

ARTÍCULO ORIGINAL

Cardiotoxicidad tardía por antraciclinas en pacientes tratados por leucemia linfoblástica aguda infantil

Late anthracycline cardiotoxicity in patients treated for childhood acute lymphoblastic leukemia

MSc. Dra. Tamara Cedré Hernández¹
MSc. Dra. Liliana Martínez Cárdenas¹
MSc. Dra. Marta Beatriz García Carabaloso¹

Dr. Alejandro González Díaz²
MSc. Dr. Guillermo González Ojeda¹
MSc. Dra. Alina Castillo Villocht²

¹Hospital Pediátrico “José Luis Miranda”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

²Cardiocentro “Ernesto Che Guevara”, Santa Clara

RESUMEN

Introducción: los avances en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil introducen una mayor expectativa de vida para estos pacientes. Al aumentar el número de sobrevivientes se detectan cada vez más efectos adversos a largo plazo; entre los más frecuentes se destaca la cardiotoxicidad tardía por antraciclinas (doxorubicina y daunorrubicina), drogas de amplio uso en casi todos los esquemas de quimioterapia pero relacionadas con daño cardiovascular.

Objetivo: describir las principales alteraciones cardiovasculares tardías secundarias al uso de quimioterapia por diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en la niñez.

Material y método: se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo de 82 pacientes diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda en edades entre cero y 15 años en el Servicio de Oncohematología del Hospital Pediátrico Universitario “José Luis Miranda” de Villa Clara en el período comprendido entre 1969 y 2009 que concluyeron el tratamiento previsto y fueron seguidos en la consulta desde la suspensión del tratamiento hasta mayo de 2012; se excluyeron los pacientes fallecidos antes del estudio, los que no recibieron tratamiento con antraciclinas y aquellos que no cooperaron con la investigación. A todos los pacientes se les calculó la dosis acumulativa de antraciclinas recibida y el tiempo transcurrido desde la administración de la última dosis hasta el momento del estudio. Se evaluaron todos los pacientes mediante examen físico, electrocardiograma y ecocardiograma. Para evaluar la función sistólica se midió la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la fracción de acortamiento y, para la función diastólica, las ondas E, A y la relación E/A.

Resultados: predominó la cardiotoxicidad tardía subclínica en los pacientes tratados con antraciclinas, que afectó a ambos sexos por igual, sin diferencias significativas con la edad al diagnóstico, ni en las dosis acumulativas recibidas; aparecieron más casos afectados al aumentar el tiempo de seguimiento.

Palabras clave: cardiotoxinas, antraciclinas, leucemia-linfoma linfoblástico de células precursoras, niño

ABSTRACT

Introduction: advances in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia give a greater life expectancy for these patients. As the number of survivors increase, more long-term adverse effects are detected. Among the most frequent adverse effects stands late anthracycline cardiotoxicity (doxorubicin and daunorubicin), drugs widely used in almost all chemotherapy regimens, but which are related to cardiovascular damage.

Objective: To describe the major late cardiovascular changes which are secondary to the use of chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia diagnosed in childhood.

Material and methods: A descriptive, longitudinal and retrospective study was conducted with 82 patients diagnosed with acute lymphoblastic leukemia, aged between zero and 15 years of age in the Oncohematology Department of the José Luis Miranda Pediatric University Hospital of Villa Clara from 1969 and 2009, who completed the planned treatment and were followed up in consultation from the moment of stopping treatment until May 2012. The patients who died before the study, those who received no treatment with anthracyclines and those who did not cooperate with the investigation were excluded. The cumulative dose of anthracyclines received and the time elapsed between the administration of the last dose and

the beginning of the study was estimated in all patients. All patients were assessed by physical examination, electrocardiogram and echocardiogram. To assess systolic function, the left ventricular ejection fraction and the shortening fraction were measured; and for diastolic function, the E and A waves and the E/A relationship were measured.

Results: Subclinical late cardiotoxicity predominated in patients treated with anthracyclines, which affected both sexes equally, with no significant differences concerning the age at diagnosis, or cumulative doses received. More cases affected appeared with increasing follow-up time.

Key words: cardiotoxins, anthracyclines, precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma, child

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la más común de las enfermedades neoplásicas en niños. Los avances en su tratamiento con diferentes esquemas de quimioterapia introducen una mayor expectativa de vida para estos pacientes, que actualmente se consideran potencialmente curables.¹

Al tiempo que aumenta el número de supervivientes de LLA, su tratamiento posee una serie de efectos adversos sobre los tejidos normales que pueden presentarse de inmediato o años después de concluido el mismo y que representan limitantes en la vida cotidiana de los sobrevivientes de cáncer.

Entre las principales armas terapéuticas en la LLA están las antraciclinas, que son un grupo de medicamentos con cardiotoxicidad demostrada que incluyen, entre otras, la doxorubicina y la daunorrubicina, fármacos que actúan a nivel de la división celular y que pueden provocar afectaciones cardiovasculares. El estudio y el conocimiento de estas afecciones reviste una gran importancia para su prevención, su diagnóstico y su tratamiento, con vistas a mejorar la calidad de vida de los pacientes con leucemia que requieren su uso.

Las alteraciones demostradas pueden ser clínicas o subclínicas, estas últimas con afectación de la función sistólica o diastólica; dependen, entre otros factores, de la dosis de antraciclinas, del esquema y de la vía de administración, de la edad de comienzo del tratamiento y del tiempo de seguimiento después de haberlo recibido.² Las alteraciones subclínicas se demuestran por medio de ecocardiogramas y otros procedimientos que no lo superan, en general, en la práctica clínica. Su uso permite identificar cambios en la función sistólica y diastólica, especialmente en niños, en quienes las imágenes son claras y de fácil medición.³

Debido al aumento gradual del número de sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda infantil tratados en el Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda" el presente trabajo se propone describir las principales alteraciones cardiovasculares tardías secundarias al uso de antraciclinas y relacionar su aparición con variables de interés.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron 82 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que concluyeron el tratamiento establecido para su categoría de riesgo en el Servicio de Oncohematología del Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda" de Villa Clara en el período comprendido entre 1969 y 2009. De los 263 pacientes diagnosticados en ese período de tiempo 140 lograron suspender el tratamiento citostático y constituyeron la población de estudio; la muestra la formaron 82 enfermos. Se consideraron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda
- Edades entre cero y 15 años
- Tratamiento previsto concluido

Criterios de exclusión:

- Fallecidos al momento del estudio
- No recibieron tratamiento con antraciclinas
- No cooperaron con la investigación

A todos los pacientes se les realizó el cálculo de la dosis acumulativa de antraciclinas (DAA) recibida (dosis total en mg/m²) y del tiempo transcurrido desde la

administración de la última dosis hasta el momento del estudio. Se evaluó la afectación cardiovascular clínica mediante el examen físico en cada consulta y el electrocardiograma en aquellos casos en que se detectó alguna alteración clínica. Para evaluar la cardiotoxicidad subclínica tardía a todos los pacientes se les realizó un ecocardiograma con un ecocardiógrafo ALOKA prosound 5500 con registro de Modo mono y bidimensional, Doppler pulsado continuo, color. Para determinar la función ventricular se estudió la función sistólica mediante el estudio de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y de la fracción de acortamiento (FA) y la función diastólica con la medición de las ondas E, A y la relación E/A. Los valores de los exámenes realizados se compararon con los valores de referencia establecidos según la Serie de Manuales Prácticos en Cardiología Pediátrica⁴ y se consideró la existencia de cardiotoxicidad cuando alguno de los parámetros estudiados se encontraba alterado. Se relacionó la disfunción cardíaca con el sexo y la edad en el momento del tratamiento, la dosis acumulativa de antraciclinas y el tiempo transcurrido entre el tratamiento y la evaluación cardiovascular.

Para realizar el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete de programas estadístico SPSS versión 13.0 para Windows. Se aplicaron técnicas para determinar la posible asociación entre variables mediante la prueba de independencia basada en el estadígrafo Chi-cuadrado, que resultó significativo si la probabilidad asociada resulta menor que el 5% ($p < 0.05$) y altamente significativa si menor que 1% ($p < 0.01$).

RESULTADOS

De los 82 pacientes estudiados ocho (9.7%) presentaron cardiotoxicidad tardía. En la evaluación clínica solo se encontró taquicardia en un paciente, constatada en el electrocardiograma, mientras que aparecieron alteraciones ecocardiográficas como expresión de cardiotoxicidad subclínica en siete enfermos. El tiempo de seguimiento desde la última dosis de antraciclinas hasta el estudio osciló entre dos y 29 años, con una media de seguimiento de 10.7 años.

La tabla 1 muestra los pacientes que presentaron cardiotoxicidad tardía en relación con el sexo y la edad en que recibieron el tratamiento antraciclínico; no hubo diferencias entre los sexos ni entre los pacientes que recibieron tratamiento antes y después de los cinco años de edad. En el presente estudio no se encontró significación estadística al relacionar la cardiotoxicidad tardía tanto con el sexo como con la edad en que recibieron el tratamiento ($p=0.884$, $p=0.608$), lo que puede estar en relación con el reducido número de pacientes de la muestra.

Tabla 1. *Cardiotoxicidad tardía en relación con el sexo y la edad en que recibieron el tratamiento con antraciclinas*

Cardiotoxicidad tardía	Sexo				Edad de tratamiento				Total	
	Femenino		Masculino		≤5 años		>5 años			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Si	4	50	4	50	4	50	4	50	8	100.0
No	39	52	35	47	44	59.5	30	40.5	74	100.0
Total	43	52.4	39	47.5	48	58.5	34	41.5	82	100.0

Sexo: $p=0.884$ Edad de tratamiento: $p=0.608$

Fuente: Microhistorias del Servicio de Oncohematología

Al relacionar la cardiotoxicidad tardía con la dosis acumulativa de antraciclinas se encontró que seis pacientes (75%) habían recibido una dosis inferior a los 300mg/m² y solo dos habían sido tratados con dosis superiores (tabla 2). No hubo diferencias significativas entre la aparición de cardiotoxicidad tardía y las diferentes dosis acumulativas de antraciclinas ($p=0.459$).

En este estudio se encontró cardiotoxicidad tardía en dos pacientes (25%) en el seguimiento entre uno y cinco años y en un paciente en los períodos entre seis y 10 años, entre 11 y 15 años y entre 16 y 20 años (12.5%); mayor afectación se encontró posterior a los 20 años (37.5%).

Tabla 2. *Cardiotoxicidad tardía en relación con la dosis acumulativa de antraciclinas*

Cardiotoxicidad tardía	Dosis acumulativa de antraciclinas			
	≤300mg/m ²		>300mg/m ²	
	No.	%	No.	%
Si	6	75	2	25
No	67	90.5	7	9.5
Total	73	89	9	11

p=0.459

Fuente: Microhistorias del Servicio de Oncohematología

Los resultados de la tabla 3 muestran la relación entre la aparición de la cardiotoxicidad tardía y el seguimiento en años y orientan a la realización de estudios a largo plazo en estos pacientes.

Tabla 3. *Cardiotoxicidad tardía en relación con el tiempo de seguimiento*

Tiempo de seguimiento (años)	Cardiotoxicidad tardía			
	Si		No	
	No.	%	No.	%
≤5	2	25	14	18.9
6 a 10	1	12.5	18	24.3
11 a 15	1	12.5	13	17.6
16 a 20	1	12.5	9	12.2
>20	3	37.5	20	27
Total	8	100	74	100

Fuente: Microhistorias del Servicio de Oncohematología

DISCUSIÓN

En diferentes estudios resulta infrecuente la cardiotoxicidad clínica y predominan las alteraciones subclínicas, como ocurre en la presente serie. Hequet, en un estudio de 141 pacientes tratados con antraciclinas, encontró fallo cardíaco congestivo solo en un paciente, mientras que detectó alteraciones en la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo en 39 casos;⁵ dicho estudio plantea entre 4.5% y 7% de fallo cardíaco en algún momento de la vida en estos pacientes. En un estudio de 168 pacientes Chen y colaboradores solo encontraron cardiotoxicidad clínica en cuatro pacientes, de los que solo en uno se presentó fallo cardíaco congestivo.⁶

La mayoría de las series señalan predisposición del sexo femenino para la cardiotoxicidad;^{3,7,8} sin embargo, Hequet y Rathe plantean que el sexo masculino es un factor relacionado con daño cardiovascular,^{5,9} resultados que difieren de los del presente estudio, en el que no se encontraron diferencias entre los sexos.

La literatura consultada señala a los niños pequeños como más susceptibles a la cardiotoxicidad por antraciclinas, lo que se explica por posible interferencia de las mismas con el crecimiento de las células cardíacas,¹⁰ aunque algunos autores refieren como más susceptibles, en general, a los menores de 15 años,^{3,9-12} lo que explicaría los resultados de esta investigación. Van der Pal y colaboradores, en un estudio de 601 jóvenes tratados por cáncer pediátrico, señalan la edad pediátrica como predictor de aparición de cardiotoxicidad tardía.¹⁰

En la mayoría de los estudios realizados se señala que la cardiotoxicidad aparece en relación con dosis elevadas del fármaco, sobre todo por encima de 300 a 350mg/m² o superiores.^{3,13,14} Van der Pal encontró mayor disminución de la fracción de acortamiento en pacientes con dosis superiores de antraciclinas;¹⁰ sin embargo, otros autores han encontrado que en los pacientes pediátricos el daño puede ocurrir con dosis inferiores y se plantea que 100 a 150mg/m² son suficientes para producirlo.^{7-9,11} Se ha señalado que dosis bajas e intermedias de antraciclinas se asocian con el adelgazamiento de las paredes ventriculares y la dilatación ventricular.¹⁵ Lipshultz y colaboradores plantean que ninguna dosis está libre de producir cardiotoxicidad al aumentar el tiempo de seguimiento,¹⁶ lo que explicaría los resultados de esta serie.

La mayoría de los investigadores atribuyen gran importancia al tiempo de seguimiento de los pacientes entre los factores que influyen en el hallazgo de la cardiotoxicidad subclínica; se plantea que a mayor tiempo de seguimiento mayor número de pacientes presentarán daño cardíaco.¹⁶ Diller señala que en un seguimiento superior a 25 años el riesgo de cardiotoxicidad en pacientes tratados con antraciclinas en la infancia aumenta de cinco a seis veces lo esperado en la población general.¹² Los presentes resultados se corresponden con los estudios anteriores al demostrar la presencia de alteraciones cardiovasculares subclínicas después de los 16 años de seguimiento.

En la evaluación cardiovascular a largo plazo de pacientes tratados por LLA en la infancia se encontró cardiotoxicidad subclínica, sin diferencias en cuanto al sexo y a la edad en la que recibieron el tratamiento, ni la dosis acumulativa de antraciclinas recibida. Se incrementó el número de pacientes afectados al aumentar el tiempo de seguimiento a partir de la última dosis de antraciclinas, lo que sugiere la importancia del seguimiento continuo de los supervivientes de LLA infantil.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sather HN. Age at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1986;14:166-72.
2. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* [Internet]. 2010 [citado 26 Oct 2011];21(suppl 5):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl5/v277.full.pdf+html>
3. Navarrete S, Castellanos AM, Chaparro A. Cardiotoxicidad por quimioterapia. Un enfoque práctico para el clínico. *Insuf Card* [Internet]. 2011[citado 11 Nov 2012];6(3):[aprox. 13 p.]. Disponible en: www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1852...script=sci_arttext
4. Park MK. Evaluación cardíaca habitual en niños. En: Serie de Manuales Prácticos en Cardiología Pediátrica. 2^{da} ed. Madrid: Harcourt Brace; 1999. p. 57-63.
5. Hequet O, Le QH, Moullet I, Pauli E, Salles G, Espinouse D, et al. Subclinical Late Cardiomyopathy After Doxorubicin Therapy for Lymphoma in Adults. *J Clin Oncol* [Internet]. 2004 May 15 [citado 11 Nov 2012];22(10):1864-71. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/22/10/1864.full.pdf>
6. Chen C, Heusch A, Donner B, Janßen G, Göbel U, Schmidt KG. Present Risk of Anthracycline or Radiation-induced Cardiac Sequelae Following Therapy of Malignancies in Children and Adolescents. *Klin Padiatr* [Internet]. 2009 [citado 11 Nov 2012];221(3):162-6. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19437364
7. Paredes R. Efectos tardíos del tratamiento antileucémico. Programa educativo: simposium leucemia aguda. *Rev Hematol* [Internet]. 2010 Abr-May [citado 11 Nov 2012];11(Supl 1):4-11. Disponible en: www.nietoeditores.com.mx/.../hematologia/.../hm-s101-02-efectos-ok.pdf
8. Amigoni M, Giannattasio C, Fraschini D, Galbiati M, Capra AC, Madotto F, et al. Low anthracyclines doses-induced cardiotoxicity in acute lymphoblastic leukemia long-term female survivors. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2010 [citado 11 Nov 2012];55(7):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/pbc.v55:7/>
9. Rathe M, Carlsen NL, Oxhoj H, Nielsen G. Long-term cardiac follow-up of children treated with anthracycline doses of 300mg/m² or less for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* [Internet] 2010 Mar [citado 11 Nov 2012];54(3):444-8. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19830828
10. Van der Pal HJ, Van Dalen EC, Hauptmann M, Kok WE, Caron HN, Van den Bos C. Cardiac Function in 5-Year Survivors of Childhood Cancer. A Long-term Follow-up Study. *Arch Intern Med* [Internet]. 2010 [citado 11 Nov 2012];170(14):[aprox. 9 p.]. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660845
11. Pérez C, Agusti MA, Tornos P. Cardiotoxicidad tardía inducida por antraciclinas. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2009 [citado 16 Feb 2013];133 (8):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/medicina-clinica-2/cardiotoxicidad-tardia-inducida-antraciclinas-13140244-preguntas-respuestas-farmacologia-clinica-2009>
12. Diller L. Adult primary care after childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Oct 13 [citado 16 Feb 2013];365:1417-24. Disponible en: www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1103645
13. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy N, et al. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality following childhood cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Jul 1 [citado 26 Oct 2011];28(8):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/28/8/1308>
14. Zhang Y, Shi J, Li Y, Wei L. Cardiomyocyte death in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Arch Immunol Ther Exp* [Internet]. 2009 [citado 26 Oct 2011];57(6):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/94t64ttg60081512/>

15. Wethal T, Lund MB, Edvardsen T, Fossa SD, Pripp AH, Holte H, et al. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. Br J Cancer [Internet]. 2009 July 21 [citado 26 Oct 2011];101:[aprox. 7 p.]. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2736805/
16. Lipshultz SE, Adams MJ. Cardiotoxicity After Childhood Cancer: Beginning With the End in Mind. J Clin Oncol [Internet]. 2010 Feb 8 [citado 26 Oct 2011];28(8):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/28/8/1276>

Recibido: 5-2-13

Aprobado: 22-5-13

Tamara Cedré Hernández. Hospital Pediátrico "José Luis Miranda". Avenida 26 de Julio y 1ra. Reparto Escambray. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)(42)271745. Correo electrónico: tcedre@hped.vcl.sld.cu