

**DESCRIPCIÓN DE LOS HALLAZGOS DE LA FUNCIÓN CARDÍACA ASOCIADO AL USO DE
ANTINEOPLÁSICOS**

JUAN CAMILO VILLADA VALENCIA

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar
al título de:

Especialista en Oncohematología Pediátrica

Directora: Teresa Adriana Linares Ballesteros
Profesora Titular de Pediatría
Universidad Nacional de Colombia
Oncohematóloga Peditra

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
ESPECIALIDAD EN ONCOHEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
BOGOTÁ D.C
2018**

DESCRIPCIÓN DE LOS HALLAZGOS DE LA FUNCIÓN CARDÍACA ASOCIADO AL USO DE ANTINEOPLÁSICOS

Palabras claves: antraciclinas, ciclofosfamida, cardiotoxicidad, disfunción cardíaca.

Altas dosis acumuladas de antraciclinas y la exposición a radioterapia torácica, son los principales factores predictores de falla cardíaca en la población pediátrica con cáncer. En el siguiente trabajo se describe la toxicidad aguda y temprana asociado al uso de antraciclinas y ciclofosfamida en una población pediátrica, de pacientes con diagnóstico de leucemias agudas, en un hospital de referencia de Bogotá. Investigación en curso, se realiza un informe de los resultados parciales. De 76 pacientes, 19 (25%) presentaron complicaciones cardiovasculares, la más frecuente disfunción cardíaca. Todas las toxicidades fueron tempranas, ninguna fue inmediata. Se presentó elevación del péptido natriurético cerebral tipo B, en pacientes hiperhidratados al ingreso y de estos, los que tuvieron valores muy elevados, presentaron complicaciones cardiovasculares. Ningún paciente tuvo elevación de troponinas séricas. Al parecer la caída de la deformación longitudinal global del ventrículo izquierdo, predice la disfunción cardíaca asociado al uso de estos antineoplásicos. Se esperan resultados finales de la investigación.

DESCRIPTION OF THE FINDINGS OF THE CARDIAC FUNCTION ASSOCIATED WITH THE USE OF ANTINEOPLASTICS

Key words: anthracyclines, cyclophosphamide, cardiotoxicity, cardiac dysfunction.

Abstract:

High cumulative doses of anthracyclines and exposure to thoracic radiation therapy are the main predictors of heart failure in the pediatric population with cancer. The following paper describes the acute and early toxicity associated with the use of anthracyclines and cyclophosphamide in a pediatric population of patients diagnosed with acute leukemia in a reference hospital in Bogotá. Research in progress, a report of the partial results is made. Of 76 patients, 19 (25%) had cardiovascular complications, the most frequent cardiac dysfunction. All toxicities were early, none was immediate. Elevation of type B brain natriuretic peptide was observed in hyperhydrated patients at admission, and of these, those who had very high values, presented cardiovascular complications. No patient had elevation of serum troponins. It seems that the fall of the global longitudinal deformation of the left ventricle predicts the cardiac dysfunction associated with the use of these antineoplastics. Final results of the investigation are expected.

Introducción

Los avances en la terapéutica del cáncer infantil han llevado a los pacientes a una mejor supervivencia global, pero también a un aumento en los efectos adversos derivados de su terapia (1). En la población pediátrica, los tratamientos para leucemias agudas y linfomas tipo Hodgkin, son los más frecuentemente asociados a enfermedad cardiovascular (2). Altas dosis acumuladas de antraciclinas y la exposición a radioterapia torácica, son los principales factores predictores de falla cardíaca, descritos en diferentes estudios (3). Tanto en niños como en adultos, las enfermedades cardiovasculares, impactan en la calidad de vida de los sobrevivientes de cáncer (4). En un proyecto corporativo de países nórdicos, de 32.308 niños sobrevivientes de cáncer, el 8% presentaron complicaciones cardiovasculares. El síndrome de falla cardíaca fue el más frecuente (riesgo relativo de 5.2), seguido de la enfermedad valvular (riesgo relativo de 4.2), y de la enfermedad cerebrovascular (riesgo relativo de 3.7) (5). En Colombia no existen datos acerca de la frecuencia de complicaciones cardiovasculares agudas asociados a la terapia dirigida contra el cáncer en la población pediátrica. Solo en un estudio realizado en un centro de referencia de cáncer infantil en la ciudad de Bogotá, (6) encontraron una frecuencia de cardiotoxicidad aguda grado 3-4 del 26,9% en los pacientes de leucemia linfocítica aguda de alto riesgo. A su vez, estas complicaciones cardiovasculares, pueden aumentar hasta 8 veces el riesgo de muerte en los niños supervivientes de cáncer, con respecto a la población general (7).

A pesar de la existencia de guías para la detección y monitoreo de enfermedades cardiovasculares en la población general (8), para los pacientes con cáncer infantil no existen ensayos clínicos o consensos que den recomendaciones válidas para su diagnóstico y seguimiento. Con respecto al uso de biomarcadores sanguíneos, ecocardiografía u otras imágenes cardíacas, no se conoce el momento exacto de cuando solicitarlas, ni mucho menos su frecuencia (9). De igual forma, el valor predictivo de estas pruebas durante el seguimiento de los sobrevivientes de cáncer infantil tampoco está completamente claro. Es así como se requieren más estudios que traten de unificar y dar recomendaciones claras acerca de esta complicación (10).

El objetivo de esta investigación es describir la incidencia de la toxicidad cardíaca aguda y temprana en niños con linfomas y leucemias agudas, que reciben la terapia inicial dirigida al cáncer. Se hará una aproximación a la epidemiología local, poco reportada actualmente, referente a la tasa de eventos adversos derivados de la terapia antineoplásica. Se hará una descripción de los efectos sobre la función cardíaca de la administración de antraciclinas y alquilantes tipo ciclofosfamida, medicamentos de los que se ha descrito un efecto sinérgico cardiopéxico (11).

Objetivo principal:

Describir la frecuencia de toxicidad cardíaca aguda y temprana por antineoplásicos en pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda.

Objetivos específicos:

1. Describir la frecuencia de toxicidad aguda y temprana (subaguda) por antineoplásicos en pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda, de acuerdo con los diferentes grupos de riesgo.
2. Evaluar la utilidad del ecocardiograma en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con cardiotoxicidad por antineoplásicos.
3. Describir la relación entre la evaluación de la deformación miocárdica y la disminución de la fracción de eyección en los pacientes con falla cardíaca clínica o subclínica asociadas a toxicidad por antineoplásicos.
4. Definir la diferencia entre la estimación ecocardiográfica de la fracción de eyección mediante el método de Simpson biplano y el método de Teichholz, en un grupo de pacientes con una enfermedad oncológica, bajo tratamiento antineoplásico.
5. Describir otros hallazgos ecocardiográficos en el grupo de pacientes evaluados durante la investigación, como la presencia de derrame pericárdico, valvulopatías, e hipertensión pulmonar.
6. Evaluar la utilidad de los biomarcadores sanguíneos como el Péptido Natriurético Cerebral (BNP) troponina T y troponina I, en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con cardiotoxicidad por antineoplásicos.
7. Identificar otros factores de riesgo asociados a cardiotoxicidad durante el período de observación.

Marco teórico

1. Clasificación de la cardiotoxicidad por antraciclinas, de acuerdo con su tiempo de inicio:

Más de la mitad de los niños con cáncer reciben al menos un tipo de antraciclinas como parte de su plan de tratamiento (12). La cardiotoxicidad por estos fármacos es subdividida en tres categorías, de acuerdo con su tiempo de inicio (13).

1.1. Toxicidad aguda:

Ocurre en menos del 1% de los pacientes con cáncer tratados con antraciclina, sucede justo después de su administración. Los pacientes presentan signos y síntomas en la primera semana: arritmias, miocarditis o pericarditis. Con respecto a las manifestaciones electrocardiográficas, la taquicardia sinusal es el hallazgo más frecuente; otras alteraciones descritas son disminución de la amplitud del QRS, prolongación del intervalo QTc (corregido) y cambios no específicos del segmento ST y de la onda T. Todas estas son frecuentemente asintomáticas. Una elevación de los biomarcadores séricos por encima del límite superior de referencia, durante esta fase

puede ocurrir (14). Al suspender las antraciclinas la toxicidad aguda generalmente mejora, pero ocasionalmente genera falla cardíaca.

1.2. Toxicidad temprana (subaguda):

Aparece en 1.6 a 2.1% de los pacientes tratados con antraciclinas. Ocurre durante la terapia recibida contra el cáncer o el primer año después de haberla terminado. Se caracteriza por disminución de la contractibilidad del ventrículo izquierdo (VI) asociado a daño o muerte de los miocardiocitos por efecto de las antraciclinas. Puede ser el inicio de una cardiomiopatía crónica progresiva. Se han descrito como factores de riesgo la raza blanca, el sexo femenino, pacientes con síndrome de Down o irradiación torácica que incluya el corazón (15). Es más frecuente 3 meses después de la última dosis de antraciclinas.

1.3. Toxicidad tardía:

Ocurre un año después de haber terminado la terapia contra el cáncer basado en antraciclinas. Lipshultz y colaboradores (16), encontraron que el 65% de los sobrevivientes de cáncer infantil, a los 6 años de haberse expuesto a antraciclinas, tenían anomalías en el (VI) tanto estructurales como funcionales. Se caracteriza por la presencia de disfunción cardíaca con la incapacidad de los miocardiocitos para satisfacer las demandas de crecimiento u otras condiciones de estrés, como embarazo, infecciones u comorbilidades asociadas, perdiéndose los mecanismos cardiovasculares compensatorios (17). Su tratamiento oportuno, bloquea la remodelación cardíaca que llevan a un daño irreversible de su función (18).

2. Diagnóstico y monitoreo de la función cardíaca en pacientes expuestos a antineoplásicos:

La detección temprana de las alteraciones cardiovasculares secundarias a la terapia contra el cáncer en la población pediátrica reduce la morbimortalidad con un impacto superior a la población adulta (19). Sin embargo, durante el tratamiento y el seguimiento de estos pacientes, no está claro, cuando realizar las pruebas diagnósticas en búsqueda de cardiotoxicidad (9). Existen múltiples herramientas diagnósticas, a continuación, describiremos las usadas en la investigación:

2.1. Biomarcadores sanguíneos:

El uso de biomarcadores sanguíneos como monitoreo durante la administración de quimioterapia, puede ser un marcador de lesión cardíaca temprana, seleccionando los pacientes con riesgo de cardiotoxicidad. Sin embargo, no hay recomendaciones basadas en ensayos clínicos que fundamenten cambios en los esquemas de quimioterapia con base en estas pruebas de laboratorio (20). Por otro lado, si los biomarcadores sanguíneos persisten elevados, el uso temprano de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) mejoran el estado clínico, previenen procesos de remodelación y evitan episodios de inestabilidad hemodinámica (21).

2.2. Péptido natriurético tipo B (BNP):

El péptido natriurético tipo B, fue encontrado inicialmente en el cerebro, pero ahora se sabe que es una hormona que se produce principalmente en los ventrículos y las aurículas después de un proceso de estrés o sobrecarga de la pared. Tiene una concentración sérica normal de 100 pg/ml. Su vida media es de 20 minutos, pero esta puede variar según el tiempo que se mantenga el estrés sobre la pared miocárdica (22). El uso de péptidos natriuréticos (BNP y su precursor: pro-BNP) como predictores de falla cardíaca está ampliamente establecido, niveles muy altos pueden identificar a pacientes de alto riesgo y definir el uso de medicamentos (23).

2.3. Troponina T (TnT):

Es una proteína que se encuentra en el sarcómero de los miocardiocitos. Se une a la tropomiosina de las fibras musculares manteniéndola unida entre la actina y la miosina. Su concentración sérica normal es de 40 ng/ml. Tiene un pico máximo a las 12 horas de después del daño miocárdico, con una meseta a las 48 horas y un descenso lento por 10 días, sin embargo, cuando hay un compromiso miocárdico extenso puede durar elevada hasta por 21 días (24). Lipshultz y colaboradores (14), encontraron como pequeños aumentos en la concentración sérica de TnT en niños después de la primera dosis de doxorubicina, aumentó el riesgo de adelgazamiento de la pared del VI y su dilatación. Los autores concluyeron que la TnT, es una medición más sensible del daño miocárdico que la creatina fosfoquinasa, su fracción MB o concentraciones de séricas de mioglobina.

2.4. Troponina I (TnI):

Es una proteína que se une a la actina de los miofilamentos delgados manteniendo el complejo troponina - tropomiosina. Tiene una función inhibitoria en la unión de estos. Su concentración sérica normal es de 0.05 ng/ml. Se eleva más tempranamente que los biomarcadores sanguíneos anteriores, con un pico inicial en 3 a 6 horas, y uno máximo en 12 horas. Su descenso ocurre en 10 a 14 días (24). Tiene alta sensibilidad para detectar toxicidad después de cada ciclo de antraciclinas (25).

2.5 Ecocardiografía:

La ecocardiografía es el método de elección para la detección de disfunción cardíaca antes, durante y después del tratamiento del cáncer. Es actualmente, la principal herramienta para definir el riesgo de cardiotoxicidad. Permite clasificar los pacientes en bajo o alto riesgo (si la función cardíaca es normal o anormal) para poder definir la frecuencia con la que se realizarán los monitoreos posteriores (11). Sin embargo, estas recomendaciones se basan en consensos de expertos más que en ensayos clínicos (2). La ecocardiografía tridimensional (3D), es el método de elección para medir la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Si se usa la ecocardiografía bidimensional, se recomienda el método biplano de Simpson para la estimación de los volúmenes del VI y la fracción de eyección (26). La ecocardiografía en búsqueda de caída de la

deformación longitudinal global del VI (delta del GLS) ha sido utilizada para detectar disfunción cardíaca subclínica. Una caída del delta del GLS mayor a un 15% en una ecocardiografía de control con respecto a la basal, es un marcador de disfunción temprana del ventrículo izquierdo (VI) (27). Y podría predecir la aparición de disfunción cardíaca en los pacientes que reciben antineoplásicos (28). Con respecto a la disminución de desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspide (TAPSE), valores por debajo de 16 mms, podrían predecir la presencia de disfunción cardíaca, sin embargo, se debe tener cuidado, ya que existen variaciones entre grupos etarios y superficie corporal (29). La ecocardiografía convencional, también detecta alteraciones valvulares, pericárdicas y cambios vasculares compatibles de hipertensión pulmonar (30).

2.6 Electrocardiograma (EKG):

Se recomienda en todos los pacientes antes y durante el tratamiento. Es útil para detectar cualquier signo electrocardiográfico de toxicidad cardíaca: taquicardia en reposo, cambios en la onda ST y T, alteraciones de la conducción, prolongación del intervalo QT o arritmias (9). Sin embargo, estos cambios en el EKG pueden ser transitorios y no estar relacionados con el desarrollo de la miocardiopatía crónica (11), por lo cual requieren una adecuada interpretación.

3. Fármacos potencialmente cardiotoxicos en oncología:

3.1. Antraciclinas (doxorrubicina, epirrubicina, daunorrubicina, idarrubicina, y las formas liposomales de doxorrubicina pegilada y daunorrubicina) y antraquinonas (mitoxantrona).

Tienen un gran espectro de cardiotoxicidad aguda y crónica (31). Se ha estimado en un 5% el riesgo de cardiotoxicidad crónica luego de una dosis acumulativa de 400 a 450 mg/m² de doxorrubicina. Sin embargo, dosis inferiores, han mostrado en diferentes escenarios clínicos, que pueden generar efectos cardiovasculares serios (32). Por esto, se recomienda tomar medidas cuando reciben dosis totales desde 250 a 300 mgs/m² de doxorrubicina. El mecanismo exacto de cardiotoxicidad inducido por antraciclinas no se conoce con exactitud (9). Entre las teorías mas aceptadas se encuentran la formación de radicales libres de oxígeno, mecanismos de peroxidación lipídica, daño de membrana y expresión de macromoléculas claves en el proceso de apoptosis de cardiomiocitos (33). Como presentación aguda se ha descrito taquiarritmias, miocarditis con o sin pericarditis y raramente, muerte súbita. Su principal manifestación es la falla cardíaca de curso crónico correspondiendo a una miocardiopatía dilatada (34). Las formulaciones liposomales de antraciclinas (doxorrubicina pegilada y daunorrubicina) permiten la entrega de dosis mayores de antraciclinas, con un riesgo menor de cardiotoxicidad crónica. Sin embargo, faltan más estudios en la población pediátrica (35). Con respecto al uso de quelantes de hierro, una revisión Cochrane encontró una reducción del riesgo de falla cardíaca en 10 estudios aleatorizados controlados, con dexrazoxane, en 1.600 pacientes (36). A pesar de estos hallazgos, aun se requiere conocer la frecuencia exacta de cardiotoxicidad en

la población pediátrica, que permita recomendar la utilización de estos quelantes y otras alternativas terapéuticas. Es por eso por lo que su uso rutinario aún no se recomienda (37).

3.2. Agentes alquilantes:

La ciclofosfamida es el agente alquilante más frecuentemente involucrado en el tratamiento de neoplasias hematolinfoides. Su efecto cardiotoxico aparece a dosis altas utilizadas en regímenes de acondicionamiento de trasplantes de precursores hematopoyéticos (38). Sin embargo, a diferencia de la toxicidad inducida por antraciclinas, la dosis acumulativa no se considera importante y el principal determinante es la dosis total administrada en cada ciclo: dosis superiores a 150 mg/kg o 1,5 gr/m²/ por día. Otros factores asociados a toxicidad son el uso concomitante de antraciclinas o irradiación torácica que incluya el corazón o edad avanzada (39). La incidencia de insuficiencia cardíaca aguda por ciclofosfamida en dosis altas es del hasta del 7% al 28% en algunas series (40). Al parecer los alquilantes generan un daño directo sobre el endotelio, seguido de extravasación de metabolitos tóxicos con lesión de los miocardiocitos asociado a hemorragia intersticial y edema. También pueden provocar isquemia por micro embolia intracapilar y espasmo coronario (41). Las manifestaciones clínicas ocurren frecuentemente dentro de los 10 días siguientes a su administración y suelen resolverse en 3 a 4 semanas. La principal manifestación clínica es la falla cardíaca, también se ha descrito: miopericarditis hemorrágica, derrame pericárdico, taponamiento, trastornos de la conducción, taquiarritmias, disfunción ventricular izquierda asintomática y muerte (39). Otros medicamentos alquilantes que en menor frecuencia pueden tener efecto cardiotoxico, son la mitocina C (actualmente no utilizada en oncología infantil) ifosfamida, cisplatino, oxaliplatino y la bleomicina (42).

3.3. Medicamentos anti-tubulina:

Estos conformados por los taxanos (paclitaxel, docetaxel y cabazitaxel) y los alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina y vinorelbina). El paclitaxel puede ser pro arritmogénico, con bradicardia sinusal como principal manifestación. Los alcaloides de la vinca no presentan cardiotoxicidad habitual, aunque se han descrito casos de isquemia miocárdica aguda, dolor precordial en especial en adultos expuestos a antraciclinas (43).

3.4. Anti metabolitos:

El 5-fluorouracilo tiene con frecuencia efectos adversos cardiovasculares, es poco utilizada en la población pediátrica. La citarabina puede provocar pericarditis con derrame e incluso taponamiento cardíaco. Sin embargo, estos efectos adversos se han descrito en escasos pacientes (44).

3.5. Otros medicamentos utilizados en la terapia del cáncer:

En los últimos años, se ha despertado gran interés en la terapéutica del cáncer dirigida a blancos moleculares, medicamentos que, si bien han cambiado la supervivencia en los pacientes, también han aumentado la tasa de efectos adversos (9). Con el uso de inhibidores de tirosina quinasa en la población pediátrica, se han descrito varios efectos adversos cardiovasculares: el dasatinib puede provocar hipertensión pulmonar y eventos isquémicos arteriales; o el sorafenib, un inhibidor de la quinasa FLT3 genera hipertensión arterial, miocardiopatía, isquemia y otras complicaciones vasculares hasta en el 25% de los pacientes (45). El imatinib, medicamento utilizada frecuentemente en leucemias linfoides agudas, prolonga el intervalo QT (46). Otros medicamentos descritos con potenciales efectos cardiovasculares en niños son: anticuerpos monoclonales o el interferón. Por otro lado, el uso de inductores de diferenciación como el ácido transretinoico, genera disfunción cardíaca como parte del síndrome de diferenciación (47). El trióxido de arsénico prolonga el intervalo QT seguido de arritmias graves tipo taquicardia ventricular polimorfa de puntas torcidas (48).

4. Factores de riesgo de cardiotoxicidad en niños con cáncer:

Después del seguimiento de sobrevivientes de cáncer infantil, durante cerca de 40 años, Erick y colaboradores (3) describieron los principales factores de riesgo para afectación cardiovascular asociados a la exposición de terapia contra el cáncer durante la niñez: dosis de radioterapia torácica que afecte el corazón superior o igual a 35Gy, dosis total de antraciclinas igual o superior a 250 mgs/m², edad al diagnóstico menor de 5 años. Dosis menores de antraciclinas, combinadas con radioterapia, también tuvieron significancia estadística: antraciclinas a dosis de 100 mgs/m²/día y radioterapia torácica igual o por encima de 15 Gy.

En la misma cohorte de pacientes que describió Erick (3), encontraron otros factores de riesgo con menor asociación, pero también significativos: exposición a alquilantes o a platinos, radiación en cuello o abdomen y el sexo femenino. Para las niñas, este riesgo es aproximadamente cuatro veces mayor que para los sobrevivientes masculinos de cáncer infantil tratados con antraciclinas para otros tumores (49).

Factores de riesgo adicionales descritos por otros autores son la afectación cardíaca previa al tratamiento, malformaciones congénitas o adquiridas, hipertensión arterial, uso concomitante o no de dexrazoxane y edad avanzada (65 años) (11). Con respecto al tiempo de infusión óptimo de antraciclinas que reduzca el riesgo de cardiotoxicidad en la población pediátrica, los resultados de los estudios son contradictorios y en la última revisión sistemática las infusiones prolongadas, no fueron efectivas (50).

4.1. Radioterapia:

La incidencia de toxicidad por radioterapia es difícil de evaluar por varias razones: amplios tiempos de latencia entre la exposición a esta y la aparición de los síntomas, uso de quimioterapia cardiotoxica concomitante, mejoras en las técnicas de radiación y cambios en la población tratada (51). Sin embargo, en algunos estudios, entre los sobrevivientes de cáncer se describe un riesgo de 4.9 veces más de cardiotoxicidad con

respecto a los que no reciben radioterapia (52). La radiación produce una fibrosis miocárdica intersticial severa con distribución variable en el tejido cardíaco (51) que explica las manifestaciones cardiovasculares descritas.

5. Complicaciones cardiovasculares asociadas a la terapia del cáncer:

5.1. Disfunción cardíaca relacionada con la terapia dirigida al cáncer:

Es la complicación cardiovascular que causa mayor morbilidad y mortalidad entre los pacientes. Los sobrevivientes de cáncer pediátrico, tratados con antraciclinas y / o radioterapia mediastinal, tienen un riesgo 15 veces mayor para toda la vida de presentar disfunción cardíaca en comparación con los controles (53). La disfunción cardíaca clínica, se define como los hallazgos cardíacos anormales en un paciente con signos y síntomas como intolerancia al ejercicio, disnea y edema periférico o pulmonar confirmados con una prueba diagnóstica (54). Se pueden manifestar de forma aguda y transitoria o de forma crónica. La insuficiencia cardíaca subclínica se define como la presencia de disfunción del VI, en un paciente asintomático.

Desde el punto de vista ecocardiográfico, la disfunción cardíaca relacionada con la terapia del cáncer se define como una disminución en la FEVI de un 10% sobre el valor normal, con una caída de la FEVI por debajo del 53% (55). Este descenso debe confirmarse con imágenes de control en un lapso de 2 a 3 semanas. Se recomienda el uso de IECAS solos o en combinación con bloqueadores beta para prevenir una mayor disfunción del VI o el desarrollo de una falla cardíaca sintomática, a menos que esté contraindicado (11). El deterioro de la (FEVI) puede graduarse de la siguiente manera: Grado I: reducción de la fracción de eyección del 10% al 20% con respecto a la basal; Grado II: reducción mayor del 20% o caída por debajo de lo normal (< 55%) y Grado III: aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (55).

5.2. Enfermedad coronaria:

La isquemia miocárdica y en menor grado, el infarto y las arritmias inducidas por isquemia son efectos secundarios de varias terapias contra el cáncer. Son generados por efecto vaso espástico directo, lesión endotelial y trombosis arterial aguda (11). La radioterapia puede agravar el daño endotelial y el aumento de la isquemia; durante esta, en pacientes con linfoma Hodgkin, se aumenta la exposición de los rayos a los vasos coronarias derechos generando los eventos isquémicos sobre la pared posterior. Es así como los sobrevivientes de linfoma de Hodgkin tienen un riesgo de 4 a 7 veces mayor de enfermedad coronaria en comparación con la población general cuando reciben radioterapia (56). En la población pediátrica el riesgo de enfermedad coronaria se aumenta con la exposición concomitante a antraciclinas, edad joven, dosis altas fraccionadas de radioterapia, u otros los factores de riesgo cardiovascular preexistentes.

5.3. Enfermedad valvular:

Los agentes quimioterapéuticos no afectan directamente a las válvulas cardíacas, pero se puede observar enfermedad valvular en pacientes con lesiones valvulares preexistentes (síndrome de Down, Noonan o Turner), radioterapia, endocarditis infecciosa o disfunción del (VI) (30). Por ejemplo, la radioterapia puede generar fibrosis y calcificación del anillo aórtico y de las cúspides del anillo mitral.

5.4. Arritmias:

Los pacientes con cáncer pueden experimentar un amplio espectro de arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia sinusal, bradiarritmias o taquiarritmias y defectos de conducción, algunos de los cuales pueden causar síntomas graves o poner en riesgo la vida del paciente. Pueden estar presentes entre el 16 al 36% de los pacientes (57). Se ha descrito prolongación del QT asociado a la administración de antraciclinas). La recomendación es general de la FDA, es que si durante el tratamiento el intervalo QTc se prolonga por encima de 500 ms (milisegundos) o por más de 60 ms por encima de la línea base, el tratamiento antineoplásico se suspende temporalmente, se corrigen las anomalías electrolíticas y se suspenden otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT (58).

5.5. Hipertensión arterial:

La hipertensión arterial puede estar presente como desencadenante o acompañar a pacientes con falla cardíaca asociado al uso de antineoplásicos. En la población pediátrica, el control del dolor y el manejo del estrés son necesarios para una estimación adecuada de la presión arterial, incluso otros medicamentos utilizados (por ejemplo, esteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos) pueden explicar la elevación de las cifras tensionales (59). En casos de hipertensión grave, se recomienda un tratamiento agresivo para prevenir el desarrollo de complicaciones cardiovasculares (agravamiento de la falla cardíaca). En niños, el uso de calcio antagonistas, IECAS o bloqueadores Beta, permite generalmente el control de las cifras elevadas (60).

5.6. Enfermedad trombo embólica :

La trombosis venosa puede ocurrir hasta en el 10 al 20% de los pacientes con cáncer, asociado al uso de catéteres centrales, posquirúrgicos o al uso de asparaginasa. La trombosis arterial es infrecuente y ocurre en menos del 1% de los pacientes con cáncer con enfermedad metastásica o bajo el uso de antraciclinas (61). El trombo embolismo pulmonar puede agravar la falla cardíaca preexistente (62).

5.7. Hipertensión pulmonar (HAP):

La ciclofosfamida y otros agentes alquilantes generan enfermedad pulmonar veno oclusiva (63). Se define hipertensión pulmonar con la presión arterial pulmonar media ≥ 25 mmHg, y presión de enclavamiento capilar pulmonar normal ≤ 15 mmHg y aumento de la resistencia vascular pulmonar (64). La HAP agrava la disfunción cardíaca, afectando la administración del tratamiento antineoplásico (65).

5.8. Derrame pericárdico:

La pericarditis aguda puede ocurrir con el uso de varios medicamentos quimioterapéuticos (antraciclinas, ciclofosfamida, citarabina y bleomicina). Se puede manifestar con dolor torácico típico, fiebre, cambios del segmento ST y onda T. En caso de derrames grandes, puede ocurrir un taponamiento cardíaco fatal. Estas manifestaciones pueden aparecer entre 2 a 145 meses después de la radioterapia torácica, con una incidencia acumulativa del 2 al 5% (66). La pericardiocentesis puede ser necesaria para grandes derrames y aquellos que causan compromiso hemodinámico (11).

6. Dosis equivalentes de otras antraciclinas, con respecto a la dosis isotóxica de doxorubicina

La mayoría de los estudios, definen el riesgo de cardiotoxicidad con base en la dosis tóxica de doxorubicina. Este medicamento, cuenta con la mayor experiencia clínica y estudios sobre otras antraciclinas. Para poder calcular la dosis total de antraciclinas recibidas, existen varias tablas de equivalencia con respecto a la dosis isotóxica de doxorubicina, ya que un paciente en un mismo esquema de quimioterapia puede recibir antraciclinas diferentes (67).

Por ejemplo, para convertir las dosis de daunorrubicina en mgs/m^2 multiplicado por 0.833 es igual a la dosis isotóxica de doxorubicina.

Nota: las dosis que reciban los pacientes en mgs/kilo : se multiplican por 30 para pasarlas a mgs/m^2 .

Materiales y métodos

Este es un estudio descriptivo, prospectivo, de seguimiento de una cohorte, realizado en la Fundación HOMI Hospital de La Misericordia de la ciudad de Bogotá. La población de estudio son pacientes menores de 18 años con diagnóstico nuevo de leucemia linfocítica aguda (LLA) y leucemia mieloide aguda (LMA), que ingresen a la institución entre el mes de octubre del 2017 hasta el mes de marzo del 2019 (investigación en curso) para recibir tratamiento integral dirigido al cáncer. Se incluirán todos los pacientes que acepten participar, previo consentimiento informado firmado por sus padres o responsable del menor. Se excluirán aquellos con diagnóstico oncológico previamente tratado o en recaída, disfunción cardíaca sintomática al ingreso o presencia de alteraciones anatómicas que lleguen a alterar su función. Este protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética del hospital.

En primer lugar, se realiza una evaluación basal con las siguientes herramientas diagnósticas:

1. Toma de peso y talla con evaluación del estado nutricional por el servicio de

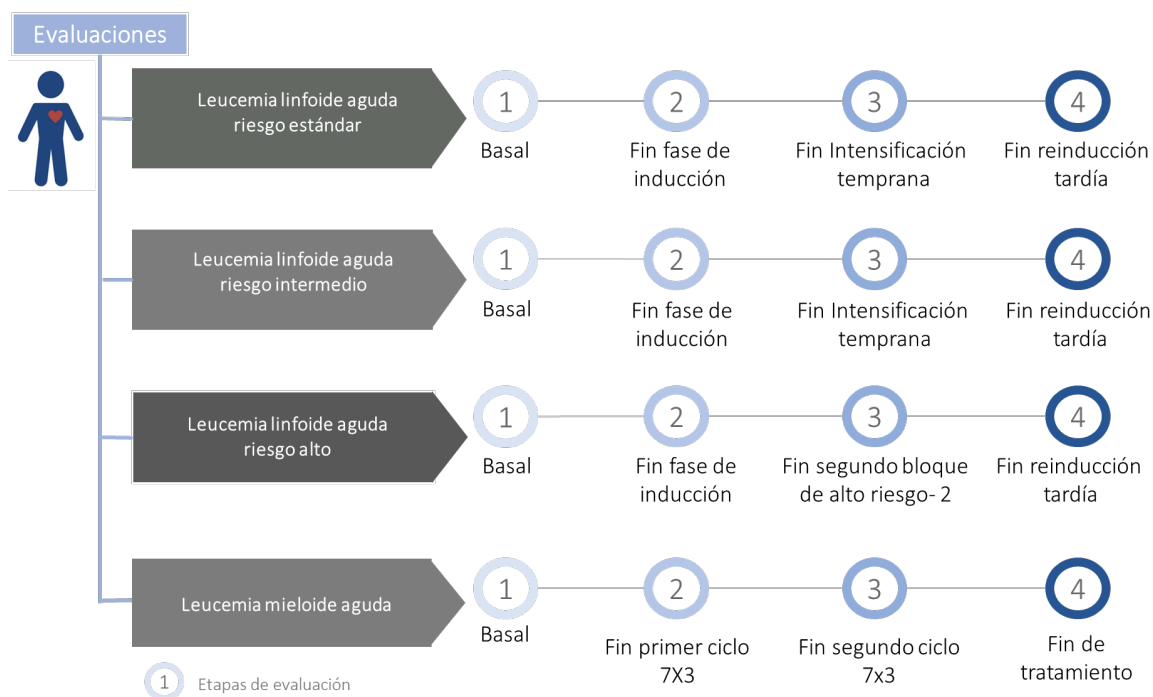
nutrición clínica.

2. Toma de presión arterial en el servicio de urgencias y definición de su percentil 95 para la edad y talla del paciente.
3. Niveles séricos de albúmina.
4. Realización de biomarcadores séricos: troponina T, troponina I, péptido natriurético tipo B (BNP) en sangre venosa o arterial, medidos por inmunocromatografía de prueba rápida.
5. Electrocardiograma de 12 derivaciones con DII largo, interpretado por cardiólogo pediatra, investigador en este proyecto.
6. Ecocardiografía realizada con ecocardiógrafo bidimensional, Philips Affinit 70, con transductores 5-8 y 5-3 midiendo las siguientes variables:
 - 6.1 Fracción de acortamiento y fracción de eyección del ventrículo izquierdo en modo M y mediante la utilización del método de Teichholz.
 - 6.2 Fracción de eyección del ventrículo izquierdo en modo bidimensional mediante la utilización del método de Simpson biplano (4 cámaras y 2 cámaras).
 - 6.3 Excursión del anillo tricúspide durante la sístole (TAPSE)
 - 6.4 Patrones de flujo de los anillos mitral y tricúspide con el Doppler pulsado.
 - 6.5 Velocidad de movimiento del anillo mitral en sístole y diástole en su porción lateral y septal.
 - 6.6 Velocidad de movimiento del anillo tricúspide en sístole y diástole en su porción lateral. TDI.
 - 6.7 Deformación longitudinal ventricular izquierda (Strain longitudinal).
 - 6.8 Velocidad - tiempo en el Doppler pulsado a nivel del tracto de salida del ventrículo izquierdo VTI.
 - 6.9 Velocidad - tiempo en el Doppler pulsado a nivel del tracto de salida del ventrículo derecho VTI.
 - 6.10 Presión de la arteria pulmonar, estimado por métodos directos o indirectos.
 - 6.11 Presión de la aurícula derecha a partir de la colapsabilidad de la vena cava inferior.
 - 6.12 Volúmenes de la aurícula derecha e izquierda mediante el método de Simpson (biplano).
 - 6.13 Estructura general cardíaca para descartar o confirmar la presencia o ausencia

de cardiopatías congénitas.

7. En caso de diagnóstico de síndrome de Down, se realizará TSH y T4 libre, para descartar hipotiroidismo asociado.

Luego de la evaluación basal, se repiten las pruebas diagnósticas de los numerales 4, 5 y 6, según el tipo de leucemia y la clasificación de riesgo así:



Gráfica 1. Momentos de evaluación según diagnóstico y clasificación de riesgo de las leucemias.

Se hará un seguimiento de la función cardíaca durante la administración de quimioterapia intensiva que incluye antraciclinas y ciclofosfamida, como principales antineoplásicos que pueden afectar el corazón. Se describirán los episodios de disfunción cardíaca aguda y temprana, definidos como una reducción en la fracción de eyección por debajo de 53%, medido con el método de Simpson biplano en la ecocardiografía 2D.

Se definió elevación significativa del BNP por encima de 100 pg/ml, elevación de la troponina I superior a 0.05 en ng/L y con respecto a la troponina T valores por encima de 40 ng/L.

Con respecto al electrocardiograma, se definieron 4 alteraciones: generación del impulso, conducción AV (aurículo-ventricular), conducción IV (interventricular) y repolarización. En caso de presentar alteraciones electrocardiográficas se deberá repetir el examen después de corregir trastornos electrolíticos que expliquen estos hallazgos.

Se describirán otras condiciones clínicas como desnutrición, neutropenia febril, estados de hiperhidratación o hipoalbuminemia, estancia en unidad de cuidados intensivos (UCIP) que pueden acompañar a los pacientes oncológicos con alteraciones cardiovasculares.

Los pacientes reciben como parte del tratamiento esquemas de quimioterapia, según los protocolos de quimioterapia vigentes en la institución, ALLIC-2009 para leucemia linfocítica aguda y el protocolo para leucemia mieloide aguda (LMA) basado en la guía nacional para el tratamiento de leucemias. (Ver anexo 1). Para definir la dosis tóxica acumulada de antracilinas, se realizará la conversión de la dosis de daunorrubicina, a la dosis isotóxica de doxorrubicina así:

- Dosis de daunorrubicina en mgs/m^2 multiplicado por 0.833 es igual a la dosis isotóxica de doxorrubicina.

Análisis estadístico:

Se hará un análisis descriptivo, por medio de determinación de frecuencias, con los resultados parciales que se tienen a la fecha. Se hará énfasis en los pacientes con alteraciones cardiovasculares y en su relación con las herramientas diagnósticas descritas. No requiere cálculo del tamaño de muestra, ya que es una muestra a conveniencia.

Aspectos éticos:

De acuerdo con los principios establecidos en las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos, Ginebra 2002 y con la Resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia que establece los aspectos éticos de la Investigación en Seres Humanos y en cumplimiento con los aspectos mencionados en el Artículo 6 y 11 de la presente Resolución, este estudio se desarrollará conforme a los siguientes criterios:

- a) Por los objetivos de la investigación y la metodología planteada, el estudio solo puede hacerse en seres humanos, razón por la cual cada participante contará con la información requerida sobre el proyecto, los riesgos y los resultados obtenidos al finalizarlo.
- b) La investigación presentará un riesgo mínimo por la extracción de sangre por punción venosa en niños, se tomará la muestra durante la toma de laboratorios de rutina dentro del protocolo de tratamiento de quimioterapia de los pacientes.
- c) Solo se tomarán muestras y datos de los participantes que firmen el consentimiento informado.
- d) El estudio será realizado por diferentes profesionales que cuentan con el conocimiento y la experiencia requeridas para el manejo de esta patología.

e) La identidad de los participantes se mantendrá en reserva y en las bases de datos se identificarán mediante un código.

f) El estudio se iniciará solo cuando se obtenga la autorización y aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética en Investigación de la institución.

g) La publicación de los resultados de la investigación se hará en medios de reconocida calidad científica nacionales e internacionales.

El presente proyecto de investigación se cataloga como un proyecto de "Riesgo Mínimo" ya que el estudio plantea la recolección de muestras sanguíneas por venopunción de 3 cc durante la toma de muestras programadas de rutina durante el tratamiento de los pacientes. Las tomas de la muestra de sangre se llevará a cabo previo consentimiento informado de cada uno de los pacientes mediante el consentimiento del responsable legal del paciente si ese fuese el caso. Para la firma del consentimiento informado, cada participante será informado del estudio que se va a realizar y de los productos esperados de la investigación. La participación de cada persona será voluntaria de tal manera que solo a aquellas personas que firmen el consentimiento informado se les tomarán la totalidad de las muestras consideradas de acuerdo a la patología y los estudios de ecocardiograma y electrocardiograma.

La base de datos con la información de cada participante estará protegida por el Director del Proyecto en todo momento.

A lo largo del estudio, a cada participante, o con su médico tratante se le hará entrega del resultado de cada estudio de ecocardiograma, electrocardiograma y biomarcadores y se discutirá con ellos si así lo precisan los hallazgos y su posible significado. Este proyecto pretende beneficiar a los pacientes, a sus familias, a los médicos tratantes y a las Empresas Prestadoras de Salud, aportando la información molecular subyacente en cada paciente que puede incidir en el futuro de los tratamientos para niños con leucemia linfóide aguda, leucemia mieloide aguda, linfoma de hodgkin y linfoma no hodgkin. Estos resultados, se espera en un futuro, tengan un impacto sobre la toma de decisiones en cada caso, y el aporte de los resultados permitirá al sistema general de seguridad social en salud mejorar los resultados de tratamiento en niños con las patologías mencionadas anteriormente.

Resultados

Entre el 02 de octubre de 2017 y el 20 de octubre de 2018, ingresaron a la investigación 76 pacientes, 62 con leucemia linfóide aguda y 14 con leucemia mieloide aguda. Tenemos a la fecha pacientes con evaluaciones completas y otros con evaluaciones parciales. 18/76 han completado todas las evaluaciones, de ellos 2 fallecieron. 58/76 tienen evaluaciones parciales, de ellos 5 fallecieron y 2 fueron cambiados de centro de tratamiento. Aun están en seguimiento 51 pacientes.

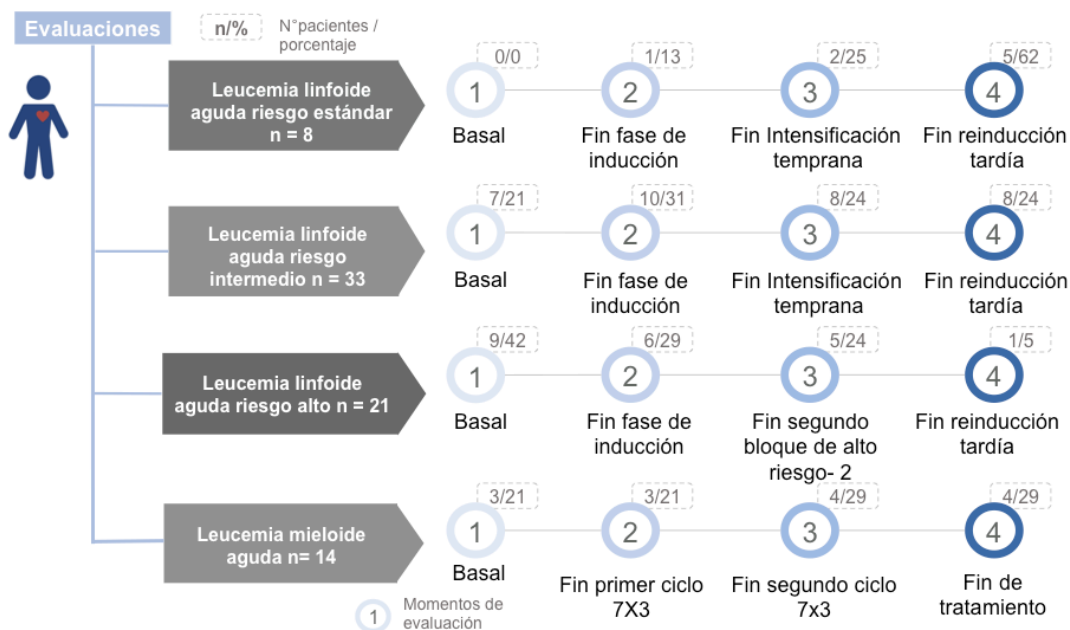
En la **tabla 1** se describen las frecuencias de leucemias encontradas según la clasificación de riesgo y algunas características de la población estudiada, como la fracción de eyección basal y dosis acumuladas de doxorubicina y ciclofosfamida que han recibido a la fecha.

Tabla 1. Frecuencias de leucemias de acuerdo a clasificación de riesgo con algunas características de la población

Variables	LLA riesgo estándar	LLA riesgo Intermedio	LLA riesgo alto	LMA
Número de pacientes n(%)	8(10.5)	33(43.5)	21(27.5)	14(18.5)
Edad mediana (rango intercuartílico)	4(2)	5(4)	6(13)	13(13)
Relación: Hombre: Mujer	1:1	2:1	2:1	2,5:1
FE (SB) basal Mediana (rango intercuartílico)	59.5(4)	63.3(8)	62(5.3)	62.1(3.5)
Dosis acumulada de doxorubicina en mgs/m ² n(%)	0 - 100: 3(37.5) 101 - 170: 5(62.5)	0 - 100: 25(75) 101 - 220: 8(25)	0 - 150: 15(71) 151 - 270: 6(29)	0 - 149: 6(43) 150 - 298: 8(57)
Dosis acumulada de ciclofosfamida en mg/kg n(%)	0 - 66: 3(37.5) 67 - 100: 5(62.5)	0 - 66: 17(52) 67 - 100: 16(48)	0 - 100: 15(71) 101 - 166: 6(29)	No aplica

En la **gráfica 1**. Se describe el número de evaluaciones por paciente en cada uno de los grupos analizados.

Gráfica 1. Número de pacientes de acuerdo con las etapas de evaluación y clasificación de riesgo



En la **tabla 2** se describen las complicaciones cardiovasculares por tipo de leucemia y clasificación de riesgo. De los 76 pacientes que ingresaron a la investigación, 19 presentaron complicaciones cardiovasculares (25%). Todas las toxicidades fueron tempranas, ninguna fue inmediata.

Tabla N°2. Complicaciones cardiovasculares por tipo de leucemia y clasificación de riesgo

Complicaciones cardiovasculares	LLA riesgo estándar	LLA riesgo Intermedio	LLA riesgo Alto	LMA
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	n = 8	n = 33	n = 21	n = 14
Sin complicaciones	8(0)	26(79)	14(64)	9(65)
Disfunción cardíaca	0(0)	3* (9)	6** (28)	3(21)
Pericarditis	0(0)	1(3)	0(0)	0(0)
Arritmias	0(0)	4(12)	1(4)	2(14)
Trombosis no asociada a catéter	0(0)	0(0)	1(4)	0(0)
Total pacientes con complicaciones	0(0)	7(21)	7(33)	5(35)

Notas:

*Uno de estos pacientes también tiene una arritmia

**Uno de estos pacientes también presentó el episodio de trombosis

Otros factores asociados a complicaciones cardiovasculares:

En los pacientes con LLA riesgo alto y LMA el 100% presentaron neutropenia febril y con LLA riesgo estándar e intermedio el 75% en diferentes momentos del tratamiento. Todos los que tuvieron disfunción cardíaca presentaron durante el mismo evento neutropenia febril algunos antes del episodio de cardiotoxicidad y otros durante este. Entre los 76 pacientes evaluados, 21 (28%) presentaron desnutrición aguda o riesgo de desnutrición al momento del diagnóstico.

El 62% de los pacientes con LLA riesgo alto y LMA estuvieron en la unidad de cuidados intensivos contra el 12.5% de los pacientes con LLA riesgo estándar e intermedio en diferentes momentos del tratamiento.

Mortalidad asociada a disfunción cardíaca:

De los 12 pacientes con disfunción cardíaca 7 fallecieron, 4 con LLA riesgo alto, 2 con LLA riesgo intermedio y 1 con LMA. Todos tuvieron infección en concomitancia a la disfunción cardíaca con un choque séptico asociado.

Tipos de arritmias:

Hubo 4 pacientes con LLA riesgo intermedio (taquicardia supra ventricular, hemibloqueo anterior izquierdo, bloqueo AV de primer grado y bloqueo incompleto de rama derecha) . Un paciente con LLA riesgo alto (bradicardia sinusal). 2 pacientes con LMA (bloqueo de rama derecha y bradicardia sinusal). Ninguno de ellos requirió tratamiento, salvo el paciente con taquicardia supra ventricular, que recibió cardioversión farmacológica.

Entre las herramientas diagnósticas utilizadas para evaluar la función cardiovascular, las principales alteraciones encontradas fueron:

Biomarcadores séricos:

En LLA riesgo estándar e intermedio 11 elevaron el BNP al diagnóstico, 1 después la inducción, 5 pos-intensificación temprana y ninguno al final de la reinducción tardía. De los 11 pacientes con elevación al diagnóstico, 8 recibieron hiperhidratación para prevención el síndrome de lisis tumoral. De todos los que elevaron el BNP, solo 2 tuvieron complicaciones cardiovasculares uno de ellos con un valor de BNP al diagnóstico de 431 pg/ml y luego falleció por pericarditis.

En LLA riesgo alto 4 elevaron el BNP al diagnóstico, uno al final de la inducción y otro después del bloque HR-2. Todos recibieron hiperhidratación al diagnóstico. De los 6 pacientes con elevación del BNP, solo uno presentó disfunción cardíaca, al final de la inducción, con un BNP de 4680 pg/ml.

En LMA uno elevó el BNP al diagnóstico, otro al final del primer 7x3 y otro al final del tratamiento. Ninguno presentó disfunción cardíaca.

Ningún paciente de todos los grupos evaluados presentó antes o durante el tratamiento dirigido al cáncer, elevación de la troponina T o la troponina I.

Alteraciones electrocardiográficas:

En los pacientes con LLA riesgo estándar e intermedio, 5 presentaron alteraciones en el electrocardiograma al diagnóstico, 4 al final de la inducción, 6 pos-intensificación temprana y 4 al final de la reinducción tardía. Solo dos de estos pacientes presentaron complicaciones cardiovasculares.

En LLA riesgo alto, 4 presentaron alteraciones electrocardiográficas al diagnóstico, uno al final de la inducción y 2 al final del HR-2. Ninguno al final de la reinducción tardía. De todos estos uno presentó disfunción cardíaca.

En LMA, 2 presentaron alteraciones electrocardiográficas al diagnóstico, 2 después del primer 7x3, 4 al final del segundo 7x3, y uno al final del tratamiento. Solo uno presentó disfunción cardíaca.

Entre las alteraciones electrocardiográficas se encontraron: trastornos de la repolarización, en la conducción intraventricular y generación del impulso. Todos tuvieron ionograma normal al realizar el electrocardiograma.

Alteraciones ecocardiográficas:

En LLA riesgo estándar e intermedio, un paciente tuvo al diagnóstico caída de la fracción de eyección asintomática. Después de la intensificación temprana 3 tuvieron disminución de desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspide (TAPSE) y una disfunción diastólica del VI. Ninguno de estos presentó complicaciones cardiovasculares. Con respecto a la disminución en la deformación longitudinal global del VI (delta del GLS) mayor al 15% comparada con la ecocardiografía basal, 5 pacientes la presentaron, dos de ellos tuvieron posteriormente disfunción cardíaca. 2 pacientes pos-inducción tuvieron hipertensión pulmonar sin repercusión hemodinámica.

En LLA riesgo alto, un paciente tuvo disminución de la fracción de eyección al diagnóstico, 2 caída del TAPSE después de la inducción solo uno de ellos con disfunción presentó después disfunción cardíaca. Uno tuvo reducción de la función sistólica del ventrículo derecho antes de presentar disfunción cardíaca. Con respecto a la disminución delta del GLS mayor al 15% comparada con la basal, 7 pacientes la presentaron, 6 de estos tuvieron posteriormente disfunción cardíaca. 1 paciente después de la intensificación temprana tuvo hipertensión pulmonar sin repercusión hemodinámica.

En LMA, ningún paciente tuvo alteraciones al diagnóstico, un paciente presentó disminución de la fracción de eyección después del segundo 7x3 y otra caída del TAPSE. Ninguno de estos dos tuvo alteraciones cardiovasculares. Con respecto a la disminución del delta del GLS mayor al 15% comparada con la basal, un paciente la presentó y tuvo posteriormente disfunción cardíaca. Los otros dos pacientes con

disfunción cardíaca en este grupo de leucemias, no fue posible calcular el delta del GLS por una inadecuada ventana ecocardiográfica.

En todos los pacientes evaluados, no se encontró enfermedad valvular. Solo uno presentó pericarditis con inestabilidad clínica.

De las ecocardiografías realizadas, se encontró una fracción de eyección por el método de Teichholz con una mediana de 67.8% y un rango intercuartílico de 8, comparado con la medición de la fracción de eyección determinada por el método de Simpson Biplano, con una mediana de 62% y un rango intercuartílico de 7.2. La diferencia entre estos 2 métodos en la estimación de la fracción de eyección fue del 5% a favor del primero.

Discusión

Este estudio tiene como objetivo principal describir la frecuencia de toxicidad cardíaca aguda y temprana en pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica y mielocítica aguda, durante la administración de quimioterapia intensiva. Los pacientes recibían dos esquemas de quimioterapia que incluyen dosis altas de antraciclinas y en leucemia linfocítica aguda alquilantes tipo ciclofosfamida, medicamentos con efecto cardiotoxico sinérgico descrito en la literatura (39). Evaluamos una cohorte de 76 pacientes en diferentes momentos de la terapia, según el tipo de leucemia y clasificación de riesgo. Los resultados son parciales, ya que la investigación esta en curso.

En la población analizada, encontramos a la fecha, una frecuencia de complicaciones cardiovasculares del 25%. Ningún paciente presentó toxicidad aguda (inmeditamente después de recibir la quimioterapia o en la primera semana) similar a lo reportado en otros estudios (68) Llama la atención la frecuencia de complicaciones cardiovasculares agudas, encontrada en nuestra población, superior a la descrita en otras series (15). Donde esta puede oscilar entre el 4 y 8%, siendo más frecuente como manifestación crónica (15). Sin embargo, otros autores han encontrado en la fase aguda, frecuencias similares a la nuestra, reportando tasas de cardiotoxicidad después del tratamiento con antraciclinas que pueden ir desde 0.9% a 26% (41). Incluso, en un estudio local, la frecuencia de toxicidad después de los bloques de alto riesgo en pacientes con leucemia linfocítica aguda fue del del 26.9% (6). Todos los pacientes descritos con disfunción cardíaca tuvieron complicaciones infecciosas asociadas, hecho que podría explicar la alta frecuencia de toxicidad descrita. Se han descrito diferentes agentes infecciosos, que pueden agravar el estado cardiovascular de niños que reciben antineoplásicos (69). Otros factores que pueden contribuir a la disfunción cardiovascular son la desnutrición, sobrecarga hídrica o estancias prolongadas en UCIP también descritos en nuestra población.

Referente a la frecuencia de complicaciones cardiovasculares por tipo de leucemia y clasificación de riesgo, encontramos que podría haber una asociación no solo con la dosis acumulada de antraciclinas, sino también en la dosis total de ciclofosfamida. Entre los pacientes evaluados con LLA riesgo estándar todos recibieron una dosis acumulada de doxorubicina inferior a 250 mgs/m², lo cual puede explicar la ausencia

de complicaciones cardiovasculares, hallazgo también descrito en otros estudios (70). A diferencia de los pacientes de riesgo estándar, aquellos con LLA de riesgo alto y LMA presentaron el mayor número de complicaciones cardiovasculares en la muestra analizada (33 y 35% respectivamente) en posible relación con dosis acumuladas de doxorubicina superiores a 250 mgs/m² y en el caso de leucemia linfóide con dosis de ciclofosfamida por encima 150 mgs/Kg. Publicaciones anteriores describen alto riesgo de cardiotoxicidad con estas de ciclofosfamida (39). Varias publicaciones concluyen que a partir de 250 mgs/m² de antraciclinas, aumenta el riesgo de cardiotoxicidad (9), sin embargo, otros autores han definido dosis acumuladas menores en niños (32). Con respecto a los pacientes fallecidos, 6 tuvieron disfunción cardíaca y uno pericarditis. Igualmente, Franzon y colaboradores encontraron que la mortalidad aguda en niños con falla cardíaca y que recibían tratamiento contra el cáncer, fue del 50% comparado con un 14.6% de los niños con falla cardíaca sin antineoplásicos (71). De la misma forma, Hari y colaboradores, describen una baja tasa de seguimiento en niños sobrevivientes de cáncer, ya que muchos fallecían tempranamente por cardiotoxicidad (68).

En la disfunción cardíaca, el BNP es una prueba de laboratorio recomendada por las guías de diagnóstico y pronóstico (8). Sin embargo, de los 17 pacientes con LLA riesgo estándar e intermedio que presentaron elevación significativa del BNP, solo 2 tuvieron complicaciones cardiovasculares y en LLA riesgo alto solo uno de 6. Otros estudios tampoco han sido concluyentes, acerca de su utilidad diagnóstica (72-73). De los tres pacientes con alteraciones cardíacas, 2 tuvieron BNP muy elevados que podrían predecir el riesgo de toxicidad, descrito por otros autores (74). Entre los pacientes que elevaron el BNP al diagnóstico en los grupos de leucemia linfóide, la mayoría habían recibido hiperhidratación que genera una mayor tensión sobre la pared miocárdica seguido de elevación del péptido (75). Además, la variabilidad individual del BNP en niños podría solaparse con rangos de valores anormales que serían predictores de toxicidad cardíaca. Por todo lo anterior, la interpretación del BNP debe ser cuidadosa (76).

La elevación de las troponinas séricas, son un reflejo de la pérdida de la integridad de la membrana del miocardiocito. Cualquier agente que directamente la lesione, las elevaría en sangre (76). Es así como algunos consensos de cardiotoxicidad, recomiendan su uso para la detección de toxicidad temprana, en especial con la troponina I (26). Steven y colaboradores, encontraron como la troponina T se elevaba en un 12% antes de la quimioterapia y hasta en un 41% después de recibirla, comparado con los pacientes con dexrazoxano antes de la quimioterapia que tuvieron solo un incremento del 5% (77). Sin embargo, como predictores de toxicidad cardíaca, la falta de reproducibilidad, variabilidad Inter laboratorio y entre pacientes, generan muchos desafíos en la interpretación de sus resultados en individuos asintomáticos, limitado su uso en la práctica clínica (9). En esta cohorte analizada, a pesar de las tomas repetidas de las troponinas T y de la troponina I en los diferentes momentos de evaluación, de 206 pares de muestras procesadas, no se obtuvo ningún resultado alterado, independiente del estado cardiovascular de los pacientes. Es importante señalar que esta técnica de laboratorio recientemente implementada en la institución donde se llevó a cabo el estudio contó con los controles positivos exigidos, que confirmaron su validez. Se esperará completar las evaluaciones y terminar de

recolectar las muestras para evaluar su utilidad como prueba diagnóstica.

De la cohorte analizada, la asociación entre las alteraciones electrocardiográficas y disfunción cardíaca o arritmias fue baja. Después de descartar alteraciones electrolíticas, la presencia de cambios en el trazado persiste en los pacientes, pero sin representar repercusión hemodinámica. A pesar de que varios estudios han descrito alteraciones electrocardiográficas con el uso de antraciclinas, principalmente con prolongación del intervalo QT (78), parece que estas alteraciones pueden ser más frecuentes por otros antineoplásicos (58).

La ecocardiografía es en la actualidad, la principal herramienta diagnóstica y pronóstica en los pacientes con toxicidad cardíaca asociado al uso de antineoplásicos; sin embargo, aún falta mayor conocimiento acerca de la utilidad de los parámetros ecocardiográficos y de los momentos adecuados de evaluación (11). La ecocardiografía tridimensional (3D), es el método de elección para medir la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Lastimosamente pocos centros en el país cuentan con esta. Por otro lado, si se usa la ecocardiografía 2D, es el método de Simpson biplano el recomendado. Al parecer, ofrece un valor más real del estado cardiovascular del paciente (26). En nuestra investigación comparamos la medición la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por el método de Teichholz contra el método de Simpson Biplano, en todas las ecocardiografías realizadas independiente el estado cardiovascular y encontramos una diferencia entre las dos medidas de la fracción de eyección del VI de un 5% a favor del método de Teichholz. Esta diferencia, podría subvalorar caídas de la fracción de eyección significativas en pacientes que reciben antineoplásicos. Este resultado estaría a favor del uso del método de Simpson Biplano en la estimación de la fracción de eyección de VI, como se ha descrito en varios artículos (26). En el caso de pacientes con disfunción cardíaca por antineoplásicos, los valores de la FE del VI, suelen ser muy bajos (28). Sin embargo, se ha encontrado que valores en el límite inferior de normalidad podrían ser predictores de disfunción cardíaca (11). Es así como se requiere métodos más precisos para la determinación de la FE del VI, como lo podría ser el método de Simpson biplano. En los pacientes del estudio, la fracción de eyección del VI en la ecocardiografía basal y en sus controles, no tuvieron una asociación con disfunción cardíaca, sin embargo, se requiere continuar con las evaluaciones y para poder describir con mayor certeza la utilidad de la fracción de eyección al diagnóstico como predictor de disfunción cardíaca. Con respecto a la función diastólica, tan solo 2 pacientes presentaron disminución de esta del VI, uno de ellos con disfunción cardíaca. En la literatura, hay estudios que sugieren la función diastólica podría alterarse antes que la sistólica (79). Sin embargo, se requieren resultados completos para poder concluir su utilidad como prueba diagnóstica. De 6 pacientes que tuvieron caída del (TAPSE) por debajo de 14mms, solo uno presentó disfunción cardíaca. En pediatría el valor normal está basado en estudios de adultos, incluso en un estudio realizado en España solo niños, mostró una alta variabilidad entre los grupos etarios y diferencias según su índice de masa corporal (29). La asociación de la caída del TAPSE con la disminución de la fracción de eyección ha tenido resultados contradictorios (80). Sin embargo, se sigue recomendando su realización para poder validar más resultados y poder aplicarlo en la práctica clínica (26).

En los pacientes con cáncer infantil, con frecuencia hay una latencia entre la exposición cardiotoxica y las manifestaciones clínicas (81). Por lo anterior, el uso de parámetros ecocardiográficos predictores de insuficiencia cardíaca subclínica, podría identificar a los pacientes susceptibles de presentar cardiotoxicidad. La disfunción cardíaca subclínica puede desarrollarse durante o después del tratamiento con antraciclinas y se estima que ocurre entre un 20 a 75% de los sobrevivientes de cáncer (82). La ecocardiografía en búsqueda de la caída de la deformación longitudinal global del VI (delta del GLS) ha sido utilizada para detectar la disfunción cardíaca subclínica. Una caída del delta del GLS mayor a un 15% en una ecocardiografía de control, es un marcador de disfunción temprana del VI (27). En nuestro estudio este parámetro ecocardiográfico fue el que tuvo más asociación con la presencia de complicaciones cardiovasculares. De los 12 pacientes que presentaron disfunción cardíaca, 9 tuvieron antes un delta del GLS con una caída superior al 15%. Su medición requiere una ventana ecocardiográfica adecuada, que incluso no se pudo obtener en 2 pacientes con disfunción cardíaca con LMA. Parece ser que este podría ser un parámetro ecocardiográfico útil, como se ha descrito en varias publicaciones (83-84).

En este análisis preliminar de los resultados, encontramos algunos que ameritan ser confirmados en la cohorte completamente evaluada. Esperamos que esta investigación sea el inicio de otras investigaciones, como por ejemplo la caracterización de los pacientes con cardiotoxicidad crónica o la susceptibilidad genética de los sobrevivientes que presentaron toxicidad.

Conclusión: encontramos una frecuencia de cardiotoxicidad aguda del 25% en la cohorte evaluada, superior a varios estudios, pero también descritas en algunas series de pacientes. Mayores dosis no solo de antraciclinas, si no también de ciclofosfamida, podrían aumentar el riesgo de complicaciones cardiovasculares, principalmente disfunción cardíaca. No encontramos relación entre alteraciones de biomarcadores séricos o electrocardiográficas y toxicidad cardíaca. Con respecto a los parámetros ecocardiográficos, el delta del GLS podría predecir disfunción cardíaca.

Dificultades para el desarrollo del proyecto.

Esta investigación fue seleccionada por la convocatoria interna de la Universidad Nacional de Colombia, para proyectos de investigación, código 37523, con fecha de inicio del proyecto el 08 de junio de 2017. La principal dificultad, que retrasó el inicio del proyecto tuvo que ver con los aspectos de financiación. Durante la ejecución del proyecto tuvimos 5 meses de retraso desde su aprobación por la Universidad Nacional de Colombia hasta el ingreso del primer paciente al estudio, ya que por cambios de equipos en el laboratorio, no se tenía en el Hospital de la Misericordia, los equipos para el procesamiento de los biomarcadores séricos troponina I y BNP, además la realización del primer contrato para los pagos de las biomarcadores séricos, entre la Universidad Nacional de Colombia y la Fundación HOMI Hospital de la Misericordia, también tomó tiempo, retrasando el inicio del proyecto.

Referencias bibliográficas

1. Harake D, Franco VI, Henkel JM, Miller TL, Lipshultz SE. *Cardiotoxicity in childhood cancer survivors: strategies for prevention and management*. Future Cardiol. 2012; 8(4):647-70.
2. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, et al. *Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013; 14(8):721-40.
3. Eric J. Chow, Yan Chen, Leontien C. Kremer, Norman E. Breslow, Melissa M. Hudson, Gregory T. Armstrong, et al. *Individual Prediction of Heart Failure Among Childhood Cancer Survivors*. J Clin Oncol. 2014; 33(5):394-402.
4. Ewer MS, Ewer SM. *Cardiotoxicity of anticancer treatments*. Nat Rev Cardiol. 2015; 12(19):547-58.
5. Gudmundsdottir T, Winther JF, de Fine Licht S, Bonnesen TG, Asdahl PH, Tryggvadottir L, et al. *Cardiovascular disease in adult life after childhood cancer in Scandinavia: a population-based cohort study of 32,308 one-year survivors*. Int J Cancer. 2015; 137(5):1176-86.
6. Trujillo A, Linares A, Sarmiento I. *Intensive chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Interim analysis in a referral center in Colombia*. Rev. Fac. Med. 2016; 64(3):417-25.
7. 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 after childhood cancer*. J Clin Oncol. 2010; 28(8):1308-15.
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey De Jr, Colvin MM. *2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/ AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America*. J Card Fail. 2017; 136(6):137-61.
9. Saro H. Armenian, Gregory T. Armstrong, Gregory Aune, Eric J. Chow, Matthew J. Ehrhardt, Bonnie Ky, et al. *Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Insights Into Epidemiology, Pathophysiology, and Prevention*. J Clin Oncol. 2018; 36(21):2135-44.
10. Saro H Armenian, Melissa M Hudson, Renee L Mulder, Ming Hui Chen, Louis S Constine, Mary Dwyer, et al. *Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group*. Lancet Oncol. 2015; 16(3):123-36.
11. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. *2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines*. European Heart Journal. 2016; 37(36):2786-801.
12. Jerry Dong, Hong Chen. *Cardiotoxicity of Anticancer Therapeutics*. Front Cardiovasc Med. 2018; 5(9):1-8.

13. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. *Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure.* Ann Intern Med. 1979; 91(5):710-17.
14. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, Lipsitz SR, Rifai N, Silverman LB, et al. *Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes.* J Clin Oncol. 2012; 30(10):1042-49.
15. Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, Goorin AM, Epstein ML, Lipshultz SE. *Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience.* J Clin Oncol. 1997; 15(4):1544-52.
16. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. *Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy.* JAMA. 1991; 266(12):1672-77.
17. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, de Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, et al. *Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.* Eur J Heart Fail. 2011; 13(1):1-10.
18. Y. Shi, Moon M, Dawood. S, McManus. B, Liu P. *Mechanisms and management of doxorubicin cardiotoxicity.* Herz. 2011; 36(4):296-305.
19. Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. *Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer.* Heart. 2008; 94(4):525-33.
20. Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. *Protecting against anthracycline- induced myocardial damage: a review of the most promising strategies.* Br J Haematol. 2005; 131(5):561-78.
21. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. *Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin- converting enzyme inhibition.* Circulation. 2006; 114(23):2474-81.
22. Almenar Bonet L, Martínez Dolz L. *Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca.* Rev Esp Cardiol Supl. 2006; 6:15F-26F.
23. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, et al. *Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial.* JAMA. 2013; 310(1):66-74.
24. Santaló Bel M, Guindo Soldevila J, Ordóñez Llanos J. *Marcadores biológicos de necrosis miocárdica.* Rev Esp Cardiol. 2003; 56(7):703-20.
25. Cardinale D, Sandri MT. *Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity.* Prog Cardiovasc Dis. 2010; 53(2):121-29.
26. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. *Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.* J Am Soc Echocardiogr. 2014; 27(9):911-39.
27. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. *Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity.* J Am Soc Echocardiogr. 2013; 26(5):493-98.
28. Prado A. *Miocardopatía producida por antineoplásicos. Un nuevo desafío para los cardiólogos.* Rev Fed Arg Cardiol. 2016; 45(4):164-7.

29. Nunez Gil IJ, Rubio MD, Carton AJ, Lopez Romero P, Deiro L, Garcia-Guereta L, et al. *Determinación de valores normalizados del desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE) en 405 niños y adolescentes españoles.* Rev Esp Cardiol. 2011;64(8):67-80.
30. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. *Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy.* JAMA 2003; 290(21):2831–37.
31. Jones RL, Swanton C, Ewer MS. *Anthracycline cardiotoxicity.* Expert Opin Drug Saf 2006;5(6):791-809.
32. Sorensen K, Levitt GA, Bull C, Dorup I, Sullivan ID. *Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: a prospective longitudinal study.* Cancer. 2003; 97(8):1991–8.
33. Chen B, Peng X, Pentassuglia L, Lim CC, Sawyer DB. *Molecular and cellular mechanisms of anthracycline cardiotoxicity.* Cardiovasc Toxicol 2007;7(2):114-21
34. Salvatici M, Sandri MT. *Identifying cancer patients at risk for cardiotoxicity.* Future Oncol. 2015; 11(14):2077-91.
35. Sieswerda E, Kremer LC, Caron HN, Van Dalen EC. *The use of liposomal anthracycline analogues for childhood malignancies: A systematic review.* Eur J Cancer. 2011; 47(13):2000-8.
36. Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. *Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines.* Cochrane Database Syst Rev. 2011; 15(6): CD003917.
37. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, et al. *American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants.* J Clin Oncol. 2009; 27(1):127-45.
38. Dow E, Schulman H, Agura E. *Cyclophosphamide cardiac injury mimicking acute myocardial infarction.* Bone Marrow Transplant 1993; 12(2):169-72.
39. Nishikawa T, Miyahara E, Kurauchi K, Watanabe E, Ikawa K, Asaba K, et al. *Mechanisms of Fatal Cardiotoxicity following High-Dose Cyclophosphamide Therapy and a Method for Its Prevention.* PLoS One. 2015; 10(6):e0131394.
40. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. *Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines.* Ann Oncol. 2012; 23(7):155-66.
41. Yeh ET, Bickford CL. *Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis and management.* J Am Coll Cardiol. 2009; 53(24):2231-47.
42. Schimmel KJ, Richel DJ, Van Den Brink RB, Guchelaar HJ. *Cardiotoxicity of cytotoxic drugs.* Cancer Treat Rev. 2004; 30(2):181-91.
43. Parker KK, Taylor LK, Atkinson JB, Hansen DE, Wikswo JP. *The effects of tubulin-binding agents on stretch-induced ventricular arrhythmias.* Eur J Pharmacol. 2001; 417(1-2):131-40.
44. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. *Cardiotoxicity of cancer therapy.* J Clin Oncol. 2005; 23(30):7685-96.

45. Li W, Croce K, Steensma DP, McDermott DF, Ben-Yehuda O, Moslehi J. *Vascular and metabolic implications of novel targeted cancer therapies: Focus on kinase inhibitors*. J Am Coll Cardiol. 2015; 66(10):1160-78.
46. Atallah E, Durand J-B, Kantarjian H, Cortes J. *Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy*. Blood 2007;110(4):1233-7.
47. Yeh ET. *Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy*. Annu Rev Med. 2006; 57:485-98.
48. Barbey JT, Pezzullo JC, Soignet SL. *Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies*. J Clin Oncol. 2003; 21(19):3609-15.
49. Green DM, Grigoriev YA, Nan B, Takashima JR, Norkool PA, D'Angio GJ, et al. *Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group*. J Clin Oncol. 2001; 19(7):1926-34.
50. Loeffen EAH, van Dalen EC, Mulder RL, van de Wetering MD, Kremer LCM, Tissing WJE, et al. *The duration of anthracycline infusion should be at least one hour in children with cancer: A clinical practice guideline*. Pediatr Blood Cancer. 2018; 65(2);e26867.
51. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. *Cardiac complications of thoracic irradiation*. J Am Coll Cardiol 2013; 61(23):2319-28.
52. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van 't Veer MB, Baaijens MH, de Boer JP, et al. *Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma*. Blood 2007; 109(5):1878-86.
53. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. *Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer*. N Engl J Med. 2006; 355(15):1572-82.
54. Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Ottenkamp J, Voûte PA. *Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study*. J Clin Oncol. 2001; 19(1):191-6.
55. Sadurska E. *Current Views on Anthracycline Cardiotoxicity in Childhood Cancer Survivors*. Pediatr Cardiol. 2015; 36(6):1112-9.
56. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CP, Krol AD, Hauptmann M, et al. *Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma*. J Clin Oncol. 2016; 34(3):235-43.
57. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. *Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review*. Drug Saf. 2015; 38(2):129-52.
58. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. *2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)*. Eur Heart J. 2015; 36(41):2793-867.
59. Milan A, Puglisi E, Ferrari L, Bruno G, Losano I, Veglio F. *Arterial hypertension and cancer*. Int J Cancer. 2014; 134(10):2269-77.
60. Ewer MS, Ewer SM. *Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know*. Nat Rev Cardiol 2010;7(10):564-75.

61. Di Nisio M, Ferrante N, Feragalli B, De Tursi M, Iacobelli S, Cuccurullo F, et al. *Arterial thrombosis in ambulatory cancer patients treated with chemotherapy*. *Thromb Res* 2011; 127(4):382-3.
62. Lecumberri R, Marques M, Panizo E, Alfonso A, Garcia-Mouriz A, Gil-Bazo I, et al. *High incidence of venous thromboembolism despite electronic alerts for thromboprophylaxis in hospitalised cancer patients*. *Thromb Haemost*. 2013; 110(1):184-90.
63. Ranchoux B, Gunther S, Quarck R, Chaumais MC, Dorfmuller P, Antigny F, et al. *Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents*. *Am J Pathol*. 2015; 185(2):356-71.
64. Barst RJ, Ertel SI, Beghetti M, Ivy DD. *Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults*. *Eur Respir J*. 2011 Mar;37(3):665-77.
65. Limsuwan A, Pakakasama S, Rochanawutanon M, Hong-eng S. *Pulmonary arterial hypertension after childhood cancer therapy and bone marrow transplantation*. *Cardiology*. 2006; 105(3):188-94.
66. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. *Radiation dose-volume effects in the heart*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76(3S):77-85.
67. Ewer MS. *Anthracycline cardiotoxicity: clinical aspects, recognition, monitoring, treatment, and prevention*. In: Ewer MS, Yeh ET, editors. *Cancer and the heart*. 2nd ed. Shelton (CT): People's Medical Publishing House - USA, Ltd; 2013:11-41.
68. Loar RW, Noel CV, Tunuguntla H, Colquitt JL, Pignatelli RH. *State of the art review: Chemotherapy-induced cardiotoxicity in children*. *Congenit Heart Dis*. 2018; 13(1):5-15.
69. Molgaard-Hansen L, Möttönen M, Glosli H, Jónmundsson GK, Abrahamsson J, Hasle H; et al. *Early and treatment-related deaths in childhood acute myeloid leukaemia in the Nordic countries: 1984-2003*. *Br J Haematol*. 2010; 15(15):447-59.
70. Chellapandian D, Pole JD, Nathan PC, Sung L. *Congestive heart failure among children with acute leukemia: a population-based matched cohort study*. *Leuk Lymphoma*. 2018; 3:1-10.
71. Franzon J, Berry NM, Ullah S, Versace VL, McCarthy AL, Atherton J, et al. *Heart failure following blood cancer therapy in pediatric and adult populations*. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018; 14(3):224-30
72. Germanakis I, Anagnostatou N, Kalmanti M. *Troponins and natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline cardiotoxicity*. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51(3):327-33.
73. Ekstein S, Nir A, Rein AJ, Perles Z, Bar-Oz B, Salpeter L, et al. *N-terminal-proB-type natriuretic peptide as a marker for acute anthracycline cardiotoxicity in children*. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007; 29(7):440-4.
74. Lenihan DJ, Massey MR, Baysinger KB, Adorno C.L, Warneke C.L, Steinert D, et al. *Superior detection of cardiotoxicity during chemotherapy using biomarkers*. *J Card Fail*. 2007; 13(6):S151.
75. Braunwald E. *Biomarkers in heart failure*. *N Engl J Med*. 2008; 358(20):2148-59.

76. Aggarwal S, Pettersen MD, Bhambhani K, Gurczynski J, Thomas R, L'Ecuyer T. *B-type natriuretic peptide as a marker for cardiac dysfunction in anthracycline-treated children*. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49(6):812–6.
77. Steven E. Lipshultz, Tracie L. Miller, Rebecca E. Scully, Stuart R. Lipsitz, Nader Rifai, Lewis B. Silverman, et al. *Changes in Cardiac Biomarkers During Doxorubicin Treatment of Pediatric Patients With High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Associations With Long-Term Echocardiographic Outcomes*. *J Clin Oncol*. 2012; 30(10):1042-49.
78. Kocabaş A, Kardelen F, Ertuğ H, Aldemir-Kocabaş B, Tosun Ö, Yeşilipek A, et al. *Assessment of Early-Onset Chronic Progressive Anthracycline Cardiotoxicity in Children: Different Response Patterns of Right and Left Ventricles*. *Pediatr Cardiol*. 2014; 35(1): 82-8
79. Schmitt K, Tulzer G, Merl M, Aichhorn G, Grillenberger A, Wiesinger G. *Early detection of doxorubicin and daunorubicin cardiotoxicity by echocardiography: diastolic versus systolic parameters*. *Eur J Pediatric*. 1995; 154(3):201-4.
80. Ereminiene E, Vaskelyte JJ, Stoskute N, Kavoliuniene A, Bieseveciene M, Ordienne R, et al. *Determinants of reduced tricuspid annular plane systolic excursion in patients with severe systolic left ventricular dysfunction*. *Acta Cardiol*. 2012; 67(6):657-63.
81. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, et al. *Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association*. *Circulation*. 2013; 128(17):1927-95.
82. Yeung ST, Yoong C, Spink J, Galbraith A, Smith PJ. *Functional myocardial impairment in children treated with anthracyclines for cancer*. *Lancet*. 1991; 337(8745):816–8.
83. Bijmens B, Cikes M, Butakoff C, Sitges M, Crispi F. *Myocardial motion and deformation: what does it tell us and how does it relate to function?*. *Fetal Diagn Ther*. 2012; 32(1-2):5–16.
84. Tuzovic M, Wu PT, Kianmahd S, Nguyen KL. *Natural history of myocardial deformation in children, adolescents, and young adults exposed to anthracyclines: Systematic review and meta-analysis*. *Echocardiography*. 2018; 35(7):922-34.

Anexo 1.

Tabla de dosis de antraciclinas (doxorubicina y daunorrubicina) y ciclofosfamida, según los diferentes esquemas de tratamiento para tipo de leucemia y clasificación de riesgo

LLA Riesgo Estándar	LLA Riesgo Intermedio	LLA Riesgo Alto	LMA
Inducción: Daunorrubicina: 60mgs/m ² equivale a 50mgs/m ² /de doxorubicina.	Inducción: Daunorrubicina 120mgs/m ² equivale a 100 mgs/m ² de doxorubicina	Inducción: Daunorrubicina: 120mgs/m ² equivale a 100mgs/m ² de doxorubicina.	Primer esquena 7x3: Daunorrubicina 180mgs/m ² equivale a 149mgs/m ² de doxorubicina.
Intensificación: Ciclofosfamida 2000mgs/m ²	Intensificación: Ciclofosfamida 2000mgs/m ²	Intensificación: Ciclofosfamida 2000mgs/m ²	
		Consolidación: Daunorrubicina: 60mgs/m ² equivale 50mgs/m ² doxorubicina. Ciclofosfamida 2000mgs/m ²	Segundo esquena 7x3: Daunorrubicina 180mgs/m ² equivale a 149mgs/m ² de doxorubicina.
Reinducción: Doxorubicina 120 mgs/m ² . Ciclofosfamida 1000 mgs/m ²	Reinducción: Doxorubicina 120 mgs/m ² . Ciclofosfamida 1000 mgs/m ²	Reinducción: Doxorubicina 120 mgs/m ² . Ciclofosfamida 1000 mgs/m ²	
Dosis total: 170mgs/m ² de doxorubicina y 3000mgs/m ² : ciclofosfamida. (100mgs/Kg)	Dosis total: 220 mgs/m ² de doxorubicina y 3000mgs/m ² : ciclofosfamida. (100mgs/Kg)	Dosis total: 270 mgs/m ² de doxorubicina 5000 mgs/m ² de ciclofosfamida (166mgs/Kg)	Dosis total: 298 mgs/m ² de doxorubicina Ciclofosfamida: No reciben

- Tomado de: ALLIC-2009 para leucemias linfoides agudas y protocolo institucional para leucemia mieloide aguda (LMA) 7X3.

