



## ARTÍCULO REVISIÓN

### Aspectos novedosos sobre las complicaciones neurológicas y cardiovasculares tardías en adultos con antecedente de leucemia linfoblástica aguda infantil

Novel Aspects of Late Neurological and Cardiovascular Complications in Adults with a History of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

Laritz Martínez-Contreras <sup>1</sup>✉ , Adalberto Fortún-Prieto <sup>2</sup> , Mirta Caridad Campo-Díaz <sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital General Docente Abel Santamaría, Pinar del Río, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital Clínico Quirúrgico Docente León Cuervo Rubio, Pinar del Río, Cuba.

<sup>3</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital Pediátrico Provincial Docente Pepe Portilla, Pinar del Río, Cuba.

Recibido: 21 de abril de 2022

Aceptado: 29 de marzo de 2023

Publicado: 22 de junio de 2023

**Citar como:** Martínez-Contreras L, Fortún-Prieto A, Campo-Díaz MC. Aspectos novedosos sobre las complicaciones neurológicas y cardiovasculares tardías en adultos con antecedente de leucemia linfoblástica aguda infantil. Rev Ciencias Médicas [Internet]. Año [citado: fecha de acceso]; 27(2023): e5612. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5612>

## RESUMEN

**Introducción:** en los últimos años los avances terapéuticos han logrado un aumento en la supervivencia del cáncer infantil, lo que conlleva al desarrollo de complicaciones a largo plazo dependientes del mismo o de la propia enfermedad, siendo la leucemia linfoblástica aguda la más común durante la infancia.

**Objetivo:** actualizar los conocimientos sobre las complicaciones tardías que pueden producirse durante la edad adulta en individuos que padecieron leucemia linfoblástica aguda infantil. Métodos: se seleccionaron los estudios relevantes en bases de datos digitales como Medline, Biblioteca Virtual de Salud, SciELO, Research Gate, Google Scholar y libros digitales relacionadas con el tema. De los 117 artículos escogidos y se utilizaron 30, que constituyen las referencias bibliográficas del trabajo.

**Desarrollo:** la leucemia constituye una tercera parte de todos los casos de cáncer infantil. La poliquimioterapia y la radioterapia en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda pueden originar complicaciones que se presentan años después de finalizado el tratamiento y requieren de precisión diagnóstica, así como del manejo terapéutico que garantice su calidad de vida durante su edad adulta. Las complicaciones neurológicas y cardiovasculares pueden ser dependientes de la enfermedad o su tratamiento.

**Conclusiones:** la leucemia linfoblástica aguda infantil muestra en la actualidad una elevada tasa de supervivencia y criterio de curación. Las acciones terapéuticas que se utilizan para esta entidad pueden causar complicaciones a largo plazo en estos pacientes, así como originar secuelas y afectaciones a varios órganos y sistemas, por lo que es indispensable un seguimiento médico durante el transcurso de la vida.

**Palabras claves:** Leucemia Linfoblástica Aguda Infantil, Complicaciones en la Edad Adulta.

## ABSTRACT

**Introduction:** In recent years therapeutic advances have achieved an increase in the survival of childhood cancer, which leads to the development of long-term complications dependent on it or on the disease itself, being acute lymphoblastic leukemia the most common during childhood.

**Objective:** to update knowledge on late complications that may occur during adulthood in individuals who suffered from childhood acute lymphoblastic leukemia. Methods: relevant studies were selected from digital databases such as Medline, Virtual Health Library, SciELO, Research Gate, Google Scholar and digital books related to the subject. Of the 117 articles chosen, 30 were used, which constitute the bibliographic references of the work.

**Development:** Leukemia constitutes one third of all childhood cancer cases. Polychemotherapy and radiotherapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia may cause complications that appear years after the end of treatment and require diagnostic precision as well as therapeutic management to guarantee their quality of life during adulthood. Neurological and cardiovascular complications may be dependent on the disease or its treatment.

**Conclusions:** Childhood acute lymphoblastic leukemia currently shows a high survival rate and cure criteria. The therapeutic actions used for this entity may cause long-term complications in these patients, as well as sequelae and involvement of various organs and systems, so medical follow-up is essential throughout life.

**Keywords:** Leukemia, Biphentypic, Acute; Complications.

## INTRODUCCION

A nivel mundial se diagnostican aproximadamente 12,7 millones de casos nuevos cada año de cáncer. Se prevé que para el 2030 esta cifra se elevará a 21,3 millones y tendrá mayor impacto en las poblaciones de menores recursos.<sup>(1)</sup> En Cuba aparecen como promedio 300 casos nuevos por año.<sup>(2)</sup>

Durante las últimas décadas, los avances logrados en los protocolos de tratamiento de las enfermedades oncológicas en pediatría han logrado un aumento en la supervivencia del cáncer infantil, alcanzando tasas cercanas al 80 % a los cinco años. Este hecho conlleva a la aparición de complicaciones a largo plazo dependientes tanto la enfermedad de base como de los efectos secundarios del tratamiento, que pueden dañar diferentes órganos y aparecer después muchos años de haber remitido la enfermedad.<sup>(3)</sup>

Son diversos los procedimientos terapéuticos que forman parte de los protocolos de tratamiento oncológico, y la mayoría de ellos, si no todos, tienen la capacidad de originar complicaciones crónicas, que muchas veces hacen su aparición en la edad adulta años después de haber finalizado exitosamente la terapéutica de la enfermedad maligna durante la edad infantil. Las dos opciones más utilizadas en estas enfermedades son la quimio y la radioterapia, y en ambas se han descrito las complicaciones que, cuando son tardías, pueden ser identificadas durante la edad adulta una vez superada la enfermedad de base.

Entre las drogas citostáticas, los agentes alquilantes se han asociado con problemas cardíacos y pulmonares, un riesgo aumentado de cáncer secundario (incluidos los tumores del sistema nervioso central). Estos fármacos pueden incrementar el riesgo de insuficiencia cardíaca crónica, síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloide aguda.

La radioterapia, utilizada con el objetivo de destruir las células cancerosas, cuando se utiliza en la región de cabeza y el cuello puede causar dificultades de aprendizaje (trastornos cognitivos), deficiencia de la hormona de crecimiento, hipotiroidismo o hipertiroidismo, pérdida de audición, problemas oftalmológicos como cataratas o glaucoma, anomalías dentales, tumor cerebro o de tiroides y osteoporosis. Es posible que algunos niños que reciben radioterapia craneal no lleguen a la pubertad en la edad adecuada.

Un pequeño porcentaje de ellos experimenta una pubertad prematura, mientras que en otros niños la pubertad se ve considerablemente retrasada. La radioterapia en el tórax puede causar daño pulmonar (cicatrices, inflamación), cardíaco (cicatrices, inflamación, cardiopatías coronarias), así como osteosarcoma, cáncer de mama o de tiroides, hipotiroidismo o hipertiroidismo. En los niños, la radioterapia dirigida a los testículos puede causar problemas de fertilidad, mientras que en las niñas, la irradiación abdominal puede tener el mismo efecto, incluyendo insuficiencia ovárica o menopausia prematura.

El efecto de la radioterapia sobre los ovarios y los testículos depende de la edad del niño o la niña, la dosis utilizada y su ubicación. La radioterapia administrada a todo el cuerpo puede causar potencialmente, insuficiencia de las gónadas y trastornos de la fertilidad en las personas sometidas a un trasplante de células madre hematopoyéticas.<sup>(1)</sup>

Entre un 40 y 60 % de los pacientes que recibieron quimioterapia durante la edad pediátrica, presentan trastornos endocrinos, siendo la secuela más frecuente el hipogonadismo (83 %), seguido del hipotiroidismo (56 %) y del déficit de hormona del crecimiento (50 %). La radioterapia es el principal factor de riesgo para el desarrollo de disfunción hormonal, su impacto dependerá del lugar donde se haya recibido, la dosis total, la edad del paciente, el número de sesiones y la programación del tiempo de recuperación tisular entre dosis.

La disfunción gonadal por quimioterapia en mujeres, se puede manifestar como pubertad retrasada, infertilidad o menopausia prematura y puede ser dependiente de lesión del eje hipotálamo-hipofisis o del órgano reproductor. El hipogonadismo hipogonadotrópico por lesión del hipotálamo es frecuente en pacientes que han sido sometidos a irradiación craneal, evidenciándose una disminución de las hormonas gonadotropas (LH y FSH).<sup>(2)</sup>

Las lesiones del músculo cardíaco generalmente están relacionadas con la dosis acumulativa de antraciclinas, entre las que se incluyen la doxorubicina y la daunorubicina. Los niños parecen tener menos tolerancia a las dosis de múltiples fármacos quimioterapéuticos que los adultos. Cuando estos fármacos se combinan con la radioterapia de tórax, existe un riesgo de insuficiencia cardíaca con dosis menores de estos fármacos.

Por su parte, las drogas que bloquean la mitosis para evitar la división celular, como la vincristina, han sido asociadas con la presencia de neuropatía periférica.

El tipo más común de enfermedad maligna en la infancia es la leucemia, seguida de los tumores del sistema nervioso central, linfomas, sarcomas del tejido blando, neuroblastomas y tumores del riñón.<sup>(4,5)</sup>

Las leucemias son un grupo de enfermedades caracterizadas por infiltración de células neoplásicas del sistema hematopoyético en la médula ósea, la sangre periférica y otros tejidos, todo ello motivado por un grupo de alteraciones, especialmente genéticas, que provocan afectación o pérdida de los mecanismos que regulan estos procesos.<sup>(6)</sup>

Las leucemias se clasifican en linfoides o mieloides según su morfología y agudas o crónicas de acuerdo a su comportamiento clínico. En los niños es más frecuente la leucemia linfoblástica aguda (LLA), que representa un 80 % del total de estas, con una supervivencia en la actualidad mayor del 90 % en algunos subtipos.<sup>(7)</sup> La mayor incidencia de la enfermedad se encuentra entre los dos y cinco años de edad; su origen se considera multifactorial y entre los factores para su desarrollo se encuentran los genéticos y los ambientales. Las manifestaciones clínicas más frecuentes en su presentación son la astenia, anemia, fiebre, sangramiento, infecciones, dolores óseos y/o articulares, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías, entre otras.

Debido al incremento del índice de supervivencia que se ha alcanzado con los nuevos protocolos terapéuticos para esta enfermedad, es posible que muchos supervivientes de cáncer pediátrico lleguen a la edad adulta con historia de tratamiento oncológico durante la infancia, en particular para la LLA, lo que requiere de mayor atención en los momentos actuales, ya que la toxicidad terapéutica a largo plazo en esta entidad clínica, tanto por la radioterapia o la quimioterapia, puede provocar afectación en distintos órganos y sistemas, que muchas veces no es identificada por los médicos no relacionados directamente con la atención de estas enfermedades y de hecho, se han convertido en sus médicos de asistencia, tanto en la atención comunitaria como hospitalaria.<sup>(5)</sup>

Con el objetivo de actualizar los conocimientos sobre las complicaciones tardías que pueden producirse en la edad adulta entre los individuos que padecieron LLA durante la edad pediátrica, se realizó una revisión documental en la que se localizaron y seleccionaron estudios relevantes en las bases electrónicas Medline, Biblioteca Virtual de Salud, SciELO, Research Gate, Google Scholar y en libros digitales. Para la búsqueda se emplearon los vocablos: leucemia-linfoma linfoblástico de células precursoras, leucemia linfoblástica. Se encontraron 117 trabajos publicados en los últimos cinco años sobre temáticas afines. De ellos se escogieron 26 que conformaron la muestra, al abordar el tema complicaciones a largo plazo del tratamiento de la LLA.

## DESARROLLO

La leucemia es una proliferación clonal, incontrolada y maligna de células precursoras de la hematopoyesis con distintos grados de diferenciación, que se acumulan en la médula ósea con supresión de la hematopoyesis normal, invaden la sangre periférica y otros órganos y tejidos.

La LLA es una proliferación clonal que se desarrolla a partir de una o varias células hematopoyéticas de estirpe linfoide con bloqueo en un estadio más o menos precoz de su diferenciación, dependiente de la aparición de diferentes eventos oncogénicos. Se han propuesto diversos factores genéticos para explicar su aparición, entre ellos la trisomía 21, anomalía constitucional del gen supresor de tumor *p53* (síndrome de Li-Fraumeni) o neurofibromatosis de tipo 1, entre otros.<sup>(8)</sup>

Entre los factores de riesgo medioambientales, se conoce su frecuencia en los supervivientes de la explosión atómica de Japón, en 1945, con un pico de incidencia ocho años después de la explosión y su relativamente elevada incidencia en niños tratados por un primer cáncer con radioterapia, sin embargo, no existe hasta el momento ningún argumento para asociar la exposición a los campos magnéticos con un mayor riesgo de la enfermedad.

Los protocolos de tratamiento actuales incluyen el empleo de quimioterapia, radioterapia, trasplante de médula ósea, tratamiento de sostén y adecuadas condiciones higiénico- sanitarias y de aislamiento adecuadas para evitar complicaciones.

La quimioterapia implica de forma constante la utilización intensiva de múltiples drogas durante las tres fases de tratamiento (inducción, consolidación y mantenimiento). El propósito de la misma es destruir las células malignas y detener su multiplicación, logrando la resolución total y una sobrevida libre de enfermedad clínicamente evidente.<sup>(9)</sup>

Con la mejoría en la caracterización biológica de los diferentes tipos de leucemia, la optimización de técnicas diagnósticas, los ajustes en los sistemas de clasificación, la aplicación de tratamientos adaptados a riesgos, el incremento de la vigilancia, la detección precoz de los efectos colaterales y los nuevos tratamientos de apoyo para reducir las muertes tóxicas, el pronóstico de los niños con cáncer ha mejorado logrando actualmente supervivencias en menores de 15 años de edad que han pasado de menos del 10 % al principio de los años 60 a un 80 % a finales de los 90, obteniendo actualmente más de un 75 % de curación en los pacientes con LLA.<sup>(10,11,12)</sup>

Estos índices de supervivencia hacen necesario el abordaje de nuevos problemas clínicos y psicológicos en el seguimiento de estos enfermos. La poliquimioterapia y la radioterapia pueden originar secuelas orgánicas relacionadas con el crecimiento y desarrollo, tiroideas, función sexual y reproductiva, afectación ósea, la capacidad intelectual, la función cardiopulmonar y la gonadal, además de la aparición de neoplasias secundarias atribuibles a ellas y otras afectaciones en distintos aparatos y sistemas.<sup>(13)</sup>

## Neurotoxicidad

El tratamiento con radio y quimioterapia de la LLA en edades pediátricas provoca alteraciones a nivel del sistema nervioso central que guardan una relación directa con el daño estructural, la intensidad y duración del tratamiento. En la mayor parte de los estudios,<sup>(14,15,16)</sup> se han reportado anomalías en la sustancia blanca de estos pacientes, aunque también existe evidencia de alteraciones a nivel de la sustancia gris. La irradiación del tejido nervioso induce, junto a los cambios vasculares y la eliminación de células progenitoras periventriculares, apoptosis temprana de los oligodendrocitos y daños en la mielinización.

Igualmente se ha señalado que la quimioterapia altera las rutas metabólicas del folato, lo que resulta en una desmielinización subclínica, se relaciona con la producción de aminoácidos excitatorios y origina modificaciones en la síntesis de dopamina y serotonina. Los pacientes con LLA que han recibido quimioterapia presentan una menor conectividad bilateral entre los lóbulos parietal y temporal, así como entre el lóbulo parietal izquierdo y el hipocampo derecho. Estas alteraciones neurológicas son responsables de los déficits cognitivos observados en estos pacientes, que persisten muchos años, aún después de finalizado el tratamiento.

Los estudios que han analizado los déficits cognitivos en los niños con LLA demuestran que éstos presentan un patrón heterogéneo de deterioro cognitivo, pero los déficits que más se repiten son enlentecimiento en la velocidad de procesamiento, empeoramiento de las habilidades verbales, déficits en la memoria de trabajo, en la atención sostenida, así como alteraciones del funcionamiento ejecutivo, en particular, de la flexibilidad cognitiva, la fluidez verbal y de la capacidad de inhibición, incluso ligeros descensos del coeficiente intelectual. Las variables que mayor importancia parecen tener son la edad al diagnóstico de la enfermedad, el sexo, haber recibido radiación craneal, así como el tiempo y la intensidad de los tratamientos.

La neurotoxicidad radioterapéutica tardía puede mostrar un comportamiento clínico variable que va desde asintomática hasta presentar síntomas neurológicos focales como convulsiones y parálisis de nervios craneales. Los hallazgos en los estudios de resonancia magnética nuclear muestran que la necrosis es el proceso anatomopatológico implicado. Otros efectos tardíos que se pueden presentar son:

- Malformaciones vasculares: las alteraciones cavernosas cerebrales son las más frecuentes, con una incidencia del 57 % en supervivientes de leucemia infantil tratados con radioterapia craneal. Pueden ser asintomáticas o manifestarse con convulsiones o hemorragia. El tratamiento quirúrgico debe reservarse para aquellos pacientes que presentan convulsiones refractarias, hemorragia recurrente o deterioro neurológico progresivo.
- Calcificaciones: la microangiopatía mineralizante se produce a consecuencia del daño de los pequeños y medianos vasos inducido por la radiación, con hialinización, necrosis fibrinoide, proliferación endotelial y depósito de calcio. La tomografía axial computadorizada es el mejor examen de imagen para su diagnóstico, mostrando el depósito de calcio localizado principalmente en los ganglios basales y la sustancia blanca subcortical.
- Neoplasias secundarias: que muestran una incidencia acumulativa variable que oscila entre 4-15 % según el período de seguimiento.
- Atrofia cerebral.
- Trastornos hormonales por alteración del eje hipotalámico-hipofisario.
- Neurotoxicidad por metotrexato: el metotrexato es un componente esencial de la quimioterapia de la LLA que inhibe la replicación celular al bloquear la enzima dihidrofolato reductasa, evitando así la conversión de ácido fólico en ácido tetrahidrofólico. Se puede administrar tanto por vía intravenosa como por vía intratecal para tratar la enfermedad y prevenir la recurrencia en el sistema nervioso central. Los mecanismos fisiopatológicos exactos de la neurotoxicidad inducida por esta droga no están claros.

Los factores de riesgo del desarrollo de su toxicidad incluyen las altas dosis de quimioterapia, su administración intratecal, irradiación asociada y corta edad. Sus manifestaciones clínicas más relevantes incluyen trastornos cognitivos, (más relacionados con la administración intravenosa). En la imagen obtenida por resonancia magnética nuclear se puede observar un patrón que corresponde a una leucoencefalopatía periventricular difusa y progresiva.<sup>(17,18)</sup> Por otro lado, también pueden estar dañadas las funciones ejecutivas, que son los procesos de asociación de ideas y aquellos que permiten la resolución de conductas complejas, que cuando se afectan

limitan la iniciativa, la motivación, la formulación de metas, planes de acción y el autocontrol de la conducta, todas ellas relacionadas con lesiones frontales.<sup>(19)</sup>

En los enfermos tratados con LLA, la incidencia de una segunda neoplasia maligna es de 62,3/100 000 casos anualmente y entre ellas, las del sistema nervioso central constituyen un grupo pequeño, sin embargo, son los tumores malignos secundarios que ocurren con más frecuencia en sobrevivientes de la leucemia linfoblástica durante la infancia, y se asocian mayormente con la radioterapia craneal.<sup>(20)</sup> El glioma es el tumor más común, seguido de ependimoma, linfoma y meningioma. Se ha sugerido que la pérdida de la vigilancia inmunológica y los componentes genéticos son los principales factores etiológicos para su aparición, siendo sus manifestaciones más características las convulsiones, cefalea y trastornos del sensorio.

## Cardiotoxicidad

Los efectos de la quimioterapia generalmente ocurren durante el tratamiento de forma aguda, no obstante, se describe cardiotoxicidad dependiente del uso de antraciclinas hasta después de 20 años de haberlo recibido.<sup>(21)</sup> Esta entidad clínica definida recientemente, en caso de producir signos de insuficiencia cardíaca, es un marcador de mal pronóstico en sobrevivientes de cáncer que han recibido tratamiento con estas drogas.

En los próximos años, la población de sobrevivientes al cáncer crecerá, por lo que el riesgo de muerte cardíaca y muerte súbita se incrementará entre 5,9 y 3,9 veces respectivamente con respecto a la población que no recibió terapia oncológica.<sup>(22)</sup> Se ha reportado que luego de 15 a 25 años del diagnóstico de cáncer, los niños que sobrevivieron tuvieron 8,2 veces más frecuencia de muerte cardíaca, 15 veces más de desarrollar insuficiencia cardíaca y 10 veces más de enfermedad coronaria isquémica.<sup>(23)</sup>

Las antraciclinas están entre las drogas antineoplásicas que se usan con mayor frecuencia, y su utilización ha permitido que un número cada vez mayor de enfermos con leucemia aguda infantil logren la remisión completa y una mayor sobrevida libre de eventos a largo plazo. No obstante, su utilización puede provocar complicaciones que afectan la calidad de vida o ponen en riesgo esta, siendo la cardiotoxicidad una de las más graves. Existen tres formas clínicas de cardiotoxicidad causada por antraciclinas: la aguda o subaguda, la crónica y la tardía.

La forma aguda o subaguda es poco frecuente y aparece durante el curso del tratamiento o en las horas y días posteriores, generalmente es transitoria y se caracteriza por alteraciones electrocardiográficas con cambios inespecíficos en el segmento ST, alargamiento del intervalo QT, taquicardia y extrasístoles; puede manifestarse además como una pericarditis o miocarditis.

La cardiotoxicidad crónica se manifiesta después del primer año de tratamiento y se caracteriza por alteraciones estructurales en los miocitos y/o fibrosis miocárdica. En el caso de la tardía, como ya se ha señalado, puede incluso aparecer hasta 20 años después del tratamiento, se presenta con arritmias y disfunción ventricular que ocasiona insuficiencia cardíaca.

Entre el 3 y el 25 % de los enfermos tratados con antraciclinas desarrollan cardiotoxicidad crónica y tardía y se reporta que su forma crónica es la más frecuente y se corresponde con signos de miocardiopatía.<sup>(22)</sup> La cardiomiopatía restrictiva es la que aparece en los enfermos pediátricos después de muchos años de terminado el tratamiento. El riesgo de insuficiencia cardíaca es, por tanto, una amenaza que acompaña al niño durante toda la vida después de un tratamiento antineoplásico exitoso.

El mecanismo patogénico de la cardiotoxicidad por antraciclinas es complejo y no totalmente conocido. Se ha descrito lesión del retículo sarcoplásmico y mitocondrial; modificación de las estructuras y función de las miofibrillas; modificación del acoplamiento, excitación y contracción, así como alteración en los influxos de calcio, apoptosis y pérdida de la regeneración del músculo cardíaco. Estos fenómenos se desencadenan por la producción de especies reactivas de oxígeno sumadas a la degradación de miofilamentos, con disminución de las proteínas sarcoméricas de los miocitos.

Estos hechos tienen como consecuencia la disfunción e hipertrofia de miocitos que sobreviven, con limitada capacidad de regeneración del músculo cardíaco y reducción del número de miocitos con aumento de fibrosis, lo que conlleva a un proceso de remodelación ventricular. La administración de antraciclinas genera una lesión dosis dependiente sobre el miocito acompañada de disfunción diastólica precoz y sistólica tardía. Las consecuencias de la cardiotoxicidad pueden expresarse de forma clínica o subclínica.<sup>(24)</sup>

Aproximadamente el 65 % de los sobrevivientes de cáncer infantil tratados con antraciclinas tiene disfunción miocárdica subclínica, siendo la enfermedad cardiovascular la principal causa de morbilidad y mortalidad debida a cardiotoxicidad, después de la recurrencia del cáncer y las neoplasias secundarias y su intensidad se clasifica en base al deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo:

**Grado I:** reducción de la fracción de eyección del 10 al 20 % con respecto a la basal.

**Grado II:** reducción mayor del 20 % o descenso por debajo de lo normal ( $p < 55\%$ ).

**Grado III:** aparición de síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva.

Aunque no es sensible para la detección temprana del compromiso cardíaco subclínico y está influida por los cambios de precarga y poscarga que conducen a cambios transitorios en ella, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es el parámetro utilizado usualmente para tomar decisiones. La determinación del grado y la velocidad de deformación han surgido como técnicas promisorias y podrían tener un papel importante en la detección temprana de disfunción ventricular. En situación basal, la deformación longitudinal global mejora la estratificación del riesgo de disfunción ventricular por cardiotoxicidad con respecto a la fracción de eyección. La determinación combinada del grado de deformación longitudinal global y troponina I mejora el valor predictivo negativo para el desarrollo de disfunción ventricular clínicamente evidenciable.<sup>(23)</sup>

Los efectos tóxicos también pueden expresarse como la aparición de un síndrome coronario agudo, hipertensión, eventos tromboembólicos, pericardiopatías, valvulopatías, arritmias y alteraciones del intervalo QT.

La radioterapia también puede producir efectos secundarios cardiotóxicos, como fibrosis miocárdica, miocardiopatía, enfermedad coronaria temprana, así como disfunción valvular y electrofisiológica. Este tipo de toxicidad depende del daño agudo y la inflamación, que conducen a fibrosis miocárdica a largo plazo. El riesgo de estos efectos adversos aumenta dos a seis veces en los enfermos que reciben irradiación torácica en dosis altas. La cardiotoxicidad por radiación es dependiente de la dosis y se relaciona con el área del corazón expuesta, la técnica radiológica utilizada y la edad del paciente, con mayor incidencia en los individuos más jóvenes. Los pacientes que reciben más de 1 500 a 3 500 cGy muestran un mayor riesgo de enfermedad cardíaca; las dosis más altas se relacionan con isquemia miocárdica hasta 12 años después del tratamiento.<sup>(25)</sup>

Aunque en los adultos que han padecido LLA durante la infancia, pueden estar presentes diversas complicaciones relacionadas tanto con la enfermedad en sí, como con su tratamiento, la mayor incidencia recae en las alteraciones crónicas neurológicas y cardiovasculares, en su mayor parte relacionadas con dos aspectos del protocolo de tratamiento, la quimioterapia y la radioterapia. Los sobrevivientes de cáncer tienen un riesgo mayor de presentar una segunda neoplasia maligna, en comparación con la población general. El riesgo es mayor para los más jóvenes y aumenta con la dosis total de radiación.<sup>(26)</sup>

La frecuencia de estas complicaciones y la necesidad de su identificación y adecuado tratamiento requieren de un elevado índice de sospecha y la adecuada preparación científica de todos los profesionales médicos que atienden la población adulta para, mediante un trabajo diagnóstico oportuno, identificarlas en los individuos aparentemente sanos que sobrevivieron a una enfermedad maligna durante la infancia, en particular la LLA, que con mucho, es la neoplasia más frecuente y con mayor supervivencia en esta etapa de la vida.

### Conflicto de Intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribución de Autoría

**LMC:** Aportó Conceptualización y diseño del trabajo. Redacción del manuscrito. Realizó búsqueda de bibliografías. Revisión y redacción final del artículo.

**AFP:** Conceptualización y diseño del trabajo. Redacción y revisión crítica del manuscrito.

**MCCD:** Revisión crítica del manuscrito.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Figueroa-Saez J, Rodríguez-Prieto L, Mamposo-Valdés J. Disfunción orgánica en pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda en el Instituto de Hematología e Inmunología. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet]. 2021 [citado 21/06/2023]; 37(3): e1418. Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1418>
2. Machín S A, Leblanch C C, García M B, Escalona Y, Alvarez I, Plá M J, et al. Caracterización de las leucemias en niños en Cuba (2006-2015). Revista Cubana de Hematología [Internet]. 2020 [citado 21/06/2023]; 36(1): e1103. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1103>
3. Marco Campos S, Cabañas Rodríguez P, Castro Feijóo L, Regueiro García A, Varela Pájaro C, Barreiro Conde J. Hipogonadismo hiper-hipogonadotropo y otras complicaciones endocrinológicas en superviviente de cáncer infantil. Rev Esp Endocrinol Pediatr [Internet]. 2021 [citado 21/06/2023]; 12(1):35-41. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&idarticulo=617&idlangart=ES>
4. Pérez Zueco P. Leucemia Linfoblástica Aguda. La importancia de la educación Sanitaria [Internet]. Universidad de Zaragoza, EUCS; 2020 [citado 21/06/2023]. Disponible en: <https://zagan.unizar.es/record/94854?n=es#>
5. Guadamud Lorenti ME. Leucemia linfoblástica aguda. Journal of American Health, January [Internet]. 2018 [citado 21/06/2023]; 1(1). Disponible en: <file:///C:/Users/mariaelena/Downloads/journaljah,+1.pdf>

6. Tello Vera S, Colchado Aguilar J, Carpio Vásquez W, Rodríguez Gueorguiev N, Díaz Vélez C. Supervivencia de pacientes con leucemias agudas en dos hospitales de la seguridad social del Perú. *Revista Venezolana de Oncología* [Internet]. 2018 [citado 21/06/2023]; 30(1): 2-9. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375653993006>
7. Casillas Franco M, Romano Sánchez A G, Alonso Sánchez C C. Rehabilitación oral de paciente con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Tamé* [Internet]. 2017 [citado 21/06/2023]; 5.6(17): 634-6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=100659>
8. Monserrat Hernández-Estrada M, Haro Acosta M E, Hurtado Llamas R M, Ortega Vélez G, Barreras Serrano A. Causas de mortalidad por leucemia linfoblástica en niños del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Frecuencia. El Residente* [Internet]. 2017 [citado 21/06/2023]; 12(2):44-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=75392>
9. Halfon Domenech C. Leucemia linfoblástica aguda del niño y el adolescente. *EMC – Pediatría* [Internet]. 2021 [citado 21/06/2023]; 56(1): 1-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1245178921447207>
10. Cancer. S A. Cancer [Internet]. Pruebas para la leucemia linfocítica aguda. 2018. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html>
11. Castro Arechaga S, Ronceros Salas L, Vega Centeno S, Moreno M, Soto A. Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2018 [citado 21/06/2023]; 35(3):416-24. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342018000300007](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342018000300007)
12. Esquijarosa Roque B M, Guillén Cánovas A M, Álvarez Reinoso S, Bazabe Márquez M I, Hernández García J. Enfermedades hematológicas graves en la unidad de cuidados intensivos pediátricos pinareña. *Rev. Ciencias Médicas de Pinar del Río* [Internet]. 2017 [citado 21/06/2023]; 21(4):495-502. Disponible en: <http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/3149>
13. Castelblanco Coy L J. Sobrevida y factores asociados en niños con leucemia linfocítica aguda en un centro de referencia de Bogotá [Internet]. *Escuela De Medicina y Ciencias de la Salud Pediatría Universidad del Rosario Bogotá D.C. – Colombia*; 2020 [citado 21/06/2023]. Disponible en: <https://repository.urosario.edu.co/server/api/core/bitstreams/b5187c33-96fd-4166-a659-5348a99bc77b/content>
14. Romero Martínez A, Sariñana González P, Vitoria Estruch S, de Andrés García S, Soro Conde I, Gurruchaga I, et al. Perfil neuropsicológico y efectos de la rehabilitación cognitiva en la leucemia linfoblástica aguda: A propósito de un caso. *Rev. Chil. Neuropsicol* [Internet]. 2018 [citado 21/06/2023]; 13(1): 47-51. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7299835>
15. Fellah S, Cheung Y T, Scoggins M A, Zou P, Sabin N D, Pui C H, et al. Brain activity associated with attention deficits following chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2019 [citado 21/06/2023]; 111(2): 201-209. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29790971/>

16. Darling SJ, De Luca C, Anderson V, Mc Carthy M, Hearps S, Seal M L. White matter microstructure and information processing at the completion of chemotherapy-only treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Developmental Neuropsychology* [Internet]. 2018 [citado 21/06/2023]; 43(5): 385-402. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29781717/>
17. Martínez Martínez J F, Navarro Baño A, Martínez Paredes Y, Fernández Hernández C M, Serrano García C, Domenech Abellán E. Neurotoxicidad post-tratamiento en el encéfalo pediátrico: "puesta al día". *Seram* [Internet]. 2018 [citado 21/06/2023]; 2(1). Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/8037>
18. Ponce Farfán J L. Frecuencia y características clínicas de la neurotoxicidad por metotrexato en pacientes de 0 a 18 años con leucemia linfoblástica aguda en el Servicio de Oncología Pediátrica de una clínica privada en Lima entre los años 2014 y 2019 [Internet]. Universidad Científica del Sur. Lima - Perú; 2021. [citado 21/06/2023]. Disponible en: <https://repositorio.cientifica.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12805/2034/TE-Ponce%20J-Ext.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
19. García Rodríguez J. Afectaciones en las funciones ejecutivas de escolares tratados con quimioterapia. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba; 2021.
20. Espinoza Diaz, C I, Villacrés Peñafiel L, Caicedo Peñafiel G, Herrera Herrera M, Mayorga Gutierrez E, Cáceres Paredes A E, et al. Leucemia linfoblástica aguda y complicaciones neurológicas en niños y adolescentes. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* [Internet]. 2019 [Citado 02/05/2019]; 38(6): 762-771. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55964142016>
21. Ruiz Mor E, Ayala Bustamante L E, Quispe Silvestre E, Rivas Flores R R, Burgos Bustamante J V. Disfunción cardiaca subclínica en pacientes oncológicos: reporte de un caso. *Horiz Med (Lima)* [Internet]. 2020 [citado 21/06/2023]; 20(1): 88-96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n1.12>
22. Corella Aznar EG. Evaluación de la miocardiopatía subclínica, factores de riesgo cardiovascular y calidad de vida en supervivientes de leucemia aguda infantil [Internet]. Universidad de Zaragoza; 2019 [citado 21 Jun 2023]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=257813>
23. Morel S, Léveillé P, Samoilenko M, Franco A, England J, Malaquin N, et al. Biomarkers of cardiometabolic complications in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Dec [Citado 02/05/2019]; 10(1): 21507. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78493-x>
24. Puentes Infante Y, García López V, Betancourt Valladares M, Plá del Toro M J, Oliva de Céspedes C M, López Lamezón S. Cardiotoxicidad tardía por antraciclinas usadas en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en la edad pediátrica. *MEDICIEGO* [Internet]. 2019 [Citado 02/05/2019]; 25(1): 5. Disponible en: <https://revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/1131/2291>
25. Jiménez Carbajal M G, Antúnez Sánchez S P, Arreguín González F E, Benito Reséndiz A E. Evaluación cardiovascular de pacientes sometidos a tratamientos oncológicos en una clínica de supervivientes de cáncer infantil en México. *Arch Cardiol Mex* [Internet]. 2021 [Citado 02/05/2019]; 91(1): 25-33. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1405-99402021000100025](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402021000100025)

26. FS-15S. Información sobre los efectos a largo plazo y tardíos del tratamiento para la leucemia o el linfoma en los niños [Internet]. Leukemia y Lymphoma Society; 2013[Citado 02/05/2019]. Disponible en: [https://www.lls.org/sites/default/files/file\\_assets/FS15S\\_LongTermandLateEffects\\_FactSheet.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/FS15S_LongTermandLateEffects_FactSheet.pdf)