lo que significa 1550 mg/m²)²¹ cisplatino, citarabina, ifosfamida, metrotexato, 5-fluoracilo, amsacarina y trastuzumab entre otros.
- **Tiempo de infusión del fármaco:** Una velocidad de infusión lenta es menos cardiotoxica que rápida, se considera incremento de la cardiotoxicidad una infusión inferior a 1 hora en adultos, ya que una mayor concentración sérica del fármaco se relaciona con una mayor probabilidad de daño miocárdico.
- **Precisar trasplante de médula ósea:** Dado que precisan dosis extra de radioterapia y agentes quimioterápicos para su acondicionamiento.
- **Patología cardíaca concomitante:** Cualquier enfermedad cardiovascular previa, congénita o adquirida, como HTA, diabetes mellitus, obesidad, cardiopatía previa (enfermedad valvular, enfermedad coronaria, hipertrofia ventricular, etc) u otros factores de riesgo cardiometabólicos los cuales acarrear un mayor riesgo²⁵.
- **Factores genéticos** Los últimos estudios analizan polimorfismos genéticos que puedan ser los responsables de una mayor susceptibilidad individual a padecer cardiotoxicidad a menores dosis de antraciclinas^{26,27}, entre ellos se

encuentra la variante polimórfica denominada CBR3 V244M y la HAS3. Por otra parte, la trisomía 21 es considerada un factor de riesgo²⁸.

2.4. EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD CARDIACA SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA

Para realizar una adecuada evaluación de la posible toxicidad secundaria al tratamiento, disponemos de múltiples pruebas complementarias que nos ayudan a completar la exploración del paciente y a obtener datos objetivos de la función cardíaca, comparables entre si a lo largo del tiempo. A continuación se exponen las técnicas diagnósticas que nos aportan información válida sobre la situación de la función cardíaca³³:

- ✓ **Electrocardiografía:** aporta información sobre los trastornos del ritmo, de la conducción, el tamaño y función de las cavidades cardíacas. De fácil interpretación y accesibilidad universal.

- ✓ **Ecocardiografía bidimensional:** se trata de una método no invasivo que no involucra el uso de radiación, además de encontrarse ampliamente disponible. Permite la valoración de la función cardíaca mediante la medición de la fracción de eyección ventrículo izquierdo (FEVI), fracción de acortamiento (FA), mediante modo M, velocidades del flujo mitral por Doppler pulsado (ondas E y A), a partir de estas medidas se podrá calcular el índice E/A, diámetro diastólico del VI (DDVI), partir del cual podemos conocer la masa del ventrículo izquierdo, el septo interventricular (SIV), el desplazamientos sistólico del anillo tricuspídeo (TAPSE), la pared posterior (PP), diámetro de aurícula izquierda (DAI) y el tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) entre otros³⁰.
Esta técnica permite según el dispositivo empleado realización de doppler tisular que posibilita una valoración con mayor sensibilidad de la función sistólica y diastólica.

- ✓ **Resonancia magnética cardíaca:** se trata del “Gold estándar” para la evaluación de los volúmenes, la masa y la medida de fracción de eyección cardíaca. Sin embargo esta prueba tiene una disponibilidad reducida y un elevado coste lo cual limita su uso sistemático.

- ✓ **Ventriculografía isotópica:** evalúa adecuadamente la función sistólica pero no la diastólica, y además implica irradiación. Por lo que su uso se encuentra restringido en pediatría.

- ✓ **Biopsia miocárdica:** es el método mas sensible y específico, pero se trata de una técnica altamente invasiva, por lo que no estaría indicado como método de rutina.

- ✓ **Parámetros bioquímicos:** Métodos cuantitativos función cardíaca, que permite una valoración objetiva, como la *Troponina T* la cual se eleva frente a cualquier injuria miocárdica, especialmente infarto agudo, miocarditis y angina inestable; y se correlaciona bien con la dosis y grado de daño miocárdico asociado al uso de antraciclinas. Por otra parte el *propéptido natriurético cerebral o brain natriuretic peptide (pro-BNP)*, péptido de secreción a nivel cerebral que se correlaciona con la masa del ventrículo izdo, de tal modo que la reducción de la masa ventricular en estadíos presintomáticos se asocia a una elevación del pro-BNP de forma directamente proporcional^{31,32}.

2.5. PREVENCIÓN

Previo inicio del tratamiento con antraciclinas y con el fin de reducir el riesgo de cardiotoxicidad en la población pediátrica, se recomienda un estudio previo de la función cardíaca. Por otro lado, la dosis por ciclo y dosis total acumulada del fármaco deben ser controladas con el objetivo de no superar las dosis tóxicas, y en este sentido, los protocolos de tratamiento actuales limitan la dosis total acumulada a infundir durante el mismo para reducir el riesgo de cardiotoxicidad. Del mismo modo, estos protocolos recomiendan esquemas de inducción de las antraciclinas de mayor duración, unas 6 horas o mas, en aquellos pacientes que vayan a recibir altas dosis durante el tratamiento³³.

En esta misma línea existen otras intervenciones terapéuticas útiles, como es la modificación farmacológica de los antitumorales clásicos, este sería en el caso de las antraciclinas, mediante encapsulación de la molécula en un liposoma disminuyendo con ello la toxicidad de la misma. Estas formas llamadas liposómicas de

los distintos fármacos han demostrado, al menos, igual eficacia que el fármaco original, con una menor toxicidad cardíaca³⁴.

Por otra parte, existen estudios actuales que hablan del empleo de fármacos cardioprotectores como el Desrazoxano. El Desrazoxano es un análogo del EDTA (ácido etilendiaminotetracético), el cual es hidrolizado y transformado en la miofibrilla cardíaca en otros compuestos, de anillos abiertos. La captación y sucesiva hidrólisis de parte del miocardio, protege de la cardiotoxicidad por antraciclinas (Doxorrubicina) a través de un efecto depurador de los iones metálicos, lo cual previene la formación del complejo Fe-antraciclina³⁵. De tal manera el Desrazoxano es el único fármaco aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para evitar la lesión cardíaca por antraciclinas, reduciendo los niveles séricos de troponinas y con ello la toxicidad cardíaca inducida por esta droga. Este efecto cardioprotector ha demostrado su utilidad, sin influir sobre la acción antitumoral del tratamiento.

Su administración se realizaría en una proporción aproximada de 10:1 o 20:1, Desrazoxano: antraciclina, es decir, si se van a administrar 30 mg de Doxorrubicina, administraremos 300 mg de Desrazoxano iv. Este fármaco se administrará unos 30 minutos antes de la infusión del tratamiento, por vía endovenosa en 15 minutos. El ajuste de su dosis en situaciones insuficiencia renal o hepática se realizará en la misma proporción que las antraciclinas. Su uso está indicado en aquellos pacientes que han recibido dosis elevadas de antraciclinas y precisan continuar tratamiento con las misma.

En última instancia, es importante tener en cuenta que la mejor prevención de la aparición de estos efectos adversos es un adecuado y estrecho seguimiento de los pacientes en riesgo, con el fin de lograr una identificación precoz de las alteraciones cardíacas, para poder así iniciar un tratamiento temprano y evitar con ello el desarrollo de una daño miocárdico que diagnosticado tardíamente sería irreversible³⁶. Para ello es necesario establecer estrategias de seguimiento de estos pacientes que cuenten con métodos de monitorización de la función cardíaca fiables, entre los que se encontrarían: la ecocardiografía, la cardio-resonancia magnética o los biomarcadores (troponina I y Pro-BNP)^{31,32}. La metodología de aplicación de este seguimiento se encuentra descrita en guías terapéuticas de uso europeo, pero persisten hoy en día todavía grandes variaciones a la hora de realizar dicho seguimiento entre unas publicaciones y otras.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Una de las consecuencias del progreso en el diagnóstico y tratamiento del cáncer infantil tanto en España como en Europa, es el aumento de la supervivencia libre de enfermedad de estos enfermos en las últimas décadas, lo cual supone un incremento en la incidencia de los efectos secundarios asociados al tratamiento.

En España el cáncer infantil mas prevalente es la leucemia aguda, que constituye casi un 30% de los diagnósticos anuales de cáncer según la Sociedad Española de Hematología - Oncología pediátrica (SEHOP), con una supervivencia a los 5 años cercana al 85%, por ello se quiere estudiar la morbi-mortalidad asociada al tratamiento de estos enfermos.

Actualmente conocemos que las antraciclinas son agentes citostáticos ampliamente utilizados como tratamiento del cáncer infantil, sin embargo las comorbilidades relacionadas con su uso, principalmente la cardiotoxicidad, se han convertido en un problema para los sobrevivientes de cáncer a largo plazo. Por lo que, si tenemos en cuenta que existen unos 155,5 casos nuevos de cáncer infantil al año por millón de niños entre 0 y 14 años y que las tasa de supervivencia global se sitúan en torno un 75-78%, implica que cerca de 117 pacientes oncológicos por millón de niños de 0 a 14 años, unos 37 por millón afectos de leucemia aguda, superaran la enfermedad, pudiendo llegar muchos de ellos a la edad adulta. Esto supone un número no desdeñable de población a riesgo de padecer dicha morbilidad. Por ello, es importante establecer adecuados regímenes de seguimiento para reducir las posibles secuelas del tratamiento recibido durante el periodo infantil, con el objetivo de disminuir la morbi-mortalidad y mejorar la calidad de vida de estos pacientes a largo plazo. Por este motivo, se quiere conocer mediante este estudio si la utilización de las antraciclinas empleadas en los protocolos de tratamiento de las leucemias agudas (tumor infantil mas prevalente), ocasiona un daño miocárdico relevante, que pueda conllevar a la aparición de insuficiencia cardiaca largo plazo.

El efecto cardiotóxico de las antraciclinas es dosis dependiente, lo que lleva a un fallo cardiaco con el incremento de dosis que generalmente es irreversible; por ello es importante, establecer los niveles óptimos de tratamiento con estas sustancias, así como su monitorización y seguimiento de la función cardiaca en estos pacientes, ya que gracias al incremento en su esperanza de vida, serán muchos de ellos los que alcancen la etapa adulta.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo general:

1. Evaluación de la repercusión del tratamiento con antraciclinas en pacientes pediátricos afectos de leucemia aguda sobre la función ventricular y otras alteraciones cardiológicas.

Objetivos específicos:

1. Realizar un estudio descriptivo de las leucemias agudas en el Hospital Infantil Miguel Servet.
2. Comprobar si existe repercusión cardíaca tras el tratamiento con antraciclinas en paciente con leucemia aguda.
3. Analizar si los factores de riesgo descritos tienen una influencia significativa en la alteración de la función cardíaca.
4. Establecer un protocolo de seguimiento cardiológico de estos pacientes que incluyan la medición de parámetros que permitan un diagnóstico pre-sintomático de cardiopatía en estos pacientes.
5. Valorar la posibilidad de añadir mediciones objetivas mediante marcadores bioquímicos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

a. Muestra

Se trata de un estudio retrospectivo de 47 pacientes afectos de leucemia aguda, que recibieron tratamiento con antraciclinas entre los años 1999 y 2003, tratados con diversos protocolos, recibiendo diferentes dosis de antraciclinas, y que siguieron controles clínicos y de la función cardiaca durante 10 años por el Servicio de Oncología Pediátrica y Servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza.

Para la selección de los casos se consultaron los archivos del Servicio de Cardiología donde se encontraban los ficheros de los pacientes que habían recibido valoración de la función cardiaca por precisar tratamiento con antraciclinas para el tratamiento de su tumor, de ellos se seleccionaron de la base de datos del Servicio de Oncología Pediátrica aquellos con diagnóstico de Leucemia aguda Linfoblástica y Mieloblástica durante esos años.

Se analizó la muestra total y por subgrupos según la afectación en la función ventricular. Los dos subgrupos establecidos fueron: los que presentaron una disfunción cardiaca por reducción de la fracción de eyección (FEV) al final del tratamiento mayor al 10% respecto a su situación basal o una FEV < 55% al final del tratamiento, lo cual se definió como disfunción sistólica ventricular, y otro con los que no presentaron dicha alteración.

i. Criterios de inclusión:

- ✓ Pacientes diagnosticados de leucemia aguda linfoblástica o mieloblástica que recibieron tratamiento con antraciclinas en uniterapia o en combinación con otros regímenes de poliquimioterapia a los que se realizó al menos una valoración de la función cardiaca antes y después del tratamiento.

ii. Criterios de exclusión:

- ✓ Pacientes fallecidos antes de recibir el tratamiento con antraciclinas (2 casos).
- ✓ Pacientes que no finalizaron los 10 años de seguimiento por cambio de residencia o pérdida del seguimiento (2 casos).
- ✓ Paciente en los que no se encontraron datos sobre la valoración de la función cardíaca (1 caso).

b. Método

Los parámetros a analizar de los diferentes pacientes, recogidos mediante el registro de datos de las Historias Clínicas, fueron los que a continuación se detallan:

1.2.1. Parámetros antropométricos:

- ✓ Peso (Kg).
- ✓ Talla (cm).
- ✓ Índice de masa corporal o índice de Quetelet (Kg/m²): Se calcula dividiendo el peso (en kilogramos) entre la talla al cuadrado (en metros). Permite valorar el peso en relación con la talla. Este índice cambia con la edad por lo que para establecer los límites de sobrepeso y obesidad han de utilizarse puntos de corte que también varíen en función de la edad. Se aceptan los percentiles 85 y 95, para edad y género, como puntos de corte del IMC para definir el sobrepeso y la obesidad, respectivamente.

Los percentiles de las variables hasta ahora descritas, en relación a los valores de referencia según edad y sexo fueron extraídos de: estándares del estudio longitudinal del crecimiento y desarrollo del Centro “Andrea Prader” de Zaragoza, 2002, para niños normales^{28,29}.

1.2.2. Parámetros sobre las características del tumor:

- ✓ Tipo y subtipo de tumor: Leucemias agudas mieloides (LAM) o Linfoides (LAL) y los subtipos de cada una de ellas: LAM: M1, M2, M3, M4, M5, M6 y M7 y LAL: LAL1 de blastos pequeños, LAL2 de blastos grandes y LAL3 Burkitt-like.

- ✓ Clasificación morfológica según la FAB: LAM M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7 y LAL: LAL1, LAL2, LAL3.
- ✓ Clasificación inmunológica: según la existencia de marcadores inmunológicos que definan el estadio madurativo de origen. En Leucemias de inmunofenotipo B: B1 inmaduras, B2 pre-B y B3 o maduras. Y con inmunofenotipo T: en T1 pre-T, T2 cortical y T3 madura.
- ✓ Grado del tumor: clasificadas según bajo riesgo (BR), riesgo intermedio (RI), alto riesgo (AR) y muy alto riesgo (AR).
- ✓ Presencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo: t (9;22), t (4;11), t (1;19), reordenamiento Cr 21q23.
- ✓ Presencia de afectación extramedular.

1.2.3. Parámetros del tratamiento:

- ✓ Tipo de antraciclina empleada, dosis por ciclo de la misma, número de ciclos, dosis total acumulada y dosis acumulada por m².
- ✓ Tiempo de infusión del fármaco antraciclínico.
- ✓ Protocolo de tratamiento empleado.
- ✓ Poliquimioterapia con vincristina, ciclofosfamida, arabinósido de citosina o 5-fluoracilo (dosis totales recibidas y las dosis totales por m²).
- ✓ Irradiación corporal total o mediastínica, con la dosis por ciclo, número de ciclos y dosis total recibida.
- ✓ Necesidad de trasplante de médula ósea.

1.2.4. Parámetros de evaluación cardiológica y cardiovascular:

- ✓ Antecedente de patología cardiológica: ECG y alteraciones estructurales en la ecocardiografía.
- ✓ Parámetros de función ventricular sistólica: fracción eyección ventrículo izquierdo (%), fracción de acortamiento (%).
- ✓ Parámetro de función diastólica: diámetro diastólico de ventrículo izquierdo (cm).
- ✓ Tensión arterial (TA) (mmHg).
- ✓ Cifras de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos.

Los percentiles de las variables TA y FC en relación los valores de referencia según edad, sexo y talla han sido extraídos de estudios longitudinales de hipertensión arterial en niños y adolescentes⁵¹.

1.2.5. Parámetros analíticos:

- ✓ Función renal: medición del Filtrado Glomerular, Tasa de reabsorción de Fósforo (TRP), aclaramiento fraccional de sodio (EFNa), cociente calcio/creatinina y creatinina en sangre.
- ✓ Función hepática: transaminasas, bilirrubina total y directa, GGT y FA.
- ✓ Colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos.
- ✓ Glucosa, Hemoglobina glicosilada A1, insulina y péptido C.

1.2.6. Parámetro de evolución de la enfermedad.

- ✓ Tiempo hasta la remisión.
- ✓ Recaída.
- ✓ Supervivencia al mes, al año, 5 años y 10 años.
- ✓ Tiempo hasta el éxitus.
- ✓ Causa de éxitus.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y BASE DE DATOS

Para la realización de la base de datos, los gráficos y el estudio descriptivo y analítico se utilizaron el programa Microsoft Excel 2011 y Statistical Package for the Social Sciencers (SPSS) versión 21.0. para Macintosh.

El límite mínimo de significación estadística aceptado en todo el cálculo estadístico ha sido del 95% ($p < 0,05$).

- ✓ Los resultados descriptivos se expresaron en forma de media aritmética y mediana, con desviaciones estándar y rangos.

- ✓ Para el estudio analítico se aplicaron los siguientes tests:
 - Test de Kolmogorov- Smirnov y Saphiro-Wilk para análisis de la normalidad de las variables cuantitativas.
 - Test de T-Student para datos apareados para comparar variables cuantitativas pre y post tratamiento en variables que cumplieran el criterio de distribución normal. Y T-Student para datos independientes para comparar variables cuantitativas con cualitativas dicotómicas, en variables que seguían una distribución normal.
 - Test de Mc Nemar para variables dependientes cualitativas que cumplen con las leyes de la normalidad.
 - Test no paramétricos: U de Mann-Whitney para comparar variables cuantitativas y cualitativas dicotómicas para datos apareados como no apareados; Kurskal-Wallis para comparación de variables cuantitativas y cualitativas de más de dos categorías; Rho de Spearman para el análisis de variables cuantitativas que cumplieran criterios de normalidad y Tau de Kendall para comparar variables cualitativas que no cumplieran la distribución normal.
 - Se empleó la correlación lineal de Pearson para valorar dos variables cuantitativas independientes.

6. RESULTADOS

ANÁLISIS DEL TOTAL DE LA MUESTRA

SEXO, EDAD Y RAZA

El estudio se realizó sobre un total de 47 pacientes, 22 de los cuales fueron varones (46,8%) y 25 mujeres (53,2%) (Figura 2).

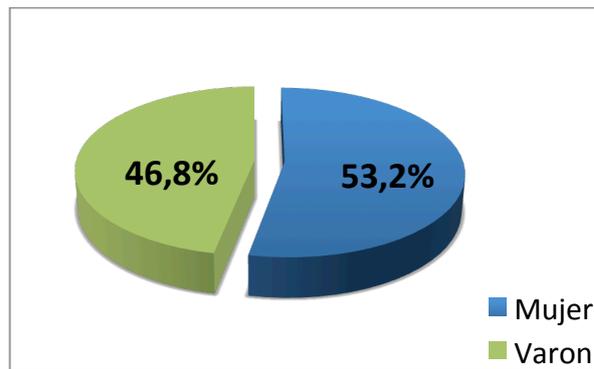


Figura 2. Porcentaje de niños con leucemia aguda en dependencia del sexo.

La muestra estaba formada por edades comprendidas entre los 2 meses y los 15 años, con una media de edad de $6,8 \pm 4,4$ años. El grupo etario más frecuente fue el mayor de 5 años, con una frecuencia del 53,2%, seguido del grupo de 1 a 5 años, con 20 pacientes, un 42,6% del total. Solo 2 pacientes, un 4,3%, fueron menores de 1 año de edad (Figura 3).

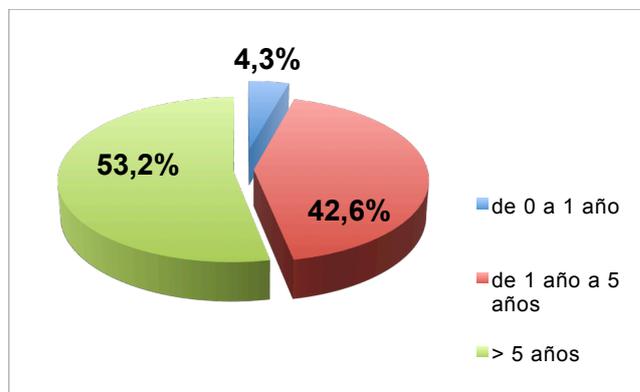


Figura 3. Porcentaje de los grupos de edad de niños con leucemia aguda.

El 100% de los sujetos analizados fueron de raza caucásica, sin encontrarse ningún paciente de raza negra.

PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

Evaluación inicial y comparación al final del seguimiento

El peso de los pacientes al diagnóstico estuvo comprendido entre los 4,100 Kg y 64,400 Kg, con una media de $26,8 \pm 14$ Kg. La evolución en los percentiles de peso desde el diagnóstico hasta el final del tratamiento se muestra en la figura 4.

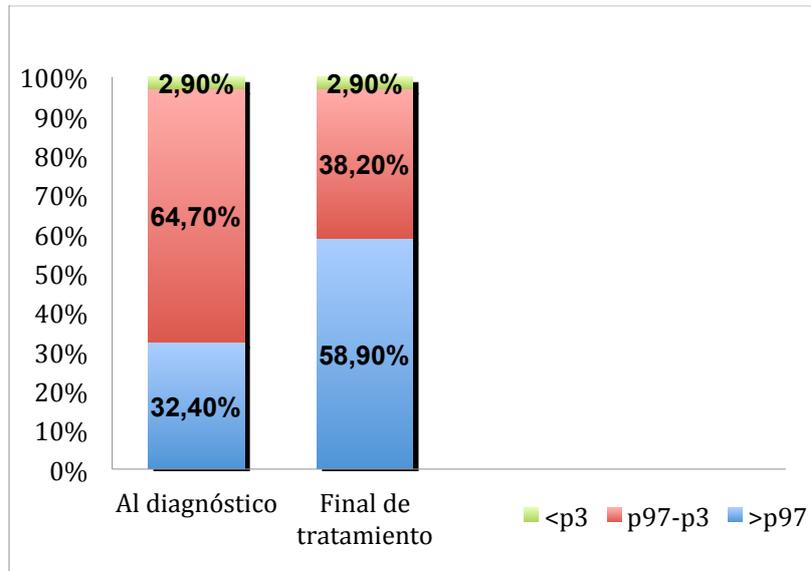


Figura 4. Porcentaje de percentiles de peso al inicio y final del seguimiento.

Se comparó la evolución de los percentiles desde el diagnóstico hasta el final del seguimiento, sin encontrar una asociación estadísticamente significativa al incremento encontrado, $p = 0,620$.

La talla al diagnóstico estuvo comprendida entre los 53,5 cm y 182 cm, con una media de 120 ± 30 cm. La evolución longitudinal de los percentiles se muestra en la figura 5. La disminución en los percentiles de talla a lo largo del seguimiento, tampoco fue estadísticamente significativa $p = 0,261$.

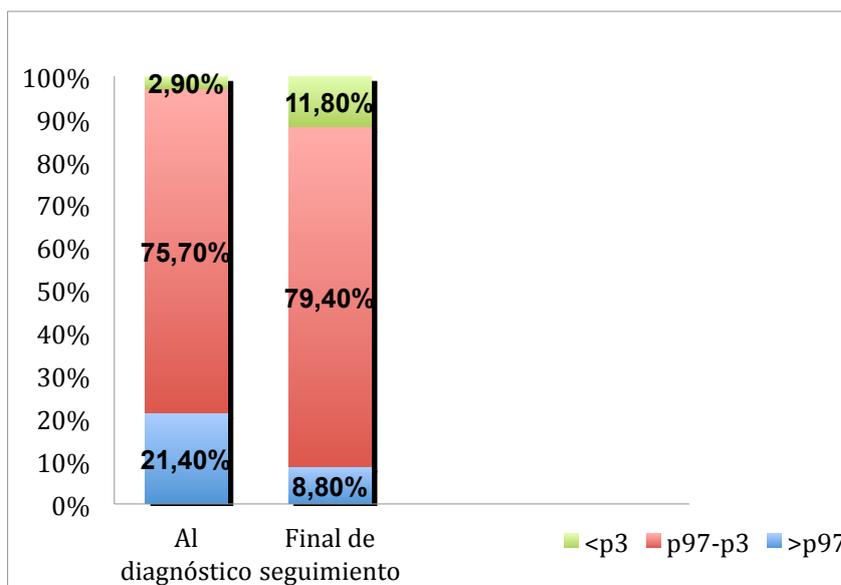


Figura 5. Evolución longitudinal de los porcentajes de percentiles de talla al inicio y final del seguimiento.

En relación al peso y la talla, se calculó el índice de masa corporal (IMC), cuya media fue $17 \pm 2,8 \text{ Kg/m}^2$ al inicio del tratamiento y $23,9 \pm 3 \text{ Kg/m}^2$ al final del mismo. La proporción de sujetos pertenecientes a cada baremo de percentiles al diagnóstico y final del seguimiento, se muestra en la tabla 9 y figura 6.

			Percentil fina de IMC			Total
			>p97	p97 - p3	<p3	
Percentil inicial de IMC	>p97	Recuento	6	0	0	2
		% del total	5,9%	0%	0%	5,9%
	p97 al p3	Recuento	17	13	1	31
		% del total	50,0%	38,2%	2,9%	91,2%
	<p3	Recuento	0	1	0	1
		% del total	0%	2,9%	0%	2,9%
Total		Recuento	19	14	1	34
		% del total	55,9%	41,2%	2,9%	100%

Tabla 9. Porcentajes percentiles de IMC al inicio y final del seguimiento.

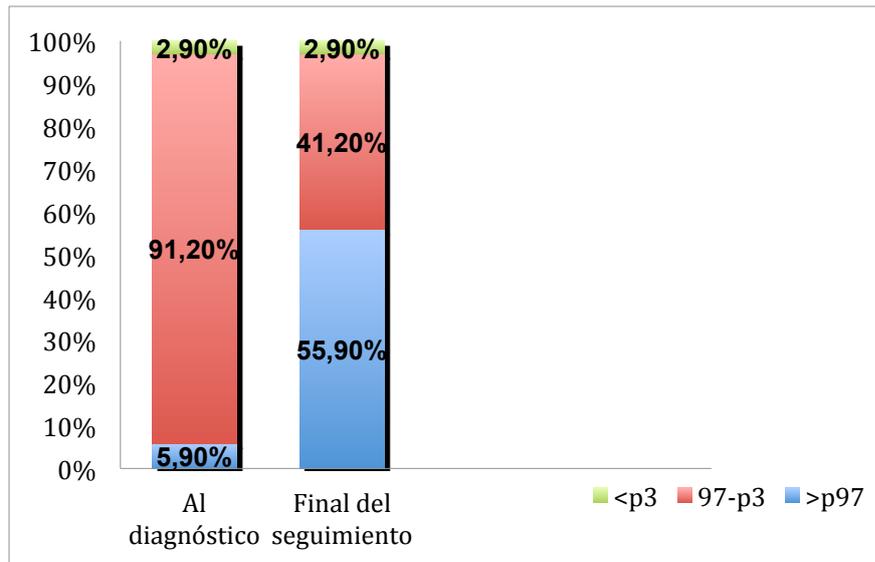


Figura 6. Evolución longitudinal de los porcentajes de percentiles de IMC al inicio y final del seguimiento.

El aumento de la proporción de percentiles de IMC >p97 desde el diagnóstico hasta el final del seguimiento presentó una significación estadística, $p=0,000$. Si comparamos el número los pacientes con $p>p97$ (N=19) al final del seguimiento con la FEV obtenida la final del seguimiento, no se obtiene asociación estadísticamente significativa, $p=0,441$.

EVALUACIÓN CARDIACA Y CARDIOVASCULAR

Evaluación inicial y comparación al final del seguimiento

En los estudios electrocardiográficos realizados al diagnóstico, solo 2 pacientes, presentaron alteraciones previas al inicio del tratamiento, una taquicardia supraventricular y un intervalo QT largo, mientras que la totalidad del los estudios ecocardiográficos resultaron anodinos. Una vez finalizado el seguimiento, se hallaron 7 alteraciones a nivel electrocardiográfico, 2 de ellas fueron alargamientos del intervalo QT, 2 bradicardias, una taquicardia supraventricular, en un paciente diferente al que la presentó al diagnóstico, y una taquicardia ventricular con lesión subendocárdica en un paciente que falleció tras el inicio del tratamiento. A nivel ecocardiográfico, sólo se hallaron 2 insuficiencias mitrales (IM), una insuficiencia tricuspídea (IT) y un derrame pericárdico leve. La presencia de las alteraciones electrocardiográficas con la reducción de la FEV no obtuvo asociación estadísticamente significativa, ni al inicio $p=0,557$, ni al final, $p=0,257$.

En cuanto a la evaluación cardiovascular al diagnóstico, en la figura 7 se muestran los valores de TAS al diagnóstico y sus cambios evolutivos hasta el final del seguimiento.

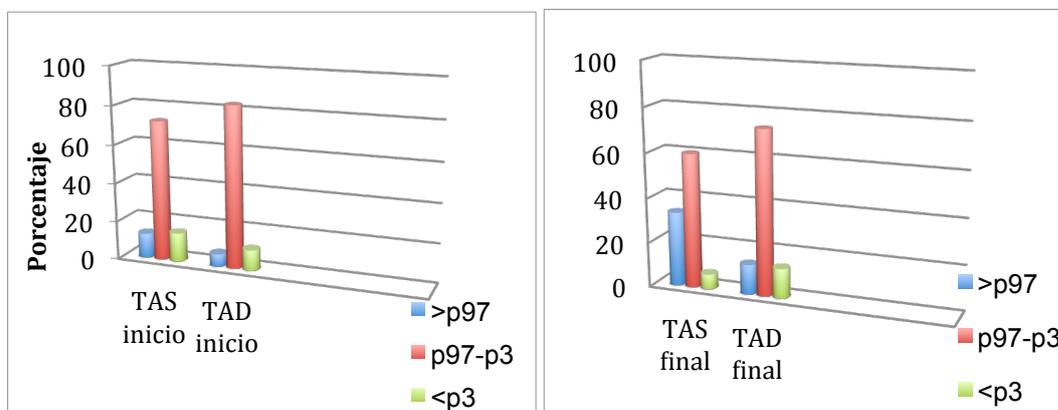


Figura 7. Gráficos de tensiones arteriales al inicio y final del seguimiento.

No se obtuvo una significación estadística para el incremento en los percentiles de TAS y TAD entre el diagnóstico y el final del seguimiento, $p=0,081$ y $p=0,1$ respectivamente. La presencia de hipertensión al diagnóstico ($p>97$) no se asoció con la disminución de la FEV durante el seguimiento, como se observa en la tabla 10.

	Dif. Medias	IC 95%	p
Percentil TAS – FEV final	-1,560	-8,712 – 5,592	0,175
Percentil TAD – FEV final	4,053	-5,043 – 13,149	0,534
N=34			

Tabla 10. Asociación entre las cifras de TAS y TAD con la fracción de eyección al final del seguimiento (t-student datos independientes; $p<0,05$). TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica.

Se obtuvieron cifras medias de colesterol total al diagnóstico de 147, 8 mg/dL, que se incrementaron en los controles post-tratamiento hasta una media de 165, 4 mg/dL lo que supone un incremento estadísticamente significativo ($p=0,013$), con un HDL medio 49,1 mg/dL y un LDL de 91,9 mg/dL. Los niveles medios de triglicéridos al diagnóstico fueron de 91, 4 mg/dL, los cuales sufrieron un ascenso hasta 114,6 mg/dL al final del tratamiento, aunque este no fue estadísticamente significativo ($p=0,207$).

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre las cifras de colesterol total, HDL, LDL ni triglicéridos con la FEV al final del seguimiento, tabla 11.

		Colesterol T	c-HDL	c-LDL	TG
%	Correlación	0,088	-0,189	-0,144	0,208
reducción	p	0,663	0,387	0,511	0,308
FEV	N	27	23	23	26

Tabla 11. Correlación entre la reducción de la FEV y parámetros analíticos (Rho Spearman; $p > 0,05$). FEV: fracción de eyección ventricular; c-HDL: colesterol de alta densidad; c-LDL: colesterol de baja densidad; TG: triglicéridos.

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO RECIBIDO

Tratamiento farmacológico

En el estudio de la función renal previo al inicio del tratamiento con antraclinas se objetivó la normalidad en los parámetros de la totalidad de los pacientes, con un filtrado glomerular (FG) medio de 115,2 ml/min, tasa de reabsorción de fosfato (TRP) medio de 109,3% y un cociente calcio/creatinina en orina medio de 0,45.

En cuanto a la función hepática, se observaron unas cifras medias de transaminasa glutámico oxalacética (GOT) de 96,3 mg/dL y de transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) de 95 mg/dL, con una bilirrubina total media de 0,83 mg/dL y una actividad de protrombina (AP) media del 90%.

Las dosis medias por m^2 de cada fármaco, así como la dosis media por ciclo y número de ciclo en el caso de las antraciclinas se muestran en la tabla 12.

	N	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
Dosis antracilina (mg/m ²)	47	203,6	72,2	72	360
Dosis antraciclina (mg/ciclo)	40	29,9	17,9	5,4	114
Número ciclos	47	6,5	1,8	2	10
Dosis ciclofosfamida/m ²	46	5261	6923,9	1750	40000
Dosis vincristina (mg/m ²)	42	15,9	4,8	10,5	21
Dosis arabinósido (mg/m ²)	45	11564	9585,8	2000	32000
Dosis metrotexato (g/m ²)	46	10,7	1,5	9	13
Dosis fluoracilo (mg/m ²)	4	120	0	120	120

Tabla 12. Dosis de cada fármaco administrado en el tratamiento y número de ciclos de antraciclina.

De los 47 pacientes que se estudiaron, el 87,2%, recibieron tratamiento con daurubicina, mientras que el 12,8% recibieron tratamiento con idarubicina. En ambos casos el tiempo de infusión del fármaco fue en todos los pacientes salvo en 1, en el que se realizó en infusión continua en 48 horas, en menos de 1 hora.

Tratamiento no farmacológico

En cuanto al tratamiento complementario, la radioterapia se empleó como tratamiento coadyuvante en 14 de los 47 pacientes analizados, un 27,7%, frente un 72,3% que no recibieron, con unas dosis medias por ciclo de $13,2 \pm 2,5$ Gy y un número medio de ciclos de $6,3 \pm 1,2$. Lo cual supuso unas dosis medias totales de radioterapia de $84,4 \pm 29,9$ Gy, con un rango entre 72 y 180 Gy.

El trasplante de médula ósea se realizó en el 44,7% de los pacientes; en el 19,1% se realizó trasplante autólogo y en el 25,5% alogénico, de los cuales el 50% fue de donante no emparentado.

Para la administración de estos tratamientos se emplearon diversos protocolos que se resumen en la figura 8.

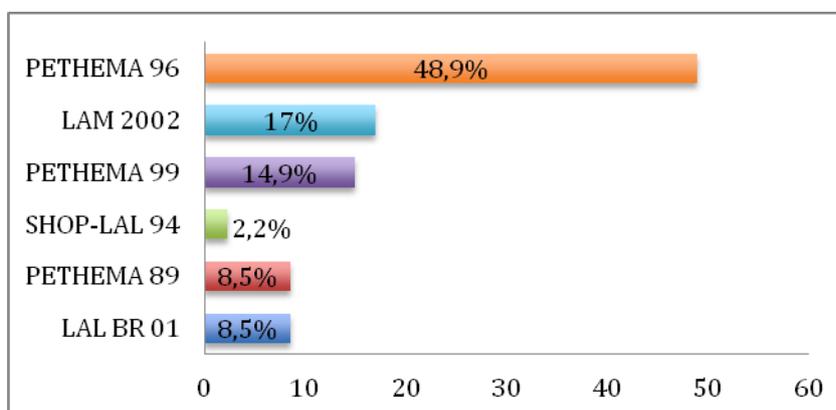


Figura 8. Porcentaje de los protocolos empleados en el tratamiento de la leucemias agudas.

Los protocolos empleados en las recidivas tumorales fueron: en 3 casos ALL REZ BRF, 2 IDA FLAG y 1 LHNL 2001; los otros 3 casos que sufrieron recidiva no recibieron tratamiento.

VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN CARDIACA Y ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DURANTE EL SEGUIMIENTO

En el estudio de la función cardíaca obtenido mediante la medición seriada de la fracción de eyección y la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo, se obtuvieron los siguientes resultados (tabla 12):

	FEV	FA	FEV	FA	FEV	FA
	inicio (%)	inicio (%)	post-tto (%)	post-tto (%)	Final (%)	Final (%)
Media	69,3	38,2	62,8	33,7	60,7	32,2
DS.	6,7	5,1	6,8	4,3	7,6	4,9
Mínimo	55	30	48	22	44	21
Máximo	88	47	78	44	74	45
	N=47		N=18		N=34	

Tabla 12. Análisis descriptivo de los parámetros de función cardíaca desde el inicio del tratamiento hasta completar el seguimiento. FEV: fracción de eyección ventricular; FA: fracción de acortamiento; DS: desviación estándar.

Se analizó la significación estadística de la reducción obtenida, obteniéndose una diferencia significativa ($p= 0,001$) de la disminución de la FEV y FA desde el diagnóstico hasta el control realizado tras el tratamiento, como se observa en la tabla 13.

	Diferencia media	p
FEV Dx - FEV tras tto	6,585	0,001
FA Dx - FA tras tto	4,675	0,001
N=18		

Tabla 13. Comparación en la disminución de la FEV y FA desde diagnóstico hasta el control post-tratamiento. FEV: fracción eyección; FA: fracción acortamiento; DX: diagnóstico; tto: tratamiento.

Del mismo modo, se analizó la significación estadística entre los valores de FEV y FA desde el final del tratamiento hasta finalizar el seguimiento, sin obtener asociación estadísticamente significativa en la reducción de la FEV, ($p=0,507$) ni de la FA ($p=0,711$). A diferencia del control previo al tratamiento y el control al final el seguimiento, donde se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa (tabla 14).

	Media	IC 95%	p
FEV inicio - FEV final seg	6,735	3,374 – 10,097	0,000
FA inicio - FA final seg	5,155	2,5397 – 7,7634	0,000
N=34			

Tabla 14. Comparación de medias de disminución de la FEV y FA desde el inicio hasta el confinal del seguimiento. FEV: fracción eyección; FA: fracción acortamiento; seg: seguimiento.

La mayoría de los pacientes analizados permanecieron asintomáticos, sin mostrar manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca, salvo un paciente que falleció por alteraciones cardiológicas. La reducción gradual de los parámetros de función cardíaca se pueden observar de forma gráfica en la siguiente figura, con una reducción media de la FEV de $9,1\% \pm 6,1\%$.

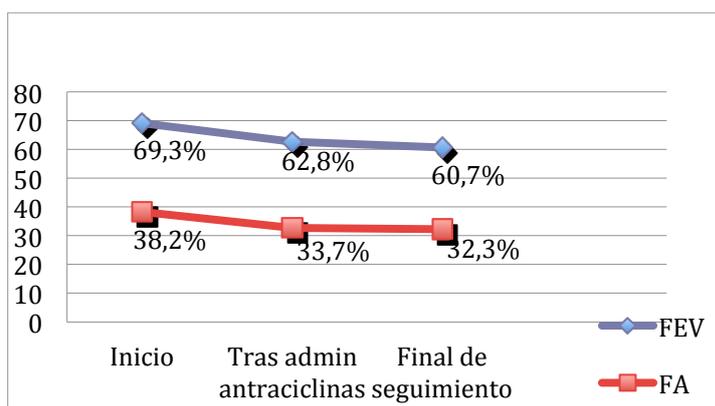


Figura 9. Disminución de la fracción de eyección ventricular (FEV) y fracción de acortamiento durante el seguimiento de los pacientes con leucemia aguda que reciben antraciclinas.

En base a la diferencia significativa entre la función ventricular antes y después del tratamiento, se evaluó el porcentaje de reducción de la FEV con la dosis de antraciclina recibida, se obtuvo una $p=0,93$ (tabla 15) y un coeficiente de correlación de 0,014. Igualmente se analizó su relación con el resto de los fármacos empleados en el tratamiento, sin obtener asociación estadísticamente significativa, como se muestra en la tabla 15.

MUESTRA GLOBAL			
v. dependiente	v. independiente	R²	p
% Reducción FEV	DT antraciclina	0,014	0,936
% Reducción FEV	DT ciclofosfamida	-0,01	0,996
% Reducción FEV	DT vincristina	0,218	0,233
%ReducciónFEV	DT arabinósido	-0,069	0,704
%Reducción FEV	DT metrotexate	0,176	0,335
N=34			

Tabla 15. Comparación variables cuantitativas independientes con el % de reducción de la FEV.. DT: dosis total; FEV: fracción eyección ventricular; R² coeficiente de correlación de Pearson; p: nivel de significación estadística.

La asociación entre esta disminución de la FEV a lo largo del seguimiento y el hecho de haber recibido tratamiento con radioterapia, tampoco fue significativo, como muestra la tabla 16.

		N	Media	DS	Error media	IC 95%	p
RT	Si	12	11,091	7,616	2,19	- 2,126 – 8,237	0,372
	No	22	8,036	6,795	1,44	- 2,427 – 8,537	

Tabla 16. Asociación entre recibir o no tratamiento con radioterapia y la fracción de eyección al final del seguimiento. RT: radioterapia; FEV: fracción de eyección; IC: intervalo de confianza.

EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS TRATADAS

De un total de 162 tumores diagnosticados en el HIUMS, la leucemia aguda supuso el 29%. El 87,2% de las leucemias fueron leucemias agudas linfoblásticas (LAL), y un 12,8% leucemias agudas mieloblásticas (LAM). La distribución por edades para cada uno de los tumores, se encuentra resumida la tabla 17.

		tipo tumor		Total
		LAL	LAM	
Grupos de edad	De 0 a 1	2	0	2
	De 1 a 5	20	1	21
	Mas de 5	19	5	24
Total		41	6	47

Tabla 17. Distribución de los subtipos de leucemias según el grupo de edad.

La distribución de las leucemias en cuanto a la clasificación morfológica de la FAB, se muestra en la siguiente figura (figura 10).

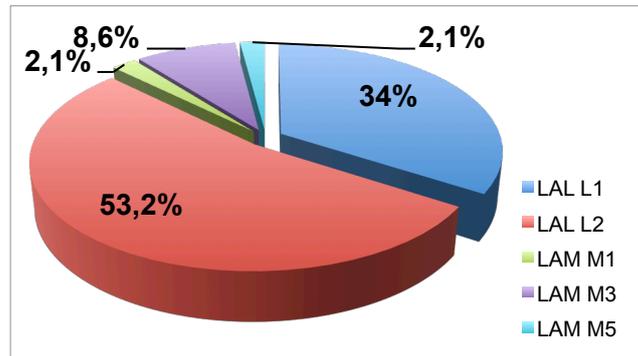


Figura 10. Clasificación morfológica del subtipo de leucemia aguda.

Del total de las leucemias agudas, 35 fueron tipo B, lo que supone un 74,4% del total, frente a un 12,8% de tipo T. La distribución según el inmunofenotipo de las mismas, se muestra en la Tabla 18.

		Frecuencia	Porcentaje
Inmuno- fenotipo	B inmadura	12	25,5
	Pre B	16	34,1
	B común	7	14,9
	Pre-T	4	8,5
	T común	8	17
	Total	47	100

Tabla 18. Clasificación de las leucemias agudas según el inmunofenotipo.

Teniendo en cuenta la clasificación por grupos de riesgo, se ha obtenido que el grupo frecuente fue el de las leucemias agudas de riesgo intermedio (RI), con un total 46,9% pacientes, seguido del grupo de alto riesgo (AR) con un 19,1% y posteriormente, los grupos de bajo riesgo (BR) y muy alto riesgo (MAR) con un 17% respectivamente (figura 11).

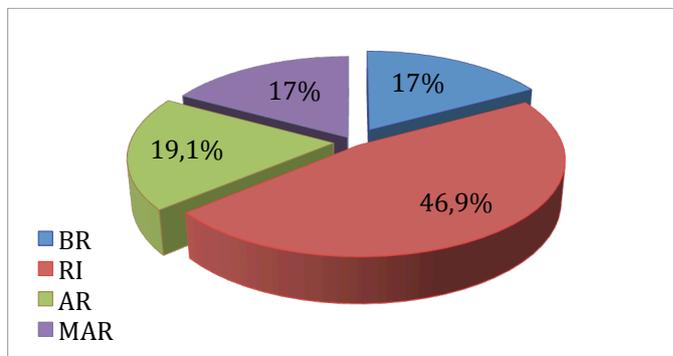


Figura 11. Porcentaje de los grupos de riesgo (BR: bajo riesgo, RI: riesgo intermedio, AR: alto riesgo, MAR: muy alto riesgo).

Dentro de los grupos de mayor riesgo, AR y MAR, encontramos que 11 pacientes presentaron anomalías cromosómicas estructurales siendo las más frecuentes, las translocaciones t(4;11) con un 2,1% de frecuencia; la t(12; 21), el reordenamiento del cromosoma 11q23 y la trisomía 21, con un 6,4% de frecuencia cada una de ellas. Mientras que la translocación t(15;17) de menor riesgo se encontró únicamente en el 2,1% de los casos. En cuanto a otros factores de mal pronóstico de leucemia aguda nos encontramos con la invasión tumoral fuera de la médula ósea, la cual se halló en un 27,7% de los pacientes, de los cuales 12 pacientes, un 25,5%, presentaron invasión del SNC, y solo un paciente afectación testicular al diagnóstico.

En 22 de los pacientes se obtuvo la remisión completa en 14 días, el tiempo medio hasta alcanzar la remisión completa en días fue de $22,6 \pm 9,6$ días, con un máximo en el día 53. En el 19,1% de los afectos de leucemia aguda se produjo recidiva del tumor. Se objetivó recidiva múltiple en el 8,5% del total, de los cuales ninguno completo los 10 años de seguimiento por fallecimiento durante el mismo.

La supervivencia de la muestra analizada fue al año de 83%, a los 5 años del 75,5% y al final del seguimiento 72,3%.

La mortalidad de las leucemias agudas tanto linfoblásticas como mieloblásticas, al final del seguimiento en la muestra analizada fue del 27,7% al final del seguimiento. Las causas vienen mostradas en la figura 12.

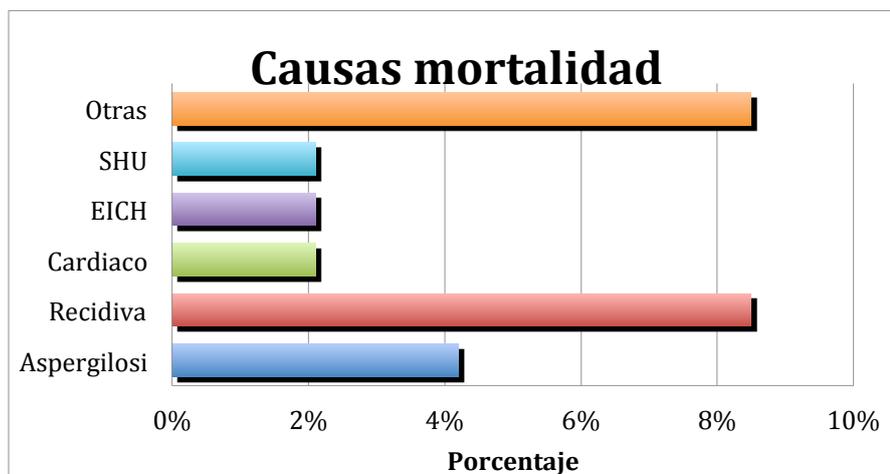


Figura 12. Causas de mortalidad de las leucemias agudas.

ANÁLISIS DE LOS SUBGRUPOS: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE PACIENTES CON REDUCCIÓN DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN >10% RESPECTO A SU SITUACIÓN BASAL O FRACCIÓN DE EYECCION < 55% TRAS EL TRATAMIENTO (DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA) Y LOS QUE NO PRESENTARON DICHAS ALTERACIONES.

Se obtuvo una distribución homogénea de ambos subgrupos, quedando formada, cada uno de ellos con n=17, como se muestra en el siguiente gráfico.

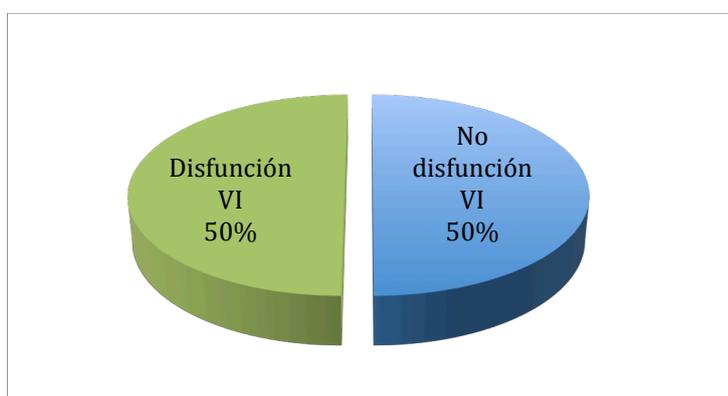


Figura 14. Porcentaje de pacientes incluidos en cada subgrupo. VI: ventrículo izquierdo.

SEXO, EDAD y PARAMETROS ANTROPOMÉTRICOS

En el análisis del sexo entre ambos subgrupos se encontró asociación estadísticamente significativa, de tal manera que el subgrupo con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo se asoció al sexo masculino con una $p=0,012$.

		Sexo		Total
		Varón	Mujer	
Disfunción ventrículo	SI	11	6	17
	NO	3	14	17
Total		14	20	34
p			0,012	

Tabla 19. Comparativa del sexo en dependencia de la existencia de disfunción ventricular izquierda.

En cuanto a la edad, no se encontró asociación estadísticamente significativa ($p = 0,075$), siendo el grupo etario de mas frecuente el mayor de 5 años.

		Grupos edad			Total
		<1 año	1-5 años	> 5 años	
Disfunción ventricular	Si	0	5	12	17
	No	2	8	7	17
Total		2	13	19	34
p		0,075			

Tabla 20. Comparativa por grupo de edad en dependencia de la existencia de disfunción ventricular izquierda.

Se evaluó la relación entre los parámetros antropométricos al final del seguimiento en ambos subgrupos, sin encontrar diferencias significativas (tabla 21).

	pPeso F			pTalla F			pIMC F		
	>p97	p97-p3	<p3	>p97	p97-p3	<p3	>p97	P97-p3	<p3
Disfunción VI	4	7	0	1	8	2	5	5	1
No disfunción VI	10	4	1	2	13	0	9	6	0
Total =26	14	11	1	3	21	2	14	11	1
p	0,186			0,221			0,364		

Tabla 21. Distribución del número de pacientes para cada percentil de peso, talla e IMC en dependencia de la existencia de disfunción ventricular izquierda. VI: ventrículo izquierdo. pPeso F: percentil peso al final del seguimiento; pTalla F: percentil talla al final del seguimiento; pIMC F: percentil IMC al final del seguimiento.

No se encontraron diferencias significativas en la aparición de sobrepeso u obesidad (pIMC >p97) a lo largo del seguimiento entre ambos subgrupos, como muestra la tabla 22.

		pIMC >p97		Total
		si	no	
Disfunción VI	si	4	6	10
	no	10	6	16
Total		14	12	26
p		0,255		

Tabla 22. Asociación entre la aparición de sobrepeso u obesidad en dependencia de la existencia de disfunción ventricular izquierda. VI: ventriculo izquierdo.

PARÁMETROS CARDIOVASCULARES

La presencia de alteraciones en el ECG al diagnóstico no se asoció de forma significativa con ninguno de los subgrupos ($p=0,132$)

No se observó asociación estadística entre los niveles séricos finales de colesterol, triglicéridos y HDL entre ambos subgrupos, como se muestra en la tabla 23.

			N	Media	DS	Diferencia medias	Error media	IC 95%	p
Cifras CT F	DV	SI	11	157,9	23,6	-11,71	11,98	-36,40-12,9	0,407
		NO	16	169,6	34,5	-11,71	11,17	-34,73-11,3	
Cifras HDL F	DV	SI	10	47,6	9,7	-2,4	4,26	-11,27-6,47	0,630
		NO	13	50	10,4	-2,4	4,22	-11,21-6,41	
Cifras TG F	DV	SI	11	92,8	35,6	3,08	25,49	-49,53-55,7	0,541
		NO	15	89,7	78,5	3,08	22,94	-44,6-50,8	

Tabla 23. Comparación cifras de CT, HDL, TG al final del seguimiento en dependencia de la existencia de disfunción ventricular izquierda.. DV: disfunción ventricular,CT: colesterol total; HDL: colesterol de alta densidad; TG: triglicéridos.

Se observaron diferencias estadísticamente significativa con los percentiles de TAS y TAD al final del seguimiento entre los subgrupos, con un aumento en los percentiles de TA $>p97$ en el subgrupo que no sufrió disfunción ventricular, como muestra la tabla 24.

		Percentil TAS final			Percentil TAD final			N
		$>p97$	p97-p3	$<p3$	$>p97$	p97-p3	$<p3$	
Disfunción ventrículo	Si	3	5	2	2	6	2	17
	No	8	4	0	6	6	0	17
Total		11	9	2	8	12	2	34
p		0,039			0,024			

Tabla 24. Comparación de los percentiles de tensión arterial al final del tratamiento en dependencia de la existencia de disfunción ventricular izquierda. TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica.

TRATAMIENTO RECIBIDO

Tratamiento farmacológico

Se comparó las dosis total acumulada de antraciclinas administrada entre ambos subgrupos, para conocer la influencia de dicho tratamiento sobre la disminución de la FEV. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,222$) entre la dosis total administrada de antraciclinas a cada subgrupo, tal y como se muestra en la tabla 25. Del mismo modo, que ocurrió con los otros fármacos quimioterápicos coadyuvantes, cuyos niveles de significación se muestran en la tabla 25.

Tratamiento no farmacológico

En cuanto a la radioterapia como terapéutica concomitante en el tratamiento, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en su uso de forma aislada en ambos subgrupos, $p=0,260$ (tabla 26).

		Radioterapia		Total
		SI	NO	
Disfunción ventrículo	SI	8	9	17
	NO	4	13	17
Total		12	22	34
p		0,260		

Tabla 26. Comparación en dependencia de la existencia de disfunción ventricular izquierda y recibir o no tratamiento con radioterapia.

El trasplante de médula ósea se realizó en 12 de los 17 pacientes que sufrieron disfunción ventricular durante el seguimiento, de tal manera que la realización de trasplante de médula ósea obtuvo una asociación estadísticamente significativa entre ambos subgrupos, asociándose a una reducción de la FEV $>10\%$ o FEV final $< 55\%$ ($p=0,039$). Estableciéndose un riesgo relativo de 2 con un IC del 95% (0,98 - 4,08) en el subgrupo con disfunción ventricular y $R=0,455$ en el subgrupo sin disfunción, como muestra la tabla 27.

Alteraciones de la función cardíaca en pacientes afectados de leucemia aguda tras recibir tratamiento con antraciclinas.
Hasta 10 años de seguimiento.

		TRASPLANTE MO		Total
		SI	NO	
Disfunción ventrículo	SI	12	5	17
	NO	6	11	17
Total		18	16	34
p			0,039	

Tabla 27. Distribución en dependencia de la existencia de disfunción ventricular izquierda. de los pacientes según recibieron o no trasplante de médula ósea (MO).

		N	Media	Mediana	Varianza	DS	Mínimo	Máximo	rango	p
DV Antraciclina	Si	17	224,47	240	6430,765	80,192	120	360	288	0,222
	No	17	211,76	240	2752,941	52,468	72	300	180	
DV Ciclofosfamida	Si	17	5828,8	3900	79741148,529	8929,7899	1750	40000	38250	1
	No	17	6077,6	4000	47055994,118	6859,7372	2200	28000	25800	
DV Vincristina	Si	14	18	19,5	16,269	4,03351	10,50	21	10,50	0,334
	No	17	15,6176	12	24,485	4,94826	10,50	21	10,50	
DV Ara-C	Si	16	13918,75	12000	94025625	9696,6811	4000	30000	26000	0,174
	No	16	11187,500	6000	86295833,333	9289,5551	2000	30000	28000	
DV Metrotexato	Si	16	10,58	10,50	2,464	1,570	9	13	4	0,678
	No	17	10,56	10,50	2,425	1,557	9	13	4	

Tabla 25. Comparación dosis acumuladas de cada fármaco en dependencia de la existencia de disfunción ventricular izquierda. DV: disfunción ventrículo izquierdo; p: nivel de significación estadística. Ara-C: arabinósido de citosina; DS: desviación estándar.

CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

Se evaluó la asociación estadística del **tipo de tumor** que apareció en ambos subgrupos, si obtener asociación significativa, ($p=0,07$), y tampoco con el subtipo de LAL ($p=0,60$). Sin embargo, si que se obtuvo asociación significativa con el **grado del tumor** entre ambos subgrupos como se muestra en la tabla 28.

		Grado tumor			Total
		BR	RI	AR y MAR	
Disfunción ventricular	Si	0	5	13	17
	No	1	10	5	17
Total		1	15	18	34
p		0,047			

Tabla 28. Distribución del número de pacientes en dependencia de la existencia de disfunción ventricular izquierdasegún el grado del tumor. BR: bajo riesgo; RI: riesgo intermedio; AR: alto riesgo; MAR: muy alto riesgo.

La **recidiva tumoral** se presentó en el 47% de los pacientes que desarrollaron una reducción de la FEV, pudiéndose establecer una asociación estadísticamente significativa entre la aparición de disfunción ventricular ($p=0,024$) y la aparición de recidiva tumoral. Se estableció un Riesgo de 4 con IC al 95% entre 0,99-16,1 entre la recidiva tumoral y la aparición de reducción de la FEV >10%. No se puede establecer asociación significativa no con la ausencia de remisión completa entre los días +14 y +21 del ciclo entre ambos subgrupos (tabla 29).

		Remisión completa (+14, +21)		Recidiva tumoral		Total
		Si	No	Si	No	
Disfunción ventrículo	Si	14	3	8	9	17
	No	16	1	2	15	17
Total		30	4	10	24	34
p		0,287		0,024		

Tabla 29. Distribución de los pacientes según alcanzaron la remisión completa y presentaron recidiva tumoral en dependencia de la existencia de disfunción ventricular izquierda.

En cuanto a la afectación extramedular al diagnóstico no se hallaron diferencias entre ambos subgrupos ($p=0,068$).

En cuanto a la mortalidad durante el seguimiento, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad al final del seguimiento entre ambos subgrupos, con una $p= 0,015$, sin encontrarse diferencias al año y los 5 años (tabla 30).

MORTALIDAD								
		1 año		5 años		Final seguimiento		Total
		SI	NO	SI	NO	SI	NO	
		Disfunción ventricular	Si	2	15	5	12	
	No	1	16	1	16	1	16	17
Total		3	31	6	28	8	26	34
p		0,509		0,101		0,015		

Tabla 30. Distribución de la mortalidad al año, 5 años y final de seguimiento en dependencia de la existencia de disfunción ventricular izquierda.

7. DISCUSIÓN

En el estudio realizado se analizaron 47 casos nuevos de leucemia aguda durante los años 1999 y 2003 cuyo seguimiento se realizó en el Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. En la muestra estudiada se observó que la leucemia aguda constituyó el diagnóstico de cáncer infantil más frecuente, con un total de 47 casos (el 29%) de los 162 diagnósticos en dicho periodo, coincidiendo con la literatura descrita esos años tanto en España^{36,37}, como en Estados Unidos^{38,39}.

Fue el sexo femenino el género predominante en la muestra analizada sobre el masculino, con algo más de la mitad (53,2%) de los casos estudiados; y la edad más frecuente en la que se estableció el diagnóstico de leucemia aguda fue en los mayores de 5 años (53,2%), seguido de cerca por el grupo etario de 1 a 5 años (42,6%). Estos resultados difieren a lo descrito por la literatura actual, la cual basándose en las leucemias linfoblásticas (por ser la leucemia más frecuente) propone una frecuencia ligeramente superior en varones y una edad predominante entre los 2 y 5 años⁵.

En cuanto a los parámetros antropométricos de la muestra analizada, vemos como existe una tendencia hacia el incremento en los percentiles de peso desde el diagnóstico hasta el final del seguimiento, sin embargo no hubo una asociación estadísticamente significativa de dicho incremento, al igual que tampoco lo fue el descenso los percentiles de talla ($p=0,261$), a pesar de lo descrito en la literatura⁴⁰. Sin embargo en relación con ambas variables se observó un aumento en los percentiles de IMC, con un ascenso estadísticamente significativo del número de pacientes con percentiles IMC $>p97$ al final del seguimiento, pudiendo decir con ello que la proporción de sujetos con sobrepeso u obesidad al final del seguimiento fue mayor que al diagnóstico. Estos datos coinciden con los de Zhang et al⁴³ que exponen en un meta-análisis de 47 estudios el aumento de la prevalencia de obesidad en los pacientes supervivientes de LAL, independientemente de los tratamientos recibidos.

En el estudio realizado el desarrollo de obesidad a lo largo del seguimiento no se relacionó con el desarrollo de disfunción ventricular, puesto que no se obtuvo asociación estadísticamente significativa entre ambos ($p=0,44$), a pesar de que dicha asociación se encuentra descrita en la literatura como un factor de riesgo para el

desarrollo de cardiotoxicidad en pacientes oncológicos en tratamiento con antraciclinas²⁵.

En cuanto a las cifras de tensión arterial, no se encontró asociación estadística entre los pacientes hipertensos (pTAS y pTAD >p97) y la fracción de eyección al final del seguimiento, a pesar de ser este un factor de riesgo cardiovascular descrito en la literatura como factor de riesgo de cardiotoxicidad, esto puede ser debido a que solo el 12,8 y 6,4% los pacientes fueron hipertensos al diagnóstico, por lo que el pequeño tamaño de la muestra pudo influir en los resultados obtenidos.

La evolución de las cifras de tensión arterial durante el seguimiento mostraron pocas variaciones, por lo que su modificación a lo largo del mismo no fue estadísticamente significativa. Igualmente las cifras ligeramente elevadas de colesterol y triglicéridos encontradas al diagnóstico tampoco se asociaron con el desarrollo de toxicidad cardíaca²¹. Sin embargo el ascenso de sus niveles a lo largo del seguimiento de estos pacientes, si resultó estadísticamente significativo, con valores finales de colesterol total de 165 mg/dl y triglicéridos 114 mg/dl; cifras que a pesar de ser elevadas, no permiten diagnosticar a la población superviviente del cáncer infantil de padecer síndrome metabólico, según la clasificación APT III, aunque posiblemente supongan una comorbilidad cardiovascular en el futuro^{42,45}.

En relación con las alteraciones cardiológicas en los estudios electrocardiográficos realizados al diagnóstico se objetivaron solo un intervalo QT largo y una TSV, por lo que es de esperar la ausencia de asociación entre estos hallazgos y la aparición de disfunción ventricular, por el reducido tamaño muestral. Al final del seguimiento, fueron 7 las alteraciones encontradas, de las cuales solo una fue una arritmia grave, una taquicardia ventricular que ocasionó el fallecimiento del paciente, la cual podría ser el ejemplo de una manifestación clínica por cardiotoxicidad crónica.

En el análisis comparativo entre la evaluación ecocardiográfica al diagnóstico y tras completar el tratamiento, se observó la presencia de una alteración de la función cardíaca, objetivándose una disminución estadísticamente significativa de la fracción de eyección ventricular entre el inicio y el final del tratamiento quimioterápico, en el que se incluían las antraciclinas como parte del mismo. Se obtuvo una reducción de la FEV del 6% desde el diagnóstico hasta la finalización de la infusión del tratamiento,

esta disminución progresó durante el seguimiento, observándose una reducción lenta y progresiva de la FEV a lo largo de los años, con una disminución media global del 9% desde el diagnóstico. Esto coinciden con la evidencia científica actual, por ejemplo en la revisión sistemática llevada a cabo por Kremmer et al¹³ se recogen 25 publicaciones en las que se describe este hecho. La existencia de una disfunción cardíaca progresiva a largo plazo, cuya incidencia varió mucho de unos estudios a otros, pudiendo llegar a ser de hasta el 57% a los 6,4 años de seguimiento. Esta reducción en la contractibilidad cardíaca, no supuso la aparición de síntomas clínicos acompañantes en ninguno de los pacientes de nuestro estudio⁴³.

Se administraron unas dosis medias de antraciclinas de 29,9 mg/m² por ciclo, con una media de 6,5 ciclos por paciente; lo que supone unas dosis totales acumuladas medias de 203 mg/m², con una función renal y hepática al inicio del estudio en rangos de la normalidad, por lo que estos no pudieron actuar como factor de confusión que favoreciesen una mayor biodisponibilidad de los fármacos cardiotóxicos administrados. A pesar de lo cual el estudio actual no pudo establecer una asociación estadísticamente significativa entre la reducción de la fracción de eyección y la fracción de acortamiento con la dosis total acumulada de antraciclinas, mostrando así resultados contradictorios a lo descrito en la literatura^{20,21}.

A pesar de que las dosis administradas a los pacientes de nuestro estudio no fueron muy elevadas, la evidencia científica actual describe múltiples casos en los que aparece disfunción cardíaca con dosis de antraciclinas medias-bajas (menores a 300 mg/m²); como Rathe et al quienes demuestran con una cohorte de 80 pacientes una reducción de la FEV tras tratamiento con dosis menores o iguales a 300 mg/kg⁴⁶. Lipshultz et al quienes obtuvieron en su estudio una disminución progresiva de la FEV con dosis medias bajas de fármaco tras más de 10 años de seguimiento⁴⁷. Y Blanco et al cuyo estudio también demostró un riesgo 4 veces mayor de padecer una cardiomiopatía tras exposición a dosis relativamente bajas de antraciclinas (101 - 150 mg/m²)⁴⁸.

En el análisis por subgrupos, se estableció una reducción de la FEV del 10% o FEV tras el tratamiento menor del 55% como parámetro para definir disfunción ventricular²¹, lo que permitió analizar la asociación de otras variables entre ambos subgrupos. Así, el género masculino se asoció de forma estadísticamente significativa con una disfunción ventricular respecto al femenino. A pesar de que la literatura clásica

describe el sexo femenino como un factor de riesgo para padecer alteraciones en la función cardíaca²¹, existen algunas publicaciones que apoyan nuestros resultados, de tal manera que Pein et al⁴⁹ expone la relación entre la cardiotoxicidad tras el tratamiento quimioterápico con el sexo masculino. Esta asociación pudiera ser debida a que el género masculino se asoció a un mayor número de recibidas tumorales (el 70%), y por lo tanto a un peor pronóstico tumoral, lo que veremos a continuación que tiene su influencia sobre la alteración de la función cardíaca.

En el estudio actual no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con respecto a la edad entre ambos subgrupo, lo cual difiere a lo descrito en la literatura, en la que se demuestra un mayor riesgo a menor edad en el momento del diagnóstico²¹. Y el total de la muestra estuvo compuesto por sujetos de raza caucásica por lo que la raza tampoco supuso un factor de riesgo de cardiotoxicidad en estos pacientes.

En el análisis por subgrupos no se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a la dosis total de antraciclinas recibida en cada uno de ellos, de tal manera que no se pudo asociar la aparición de disfunción ventricular con las dosis administradas de este fármaco, como se observaba en el análisis del total de la muestra, en contra de lo que describe la literatura actual. Siendo el tiempo de infusión de las mismas menor o igual a 1 hora, lo cual se encuentra también descrito como posible factor de riesgo en el desarrollo de alteración en la función cardíaca tras el tratamiento.

En cuanto al resto de los tratamientos coadyuvantes con potencial cardiotoxico incluidos en los protocolos de poliquimioterapia, no se pudo asociar la dosis acumulada administrada de ninguno de ellos con la disfunción cardíaca obtenida. Esto puede ser debido a que alguno de estos fármacos, no tienen un potencial cardiotoxico en sí mismos, sino que producen alteraciones del ritmo, pericarditis o fenómenos tromboembólicos incrementado o favoreciendo el daño de otro fármaco (las antraciclinas) que actúe sobre el miocardio. La ciclofosfamida que si tiene capacidad de lesionar el miocardio (necrosis o inflamación), presenta unas dosis medias administradas de 5200 mg/m², inferiores a los límites descritos como cardiotoxicos²⁵. La administración de radioterapia tampoco tuvo una diferencia significativa entre ambos subgrupos, además de que las dosis media administradas (13,5 Gy) fueron menores a los niveles descritos como factores de riesgo para producir

cardiotoxicidad²¹. Por lo cual se puede esperar que por sí solas no expliquen la alteración cardíaca observada en las ecocardiografías seriadas.

A nivel antropométrico, el incremento de población obesa al final del seguimiento descrito en la muestra no fue significativo entre ambos subgrupos. Ni tampoco el incremento en las cifras de colesterol y triglicéridos al final del seguimiento. Por lo que no podemos asociar dichos parámetros como factores de riesgo que expliquen el desarrollo de la disfunción ventricular.

En cuanto a la evaluación de las características epidemiológicas de los tumores tratados. Se demuestra que la leucemia aguda más frecuente es la leucemia aguda linfoblástica, con cerca del 90% de los casos descritos en nuestra muestra (87,2%)⁴, con una edad predominante entre el año y los 5 años^{40,41}. Mientras que la leucemia mieloblástica, se presentó en mayor medida en niños mayores de 5 años⁴. No se encontraron diferencias entre ambos subgrupos en cuanto al tipo de tumor.

Dentro de las LAL fue predominante el inmunofenotipo B (77,4%) sobre el T, presentando una citogenética más desfavorable (B inmaduro y B común)⁵⁰ en más de la mitad de los casos, a diferencia del inmunofenotipo T, el cual presentó en más de la mitad de los casos un inmunofenotipo favorable (T común), y por lo tanto un peor pronóstico.

En relación a los factores pronósticos del tumor, en la evaluación citogenética, se observaron dos alteraciones de muy alto riesgo la trisomía 21²⁸ y la translocación t(4; 11) o fusión MLL, hallándose ambas en un 6,4%; en la misma proporción se encontró otra anomalía cromosómica con genética desfavorable, el reordenamiento 11q23. No se encontró en ningún paciente el cromosoma philadelphia o translocación t(9;22), considerada de muy alto riesgo. La recidiva tumoral asociada igualmente a un pronóstico más tórpido de la enfermedad, se asoció con la aparición de disfunción ventricular con un riesgo relativo de 4, es decir, existe un riesgo de reducción de la FEV >10% cuatro veces mayor en los sujetos que presentar recidiva tumoral frente a los que no. En este mismo sentido, el trasplante de médula ósea se asoció con la aparición de disfunción ventricular, tratamiento que suele precisarse en aquellas leucemias de mayor riesgo (AR y MAR), las cuales también se relacionaron de forma significativa con la disminución de la fracción de eyección de los enfermos durante su seguimiento.

La explicación a estos resultados vendría dada porque, el hecho de presentar recidiva tumoral, implica la clasificación de la leucemia de mal pronóstico; de igual manera que el trasplante de médula ósea se suele llevar a cabo en las leucemias de peor pronóstico (alto riesgo y MAR). Esta condición influye en que los tumores de alto riesgo tengan una mayor probabilidad de recibir nuevos ciclos de quimioterapia ocasionando el acúmulo de dosis de fármacos cardiotóxicos, lo que podría explicar la mayor reducción de la FEV en estos enfermos. A pesar de que dicho hallazgo no se encuentra descrito en la literatura como factor de riesgo en sí mismo para el desarrollo de una alteración en la función cardíaca.

Por contra, el presente estudio no mostró asociación estadísticamente significativa entre la afectación extra-medular del tumor a nivel del SNC, o la presencia de alteraciones citogenéticas de riesgo, y la disminución de la FEV > 10%; ambos considerados factores de mal pronóstico de la leucemia. Esta ausencia de asociación quizá se deba al pequeño tamaño muestral, puesto que fueron únicamente 12 los pacientes que presentaron invasión del SNC y 9 alteraciones cromosómicas.

En cuanto a la supervivencia al año obtenida fue del 83%, con un ligero descenso a los 5 años (75,5%), presentando valores similares a los descritos en la literatura para esos años⁴. Supervivencia que parece haber aumentado desde las fechas analizadas, ya que según la literatura actual, las cifras se sitúan cercanas al 90%⁵¹.

La mortalidad por causa cardíaca se halló solo en un paciente, lo que supone el 2,1% respecto a la muestra total; cifras similares a las descritas en la literatura²¹, incluso posiblemente algo mayores, muy probablemente debido al número reducido de la muestra analizada.

Establecidos estos puntos, nos encontramos con que muchos de los factores de mal pronóstico tumoral se encuentran asociados al subgrupo con disfunción ventricular, de tal manera que tanto en el sexo, como el grado del tumor, la recidiva tumoral y la necesidad de recibir trasplante de médula predomina en estos pacientes de forma significativa.

Podemos concluir diciendo que, en el estudio realizado se ha observado una alteración en la función sistólica ventricular en los pacientes afectos de leucemia aguda tras el tratamiento con antraciclinas y otros agentes quimioterápicos, una alteración que sufre un empeoramiento lento y progresivo a lo largo del seguimiento, pero no podemos establecer que dicha alteración sea debida a las dosis totales acumuladas de antraciclinas, así como tampoco se encontró asociación con la administración de otros fármacos potencialmente cardiotóxicos ni con la radioterapia.

Esta ausencia de asociación estadística lo más probable es que se deba al pequeño tamaño muestral, esto constituye el principal factor limitante de los resultados obtenidos.

Otra explicación alternativa a esta ausencia de asociación entre la disminución de la FEV y el tratamiento administrado, es que el efecto cardiotóxico no se deba únicamente a la dosis aislada de fármaco. Es decir que puedan existir otros factores coadyuvantes a la aparición de dicho empeoramiento, asociados a las dosis de antraciclinas administradas como la administración conjunta con otros fármacos potencialmente cardiotóxicos o la administración de radioterapia entre otros. Podríamos hablar, por tanto, de una etiología multifactorial responsable de la disfunción ventricular obtenida⁵² para cuyo análisis sería necesario la realización de estudios más complejos, que evalúen el efecto conjunto de varios factores al mismo tiempo sobre el efecto final, la aparición de disfunción cardíaca. Por otra parte, la afectación de la función cardíaca en los pacientes oncológicos afectos de leucemia aguda, se ha asociado al peor pronóstico tumoral, efecto que puede deberse bien a la afectación del propio tumor sobre el miocardio, lo cual no se encuentra descrito como tal en la literatura, o bien a la necesidad de estos pacientes de recibir mayores dosis de fármacos quimioterápicos y tratamientos complementarios, los cuales ocasionarían un mayor daño cardíaco. En relación con esto, los pacientes con peor pronóstico tumoral son los que suelen presentar un mayor daño miocárdico y así mismo los que primero fallecen, impidiendo por lo tanto el diagnóstico de grandes alteraciones en la función cardíaca por falta de tiempo para desarrollarlas.

En cuanto a la aparición de obesidad a lo largo del seguimiento de estos pacientes, así como cifras elevadas de colesterol y triglicéridos, hace que estos niños sean una población de riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares en un futuro²⁵; esto asociado al aumento de la supervivencia observada en estos pacientes, hace que comorbilidades como la patología cardíaca y cardiovascular crónica en la

edad adulta sean una realidad creciente, cuyo diagnóstico temprano supone un reto para los médicos encargados de su seguimiento. Por ello es importante, que los especialistas que se enfrentan a los adultos supervivientes de un cáncer infantil conozcan las posibles secuelas del mismo para que sepan anticiparse a la aparición de las comorbilidades que puedan aparecer.

2. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación del estudio es el pequeño tamaño muestral, de tal manera que la potencia del estudio disminuye, no permitiendo observar diferencias estadísticamente cuando estas podrían existir. A esto se suma que en muchas de las variables analizadas, no existían datos en las historias clínicas de todos los pacientes, por lo que el tamaño muestral se redujo todavía más, por ejemplo $n=34$ para analizar la alteración de la función cardíaca, y mucho menor en cuanto a variables de tratamientos complementarios que no recibían todos los pacientes.

Por otra parte, decir que posiblemente el tiempo de seguimiento de estos pacientes no haya sido el suficiente como para observar la disminución máxima de la función cardíaca. Ya que en el estudio se observa como la curva de FEV y FA curva tiene una progresión descendente, pero no hemos llegado a conocer el final de la misma, para definir el valor máximo de reducción de la FEV. De tal manera que un seguimiento a más largo plazo nos hubiera permitido ver el descenso máximo de la FEV a partir del cual, se podría producir una recuperación lenta de la función, con una curva ascendente en los supervivientes o un empeoramiento con la posible aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca, arritmias o incluso la muerte por fallo cardíaco.

Por último, otra limitación importante del estudio se da en el hecho de que los pacientes con mayor repercusión de la función ventricular son aquellos de peor pronóstico, y por lo tanto los que antes fallecen, limitando la posibilidad de observar en estos enfermos la reducción real de la función cardíaca.

8. CONCLUSIONES

- ✓ Los niños diagnosticados de leucemia aguda entre los años 1999 y 2003 en el Hospital Infantil Miguel Servet han presentado una alteración en la función ventricular desde el diagnóstico hasta el final de su seguimiento, el cual fue de hasta 10 años.
- ✓ Esta alteración en la función cardíaca no se asoció a la aparición de síntomas clínicos.
- ✓ La alteración en la función sistólica ventricular no se pudo asociar a la dosis de antraciclinas recibida, ni a la radioterapia, ni al resto de fármacos quimioterápicos potencialmente cardiotoxicos..
- ✓ La aparición de la disfunción ventricular se asoció al pronóstico tumoral, en el sentido de que las leucemias de mayor riesgo, presentaron una mayor reducción de la fracción de eyección y fracción de acortamiento.
- ✓ Los percentiles de índice masa corporal y TA >97, es decir la obesidad e hipertensión, así como las cifras de colesterol y triglicéridos al diagnóstico no se relacionaron con la reducción de la fracción eyección ventrículo.
- ✓ Se observó un aumento del porcentaje de pacientes con sobrepeso u obesidad supervivientes al cáncer infantil desde el diagnóstico hasta completar el seguimiento.
- ✓ La mortalidad por causa cardíaca en los niños afectados de leucemia aguda fue del 2,1%.
- ✓ La supervivencia a los 5 años de las leucemias agudas diagnosticadas entre los años 1999 y 2003 fue del 75,5%.

9. FUTURAS INVESTIGACIONES

Con los resultados del estudio realizado se observa la existencia de una disfunción ventricular en los pacientes afectos de leucemia aguda que han recibido tratamiento quimioterápico. A pesar de no haber podido establecer su relación con las dosis de antraciclinas, la presencia de dicho daño, podría suponer en un futuro la aparición de síntomas en relación con el mismo..

La mejoría descrita en la supervivencia del cáncer infantil, hace que cada día sean mayor el número de pacientes que alcanzarán la edad adulta, y con ello se abre la puerta a la posible aparición de nuevas comorbilidades secundarias a los tratamientos oncológicos recibidos, entre ellas la patología cardiaca y vascular.

Por ello es necesario realizar un seguimiento estrecho de los pacientes supervivientes al cáncer infantil, con el objetivo de poder establecer diagnósticos precoces que permitan iniciar un tratamiento temprano, antes de que aparezcan secuelas mayores. Por ello, las futuras investigaciones que se plantean llevar a cabo son establecer unas normas en el seguimiento de estos pacientes, así como ampliar los estudios de la función cardiaca con el objetivo de poder establecer un diagnóstico precoz de las alteraciones cardiacas.

Para una adecuada evaluación de la función cardiaca, se incorporará a la valoración de la función sistólica, la realización de mediciones de función diastólica, ya que según describe la literatura la función diastólica es la primera en alterarse en los pacientes oncológicos sometidos a tratamiento quimioterápico con antraciclinas. Por lo que su medición nos permitirá realizar un diagnóstico más precoz.

Por otro lado, en los estudios de seguimiento de estos pacientes, se realizaría la medición parámetros analíticos que permitan una valoración cuantitativa del daño miocárdico como la *Troponina I* y el *Pro-BNP*, marcadores que se elevan ante cualquier injuria miocárdica, correlacionándose bien con la dosis y el grado de daño miocárdico ocasionado por el uso de antraciclinas. Con el objetivo de que estos resultados puedan ser evaluados en un futuro mediante nuevos estudios.

10. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU. Cánceres poco comunes en la niñez: Tratamiento. En: Información general sobre los cánceres poco comunes en la niñez [consultado el 22 abril de 2014]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/canceres-infantiles-poco-comunes/HealthProfessional/page1>.
2. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Registro Nacional de Tumores Infantiles (RTNI-SEHOP). En: Cáncer infantil en España: informe de estadísticas de 1980-2012. VI congreso de la SEHOP, mayo 2013 [consultado el 5 de mayo de 2014]. Disponible en: www.uv.es/rnti/pdfs/Informe_RNTI-SEHOP_1980-2012.pdf.
3. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica. Registro de tumores [consultado el 12 junio de 2014]. En: Evolución temporal en España y comparaciones internacionales. Disponible en: <http://www.sehop.org/registro-de-tumores>.
4. Ward E, De Santis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, *Cancer J Clin*. 2014;64(2):83.
5. Merino A. Clasificación de las leucemias agudas mieloides. *Rev Lab Clin*. 2010; 3 (3): 139–147.
6. Atienza A. Leucemias: Leucem van ia linfoblástica aguda. *Pediatr Integral* 2012; 16 (6): 453-462.
7. Bain, B.J. *Leukemia Diagnosis*. Fourth edition. Londres: Wiley-Blackwell, 2010. 1-63. ISBN 978-1-4051-6804-5.
8. Swerdlow SH, Campo Elías A, Harris N.L. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. *Blood*. May 12, 2011; 117(19): 5019–5032.
9. Ribera Santasusana Jm, Prósper Cardoso F. *Protocolos Pethema, Programa para el estudio y la terapéutica de hemopatías malignas*. Asociación española de hematología y hemoterapia. Febrero 2002.
10. Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU. Diccionario del cáncer. En: antraciclinas [consultado el 1 junio de 2014]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/diccionario?cdrid=44916>.

11. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010 Jun 29;10:337
12. van Dalen EC, Caron Hn, Kremer L. Prevention of antracycline-induced cardiotoxicity in children: The evidence. *Eur J Cancer*. 2007; 43: 1134-1140.
13. Kremer LC, Caron HN. Anthracycline cardiotoxicity in children. *N Engl J Med*. 2008;35:120–121.
14. Rodríguez Vázquez MM, Briales Casero C, Perin F. Miocardiopatía dilatada. Capítulo 22. [consultado el 25 mayo de 2014]. Disponible en: http://www.secardioped.org/Descargas/PyB/LP_cap44.pdf.
15. Van Dalen EC, Van der Pal HJ, Kok WE, Caron HN, Kremer L.C. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: A long-term follow-up study. *Eur J Cancer*. 2006;42:3191-3198.
16. Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, van Dalen EC, Voûte P.A. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: A systematic review. *Ann Oncol*. 2002;13:819-829.
17. Wu X, Hasinoff BB. The antitumor anthracyclines doxorubicin and daunorubicin do not inhibit cell growth through the formation of iron-mediated reactive oxygen species. *Anticancer Drugs*. 2005; 16(1): 93-99.
18. Reulen RC, Winter DL, Frobisher C, the
19. Lancashire ER, Stiller CA, Jenney ME, et al. Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. *JAMA*. 2010;304(2):172-9.
20. Floyd J, Morgan JP. Cardiotoxicity of anthracycline-like chemotherapy agents. In: Uptodate, Basow, DS (Ed), Uptodate, Waltham, MA, 2014.
21. Sociedad Española de Oncología Médica. Guía actualizada sobre los tratamiento. En: efectos secundarios de la quimioterapia [consultado el 13 junio 2014]. Disponible en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/guia-actualizada/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia?start=10>.
22. Fulbright JM. Review of cardiotoxicity in pediatric cancer patients: during and after therapy. *Cardiol Res Pract*. 2011;ID :942090:1-9.
23. Lexicomp. Daunorubicin: Pediatric drug information. Uptodate. In: Uptodate, Basow, DS (Ed), Uptodate, Waltham, MA, 2014.
24. Lexicomp. Doxorubicin: Pediatric drug information. Uptodate. In: Uptodate, Basow, DS (Ed), Uptodate, Waltham, MA, 2014.
25. Lexicomp. Idarubicin: Pediatric drug information. Uptodate. In: Uptodate, Basow, DS (Ed), Uptodate, Waltham, MA, 2014.

26. Florescu M, Cinteá M, Vinereanu D. Chemotherapy-induced Cardiotoxicity. *Maedica*. 2013; 8(1): 59–67.
27. Visscher H, Ross CJD, Rassekh SR, Barhdadi A, Rod RS, Dubé MP, Al-Saloos H et al. Pharmacogenomic Prediction of Anthracycline- Induced Cardiotoxicity in Children. *J Clin Oncol*. 2012; 30(13): 1422-1428.
28. Blanco JG, Sun CL, Landier W, Chen L, Esparza-Duran D, Leisenring W, et al. Anthracycline-related cardiomyopathy after childhood cancer: role of polymorphisms in carbonyl reductase genes--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 30 (13): 1415-1421.
29. García M, Cilveti R, Villa M, Molina J, Fernández R, Badell I. Leucemia aguda linfoblástica infantil y síndrome de Down: análisis de los protocolos SHOP/LAL-99 y 05. *Internat Rev Down Synd*. 2010; 14 (3): 36-46.
30. Schwartz J, Jain D, Storzynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively. *Nucl Cardiol*. 2013; 20(3):443-464.
31. Bueno Zamora. Ecocardiografía y doppler cardíaco. Capítulo 2. [consultado el 9 junio de 2014]. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion/cap_2.pdf.
32. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, et al.: Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31 (29): 3673-80.
33. van Dalen EC, Raphaël M, Caron H, Kremer L. Utility of cardiac biomarkers study for the earlier diagnosis and follow-up of anthracyclines –induced cardiotoxicity in child. *Arch Cardio Diseas*. 2010; 2 (1): 31.
34. Lipshultz SE, Franco VI, Cochran TR. Cardiotoxicity in childhood cancer survivors: a problem with long-term consequences in need of early detection and prevention. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(9):1395-1396.
35. van Dalen EC, Caron HN, Kremer LC. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity in children: The evidence. *Eur J Cancer*. 2007; 43 (7): 1134-1140.
36. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, Miller TL, et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010;11 (10): 950-961..

37. van Dalen EC, van den Brug M, Caron HN, Kremer LC. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Comparison of recommendations for monitoring cardiac function during therapy in paediatric oncology trials. *Eur J Cancer*. 2006; 42 (18): 3199-3205.
38. García S, San Román M, Uyaguari M, Pérez E, González D, Cantero P. Cáncer infantil en la comunidad de Cantabria (1995-2000). *Anal Ped*. 2003; 58 (2): 121-127.
39. González H, Blanco A, Valbuena C, Gutiérrez P, Tamames S, Castrodeza J. Incidencia del cáncer infantil. *Anal Ped*. 2010;73(4): 169-179.
40. Svendsen AL, Feychting M, Klaeboe L, Langmark F, Schüz J. Time trends in the incidence of acute lymphoblastic leukemia among children 1976-2002: a population-based Nordic study. *J Pediatr*. 2007;151(5):548.
41. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood*. 2012;119(1):34.
42. Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU. Sistema endocrino. En: efectos tardíos del tratamiento anticanceroso en la niñez [consultado el 6 mayo de 2014]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/efectostardios/Patient/page6#Keypoint63>.
43. Zhang F, Kelly MJ, Saltzman E, Must A, Roberts SB, Parsons SK. Obesity in pediatric ALL survivors: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014 Mar;133(3):e704.
44. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009 Mar 25; 9: 88.
45. Nottage K, Ness KK; Li C, Srivastava D, Robison L, Hudson M. Metabolic syndrome and cardiovascular risk among long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia - From the St. Jude Lifetime Cohort. *Br J Haematol* 2014;165(3):364-374.
46. Rathe M1, Carlsen NL, Oxhøj H, Nielsen G. Long-term cardiac follow-up of children treated with anthracycline doses of 300 mg/m² or less for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Mar;54(3):444-448
47. Blanco JG, Sun CL, Landier W, Chen L, Esparza-Duran D, Leisenring W, et al. Anthracycline-Related Cardiomyopathy After Childhood Cancer: Role of Polymorphisms in Carbonyl Reductase Genes--A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012; 30(13): 1415-1421.

48. Ness K, Armenian S, Kadan-Lottick N, Gurney J. Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: general overview and implications for long-term cardiac health. *Expert Rev Hematol.* Apr 2011; 4(2): 185–197.
49. Pui CH, Campana D, Evans WE. Childhood acute lymphoblastic leukaemia—current status and future perspectives. *Lancet Oncol.* 2001;2:597
50. Overview of the presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. Uptodate. In: Uptodate, Basow, DS (Ed), Uptodate, Waltham, MA, 2014.
51. Pullen J, Shuster JJ, Link M, et al. Significance of commonly used prognostic factors differs for children with T cell acute lymphocytic leukemia (ALL), as compared to those with B-precursor ALL. A Pediatric Oncology Group (POG) study. *Leukemia.* 1999;13:1696–1707.
52. Hunger S. P. et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30: 1663–1669.
53. Menna P, Paz OG, Chello M, Covino E, Salvatorelli E, Minotti G. Anthracycline cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11 Suppl 1:S21-36. doi: 10.1517/14740338.2011.589834. Epub 2011 Jun 2.

11. ANEXOS

ANEXO I. Protocolos de tratamiento Leucemias agudas entre los años 1999-2003

LEUCEMIAS LINFOIDES DE BAJO RIESGO

Protocolo PETHEMA LAL BR01

INDUCCIÓN REMISIÓN	CONSOLIDACIÓN	REINDUCCIÓN	MANTENIMIENTO
VCR 1,5 mg/m ² x 4 DNR 30 mg/m ² x 2 PDN 60 mg/m ² x 27 30 mg/m ² x 7 L-ASA 10.000 U/m ² x 4 CFM 1000 mg/m ² x 1 TIT x 2	MP 50 mg/m ² x 15 MTX 20 mg/m ² x 3 VP-16 15 mg/m ² x 2 Ara-C 1000 mg/m ² x 2 TIT x 3	VCR 1,5 mg/ m ² x 3 DNR 30 mg/ m ² x 2 L-ASA 10.000UI/ m ² x 6 CFM 1000mg/ m ² x 1 MP 50 mg/ m ² x 7 MTX 3g/v x 1 VP-16 15 mg/ m ² x 6 Ara-C 1000mg/ m ² x 6 TIT x 2	MP 50 mg/ m ² x 210 MTX 20 mg/ m ² x 30 VCR 1,5 mg/ m ² x 5 PRD 40 mg/ m ² x 210 L-ASA 20.000UI/ m ² x 5 TIT x 5

Tabla 2. Protocolo tratamiento PTEHEMA LAL BR01.

Protocolo PETHEMA LAL/89

INDUCCIÓN REMISIÓN	CONSOLIDACIÓN	MANTENIMIENTO
VCR 1,5 mg/ m ² x 4 DNR 30 mg/ m ² x 4 PDN 60mg/ m ² x 27 30 mg/ m ² x 7 L-ASA 10.000 UI/ m ² x 8 CFM 1000 mg/ m ² x 1 TIT x 2	VCR 1,5 mg/ m ² X 3 DNR 30 mg/ m ² X 2 DMT 10 mg/ m ² x 14 L-ASA 10.000Ui/ m ² x 4 CFM 1000mg/ m ² x 2 VM-26 150 mg/ m ² x 2 Ara-C 300mg/ m ² x 2 TIT x 2	MP 50 mg/ m ² x 210 MTX 20 mg/ m ² x 30 VCR 1,5 mg/ m ² x 5 PRD 40 mg/ m ² x 210 L-ASA 20.000UI/ m ² x 5 TIT x 5

Tabla 3. Protocolo tratamiento PTEHEMA LAL/89.

LEUCEMIAS LINFOIDES DE RIESGO INTERMEDIO

Protocolo PETHEMA LAL 96

INDUCCIÓN REMISIÓN	CONSOLIDACIÓN	CONSOLIDACIÓN 2/ REINDUCCIÓN	MANTENIMIENTO1	MANTENIMIENTO2
VCR 1,5 mg/ m ² x 4 DNR 30 mg/ m² x 4 PDN 60mg/ m ² x 27 30 mg/ m ² x 7 L-ASA 10.000 UI/ m ² x 9 CFM 500 mg/ m ² x 3 TIT x 2	MP 50 mg/ m ² x 21 MTX 3g/ m ² x 3 VM 26 300mg/ m ² x 2 Ara-C 1000mg/ m ² x 2 TIT x 3	DMT 10mg/ m ² x5 VCR 1,5 mg/ m ² x 3 DNR 30 mg/ m² x 4 CFM 600 mg/ m ² x 2 L-ASA 10.000 UI/ m ² x 2 TIT x 2	MP 50 mg/ m ² x 210 MTX 20 mg/ m ² x 30 VCR 1,5 mg/ m ² x 1 PRD 60 mg/m ² x 49 L-ASA 20.000UI/ m ² x 7 TIT x 7	MP 50 mg/ m ² x 357 MTX 20 mg/ m ² x 51

Tabla 4. Protocolo tratamiento PTEHEMA LAL 96.

Protocolo PETHEMA LAL 99

INDUCCIÓN REMISIÓN	CONSOLIDACIÓN	MANTENIMIENTO/ REINDUCCIONES
VCR 1,5 mg/ m ² x 4 DNR 120 mg/ m ² x 2 PDN 60mg/ m ² x 27 30 mg/ m ² x 7 L-ASA 10.000 UI/ m ² x 8 CFM 1000 mg/ m ² x 1 TIT x 2	MP 60 mg/ m ² x 36 MTX 3g/ m ² x 3 Ara-C 1000mg/ m ² x 4 TIT x 4	PRD 40 mg/ m ² x 7 VCR 1,5 mg/ m ² x 3 CFM 600 mg/ m ² x 3 L-ASA 20.000 UI/ m ² x 3 TIT x 4

Tabla 5. Protocolo tratamiento PTEHEMA LAL 99.

LEUCEMIAS LINFOIDES DE ALTO RIESGO

Protocolo PETHEMA LAL

INDUCCIÓN REMISIÓN	CONSOLIDACIÓN BLOQUE I*	CONSOLIDACIÓN BLOQUE I*	REINDUCCIÓN INTENSIFICACIÓN	+ MANTENIMIENTO
VCR 1,5 mg/ m ² x 4 DNR 30 mg/ m² x 4 PDN 60mg/ m ² x 27 30 mg/v x 7 L-ASA 15.000 UI/ m ² x 3 MTX 3 g/ m ² X 1 CFM 1000 mg/ m ² x 2 TIT x 3	DMT 60 mg/ m ² VCR 1,5 mg/ m ² x2 MP 100 mg/ m ² x 5 MTX 3g/ m ² x 1 Ara-C 1000mg/ m ² x 4 TIT x 1	DMT 60 mg/ m ² VCR 1,5 mg/ m ² x2 MP 100 mg/ m ² x 5 MTX 3g/ m ² x 1 Ara-C 1000mg/ m ² x 4 DNR 30 mg/ m² x 1 L-ASA 20.000UI/m ² x1 TIT x 1	DNR 30 mg/ m² x 2 DMT (60 x 14 + 30 x7) VCR 1,5 mg/ m ² x 1 L-ASA 15.000 UI/ m ² x 8 ARA-C 1000 mg/ m ² x 4 TIT x 3	MP 60 mg/ m ² x 700 MTX 20 mg/ m ² x 70 VCR 1,5 mg/ m ² x 1 PRD 40 mg/ m ² x 365 L-ASA 20.000UI/ m ² x 4 CFM 600 mg/ m ² x 4 TIT x 4

Tabla 6. Protocolo tratamiento PTEHEMA LAL AR 96.

* los bloques consolidación I y II se repiten dos veces

LEUCEMIAS LINFOIDES DE MUY ALTO RIESGO

Tras el 2 bloque de consolidación pasan a protocolo de trasplante de médula ósea. Hasta que se encuentre donante, continúan con tratamiento, pudiendo incluirse un tercer ciclo de consolidación .

LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS

Protocolo HIVH-LAM-2002

INDUCCIÓN REMISIÓN	CONSOLIDACIÓN-1/INTENSIFICACIÓN	CONSOLIDACIÓN-2/INTENSIFICACIÓN	CONSOLIDACIÓN-3/INTENSIFICACIÓN
IDA 12 mg/m ² X 3 VP-16 125 mg/m ² X 3 ARA-C 100 mg/m ² x 7 VCR 1,5 mg/m ² x 4	MIT 10 mg/m ² x 3 Ara-C 1000 mg/m ² x 2	Amsacrina 100 mg/m ² x3 Ara-C 1000 mg/m ² x 4	ARA-C 3000 mg/m ² x4 5-FU 30 mg/m ² x 4 L-ASA 10.000UI/m ² x 1
TIT x 2	TIT (dosis y ciclos según edad)	TIT (dosis y ciclos según edad)	

Tabla 7. Protocolo tratamiento HIVH-LAM-2002.

*Si Alto riesgo (AR): Trasplante alogénico tras 2º ciclo consolidación si donante familiar; sino donante completar 3º ciclo con trasplante autólogo o de donante no emparentado en caso de LAM MAR tras tercer ciclo consolidación.

RECAIDAS REFRACTARIAS O MÚLTIPLES:

Leucemias agudas mieloblásticas

Protocolo recaídas refractarias: SHOP-LANL 2001

INDUCCIÓN REMISIÓN	CONSOLIDACIÓN	CONSOLIDACIÓN 2/ REINDUCCIÓN	MANTENIMIENTO O1	MANTENIMIENTO O2
VCR 1,5 mg/ m ² x 4 DNR 30 mg/ m ² x 4 PDN 60mg/ m ² x 27 30 mg/ m ² x 7 L-ASA 10.000 UI/ m ² x 9 CFM 500 mg/ m ² x 3	MP 50 mg/ m ² x 21 MTX 3g/ m ² x 3 VM 26 300mg/ m ² x 2 Ara-C 1000mg/ m ² x 2	DMT 10 mg/ m ² x 10 VCR 1,5 mg/ m ² x 3 DNR 30 mg/ m ² x 4 CFM 600 mg/ m ² x 2 L-ASA 10.000 UI/ m ² x 2	MP 50 mg/ m ² x 210 MTX 20 mg/ m ² x 30 VCR 1,5 mg/ m ² x 1 PRD 60 mg/ m ² x 49 L-ASA 20.000UI/ m ² 7	MP 50 mg/ m ² x 357 MTX 20 mg/ m ² x 51
TIT x 2	TIT x 3	TIT x 2	TIT x 7	

Tabla 8. Protocolo tratamiento recaídas refractarias.

Leucemias agudas linfoblásticas

Protocolo recaídas refractarias: ALL REZ BRF

Se trata de un protocolo complejo, en líneas generales conocer que si tras los ciclos iniciales de quimioterapia la leucemia se considera de Riesgo Estandar (RE), se administraran 60 mg/m² de Daunubicina, en dos dosis, mientras que en el resto de los casos serán 4 dosis de 30 mg/m².

Alteraciones de la función cardíaca en pacientes afectados de leucemia aguda tras recibir tratamiento con antraciclinas.
Hasta 10 años de seguimiento.