

EFFECTOS ADVERSOS A LARGO PLAZO DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

AUTORA: ANA MURILLO
MARTÍNEZ (R2)

TUTORA: ANDREA
CANO RODRÍGUEZ



ÍNDICE



INTRODUCCIÓN



EFECTOS ADVERSOS A LARGO PLAZO



ESTADÍSTICAS EN NUESTRO HOSPITAL



CASO CLÍNICO



CONCLUSIONES



INTRODUCCIÓN

350 niños al año son diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en España

La supervivencia del cáncer infantil supera el 80-85% en países desarrollados

De esos 350 niños diagnosticados al año, aproximadamente 297 serán supervivientes

INTRODUCCIÓN

Entre **60-90%** de los supervivientes desarrollan **secuelas**

Aproximadamente un **60%** sufren complicaciones limitantes para la calidad de vida

TRATAMIENTO DE LA LLA

Hasta ahora, había habido 5 protocolos terapéuticos

- LAL/SHOP 89
- LAL/SHOP-94
- LAL/SHOP-99
- LAL/SHOP 2005
- **SEHOP-PETHEMA 2013**

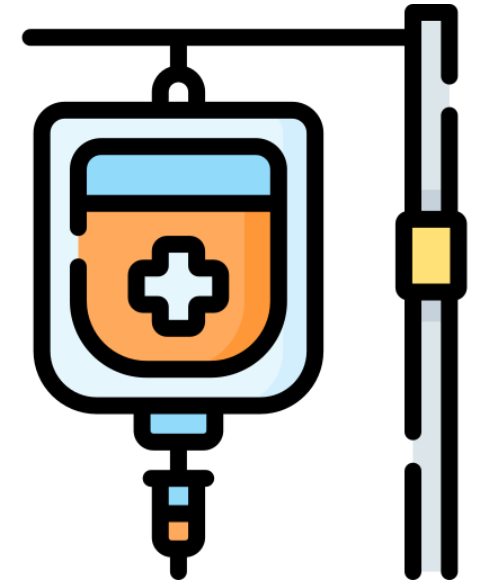
PROTOCOLO ALL-TOGETHER

Con cada protocolo se busca la mejoría de la supervivencia y la disminución de efectos secundarios

ESQUEMA DE TRATAMIENTO SEHOP-PETHEMA 2013

QUIMIOTERAPIA

- Corticoesteroides: Prednisona (PRED), Dexametasona (DEXA)
- Antraciclinas: Daunorrubicina (DNR), Doxorrubicina (DOX) (Adriamicina)
- Alcaloides: Vincristina (VCR), Vindesina (VDS)
- Alquilantes: Ciclofosfamida (CFM), Ifosfamida (IFO)
- Citarabina (ARA-C)
- Metotrexato (MTX)
- 6-Mercaptopurina (6MP)
- Tioguanina (TG)
- Asparraginasas: L-Asparraginasas (ASP), L- Asparraginasas pegiladas de E.Coli (PEG-ASP)
- Terapia Intra Tecal (TIT): Metotrexato, Citarabina, Hidrocortisona



ESQUEMA DE TRATAMIENTO SEHOP-PETHEMA 2013

3 GRUPOS DE RIESGO

RIESGO ESTÁNDAR

DOSIS ACUMULADAS	
ANTRACICLINAS	180mg/m ²
ALCALOIDES	12 mg/m ²
ASPARRAGINASA	120.000 UI/m ²
CICLOFOSFAMIDA	3g/m ²
ARA-C	1.8g/m ²
6MERCAPTOPURINA	28,98g/m ²
METOTREXATO	21,44g/m ²
TIOGUANINA	840mg/m ²
TIT	15 o 19 si SNC2

RIESGO INTERMEDIO

DOSIS ACUMULADAS	
ANTRACICLINAS	240mg/m ²
ALCALOIDES	12 mg/m ²
ASPARRAGINASA	80.000 UI/m ²
CICLOFOSFAMIDA	3g/m ²
ARA-C	1.8g/m ²
6MERCAPTOPURINA	28,98g/m ²
METOTREXATO	21,44g/m ²
ASP-P	10.000UI/m ²
TIOGUANINA	840mg/m ²
TIT	17 o 21 si SNC2

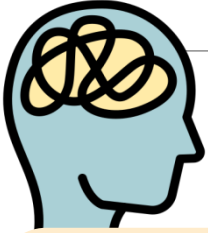
ALTO RIESGO

DOSIS ACUMULADAS PREVIA A TPH	
ANTRACICLINAS	150mg/m ²
ALCALOIDES VCR+VDS	9 mg/m ² + 6mg/m ² (15mg/m ²)
ASPARRAGINASA	80.000 UI/m ²
ALQUILANTES (CFM+IFO)	3 ó 4g/m ² + 4g/m ² (7 ó 8g/m ²)
ARA-C	13,2 g/m ²
6MERCAPTOPURINA	1.68 g/m ²
METOTREXATO	10g/m ²
ASP-P	3.000 UI/m ²
ETOPÓSIDO	500mg/m ²
TIT	17 ó 21

EFECTOS ADVERSOS A LARGO PLAZO



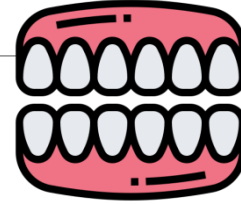
GENERALES



PSICO-AFECTIVOS

Ansiedad
Trastornos del estado de ánimo
Estrés post-traumático
Conductas evitativas
Alteraciones del comportamiento
Problemas de sueño

Vigilar anualmente
Derivar a Psicología/Trabajo social si necesario



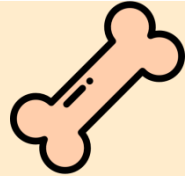
PROBLEMAS DENTALES

Agenesia dental/de raíz
Microdoncia
Erupción molar ectópica
Caries dental
Displasia del esmalte
Acortamiento raíz dental
(Aumenta el riesgo en <5 años)

Exploración oral anual
Acudir al dentista y
limpieza cada 6 meses

CORTICOESTEROIDES: PREDNISONA-DEXAMETASONA

REDUCCIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA



Factores de riesgo: raza caucásica, bajo peso, deficiencia de GH, hipogonadismo, ingesta baja de calcio y vitamina D, ingesta de alcohol

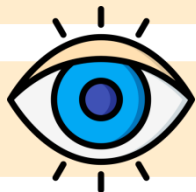
Evaluar la densidad ósea, si Z score >1 DE repetir a los 25 años
Si Z score <2 DE evaluación por Endocrinología, repetir a los 2 años
Asegurar ingesta de vitamina D 400 IU/día

OSTEONECROSIS

(Más riesgo Dexametasona que Prednisona)

Examen músculo-esquelético anual

CATARATAS



Evaluación oftalmológica y optométrica anual

ANTRACICLINAS DAUNORRUBICINA. DOXORRUBICINA

2º NEOPLASIA: LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Síntomas: fatiga, sangrados, facilidad para producción de hematomas

TOXICIDAD CARDÍACA

- Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo
- Insuficiencia cardíaca
- Cardiopatía isquémica
- Enfermedad pericárdica
- Arritmias
- Enfermedad valvular
- Disfunción vascular periférica



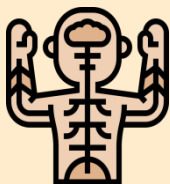
Examen dermatológico (palidez, petequias, purpuras) anualmente hasta 10 años después de la exposición al agente

Frecuencia Recomendada de Ecocardiograma

Dosis de Antraciclinas*	Dosis de Radioterapia**	Frecuencia
Ninguna	< 15 Gy o No RT	No precisa
	>15 Gy -< 35 Gy	Cada 5 a.
	> 35 Gy	Cada 2 a.
< 250 mg/m ²	< 15 Gy o No RT	Cada 5 a.
	> 15 Gy	Cada 2 a.
>250 mg/m ²	Cualquiera o No RT	Cada 2 a.

ALCALOIDES. VINCRISTINA

NEUROPATÍA MOTORA O NEUROPATÍA PERIFÉRICA SENSORIAL



Síntomas: arreflexia, debilidad, parestesias, disestesias

Examen neurológico anual hasta 2-3 años después del tratamiento
Si síntomas, tratar con analgésicos
para dolor neuropático: gabapentina o amitriptilina

FENÓMENO DE RAYNAUD



Síntomas: vasoespasmos de manos, pies, nariz, labios, mejillas o pabellón auricular relacionado con el estrés o las bajas temperaturas

Examen físico anual de las zonas afectas
Para pacientes con ataques vasoespásticos graves, utilizar vasodilatadores

ANTIMETABOLITOS METOTREXATO

LEUCOENCEFALOPATÍA CLÍNICA

Síntomas: espasticidad, ataxia, disartria, disfagia, hemiparesis, convulsiones



Examen neurológico anual

DÉFICITS NEUROCOGNITIVOS

Déficits funcionales en

- Función ejecutiva (planear, organizar)
- Atención mantenida
- Memoria
- Velocidad de procesamiento
- Integración visual-motora



Riesgo aumentado en pacientes <3 años, mujeres, citarabinas en combinación con corticoesteroides, metotrexato

Evaluación neuropsicológica anual

ANTIMETABOLITOS

METOTREXATO

DISFUNCIÓN HEPÁTICA

Síntomas: ictericia, ascitis, hepatoesplenomegalia



REDUCCIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA



Exploración física y screening GOT, GPT y bilirrubina anual

Recuento de plaquetas para evaluación de hiperesplenismo y tiempo de protrombina para evaluación de la función hepática en pacientes con screening patológicos

Derivación a Gastroenterología/Hepatología en pacientes con disfunción hepática persistente

ANTIMETABOLITOS CITARABINAS A DOSIS ALTAS $>1000\text{MG}/\text{M}^2$

DÉFICITS NEUROCOGNITIVOS

Déficits funcionales en

- Función ejecutiva (planear, organizar)
- Atención mantenida
- Memoria
- Velocidad de procesamiento
- Integración visual-motora
- Destreza motora fina
- Déficits de aprendizaje en matemáticas y lectura (particularmente comprensión lectora)
- Cambios de comportamiento



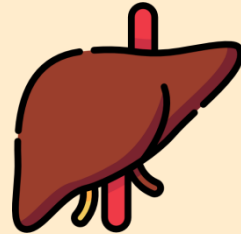
Riesgo aumentado en pacientes <3 años, mujeres, citarabinas en combinación con corticoesteroides, metotrexato y en combinación con radioterapia

Evaluación neuropsicológica anual

ANTIMETABOLITOS MERCAPTOPURINA. TIOGUANINA

DISFUNCIÓN HEPÁTICA: SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL

Síntomas: ictericia, ictericia escleral,
ascitis, hepatoesplenomegalia



Exploración física y screening GOT, GPT y bilirrubina anual
Recuento de plaquetas para evaluación de hiperesplenismo y tiempo de protrombina para evaluación de la función hepática en pacientes con screening patológicos
Derivación a Gastroenterología/Hepatología en pacientes con disfunción hepática persistente

EPIPODOFILOTOXINAS

ETOPÓSIDO

2º NEOPLASIA: LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Síntomas: fatiga, sangrados, facilidad para producción de hematomas

Examen dermatológico (palidez, petequias, purpuras) anualmente hasta 10 años después de la exposición al agente

AGENTES ALQUILANTES CLÁSICOS CICLOFOSFAMIDA. IFOSFAMIDA

2º NEOPLASIA: LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA MIELODISPLASIA

Síntomas: fatiga, sangrados, facilidad para producción de hematomas

Examen dermatológico (palidez, petequias, purpuras) anualmente hasta 10 años después de la exposición al agente

DISFUNCIÓN HORMONAL: DEFICIENCIA DE TESTOSTERONA PUBERTAD RETRASADA O DETENIDA

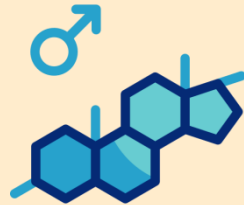
Aumenta el riesgo si la dosis de ciclofosfamida es $\geq 4 \text{ g / m}^2$ o ifosfamida $\geq 60 \text{ g / m}^2$

Explorar estadio de Tanner y volumen testicular por orquidómetro de Prader anual hasta madurez sexual
Monitorizar el crecimiento hasta la madurez anualmente
Medir los niveles de testosterona a partir de los 18 años
Valorar tratamiento endocrino si no hay signos de pubertad a los 14 años, no hay progresión de la pubertad o los niveles de testosterona son bajos o crecimiento deficiente

AGENTES ALQUILANTES CLÁSICOS CICLOFOSFAMIDA. IFOSFAMIDA

**ESPERMATOGÉNESIS ALTERADA:
FERTILIDAD REDUCIDA
OLIGOSPERMIA
INFERTILIDAD POR AZOOSPERMIA**

Aumenta el riesgo si la dosis de ciclofosfamida es $\geq 4\text{g/m}^2$ o ifosmfamida $\geq 60\text{ g/m}^2$



Explorar estadio de Tanner y volumen testicular por orquidómetro de Prader anual hasta madurez sexual
Para pacientes sexualmente maduros que desean información de posible fertilidad futura: análisis de semen y/o FSH e inhibina B

Derivación a endocrinología/urología reproductiva para evaluación de infertilidad y consulta sobre reproducción asistida

AGENTES ALQUILANTES CLÁSICOS CICLOFOSFAMIDA. IFOSFAMIDA

DISFUNCIÓN HORMONAL
MENOPAUSIA PRECOZ
INSUFICIENCIA OVÁRICA PRECOZ
RETRASO PUBERAL

Aumenta el riesgo si altas dosis de
alquilantes



Explorar estadio de Tanner hasta madurez sexual
Monitorizar el crecimiento hasta la madurez anualmente
Derivación de pacientes para FSH y estradiol
Derivación a endocrino o ginecología si no hay signos de
pubertad a los 13 años, si no hay progresión de la pubertad, si
hay patrón menstrual anormal o signos de menopausia precoz,
deficiencia de hormonas ováricas

DISMINUCIÓN
RESERVA OVÁRICA
INFERTILIDAD

Aumenta el riesgo si altas
dosis de alquilantes

FSH y estradiol para pacientes con disfunción del ciclo menstrual que sugiera insuficiencia prematura de ovario o aquellas que deseen información sobre el potencial de fertilidad futura.

AMH (hormona anti-Mulleriana) para evaluar la disminución de la reserva de ovario.
Derivación a endocrinología reproductiva para recuento de folículos antrales, evaluación de la reserva ovárica y consulta sobre tecnologías de reproducción asistida en pacientes en riesgo que desean información sobre posibles intervenciones para preservar la fertilidad futura

AGENTES ALQUILANTES CLÁSICOS

CICLOFOSFAMIDA. IFOSFAMIDA

TOXICIDAD DEL TRACTO URINARIO

Cistitis hemorrágica

Fibrosis de vejiga

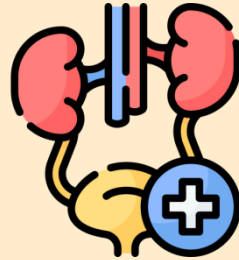
Micción dsfuncional

Reflujo vesicoureteral

Hidronefrosis

Síntomas: hematuria, poliaquiuria, incontinencia/retención urinaria, disuria, enuresis, flujo urinario anormal

Aumenta el riesgo si dosis ciclofosfamida ≥ 3 gm/m²



Si síntomas urocultivo, análisis de orina, cociente calcio/creatinina urinario

Si microhematuria, ecografía renal y vesical

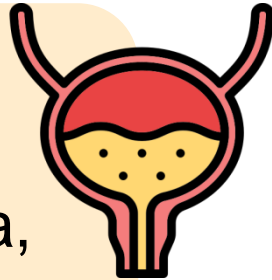
Derivación a Nefrología si ecografía anormal Derivación a Urología si incontinencia o vaciado disfuncional

AGENTES ALQUILANTES CLÁSICOS

CICLOFOSFAMIDA

CÁNCER DE VEJIGA

Síntomas: hematuria, poliaquiuria, incontinencia, disuria, enuresis
(Aumenta el riesgo si hay combinación con radioterapia)



Seguimiento anual

Si síntomas, análisis urinario, urocultivo, cociente calcio/creatinina en orina

Ecografía renal y vesical si hematuria microscópica

Derivación a Nefrología o Urología en pacientes con hematuria negativa y ecografía patológica

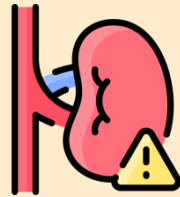
Derivación a Urología en pacientes con hematuria macroscópica con urocultivo negativo

AGENTES ALQUILANTES CLÁSICOS

IFOSFAMIDA

TOXICIDAD RENAL

Síntomas: lesión glomerular, Insuficiencia renal, hipertensión, daño tubular (acidosis tubular, síndrome de Fanconi, raquitismo hipofosfatémico)



Medición TA anual

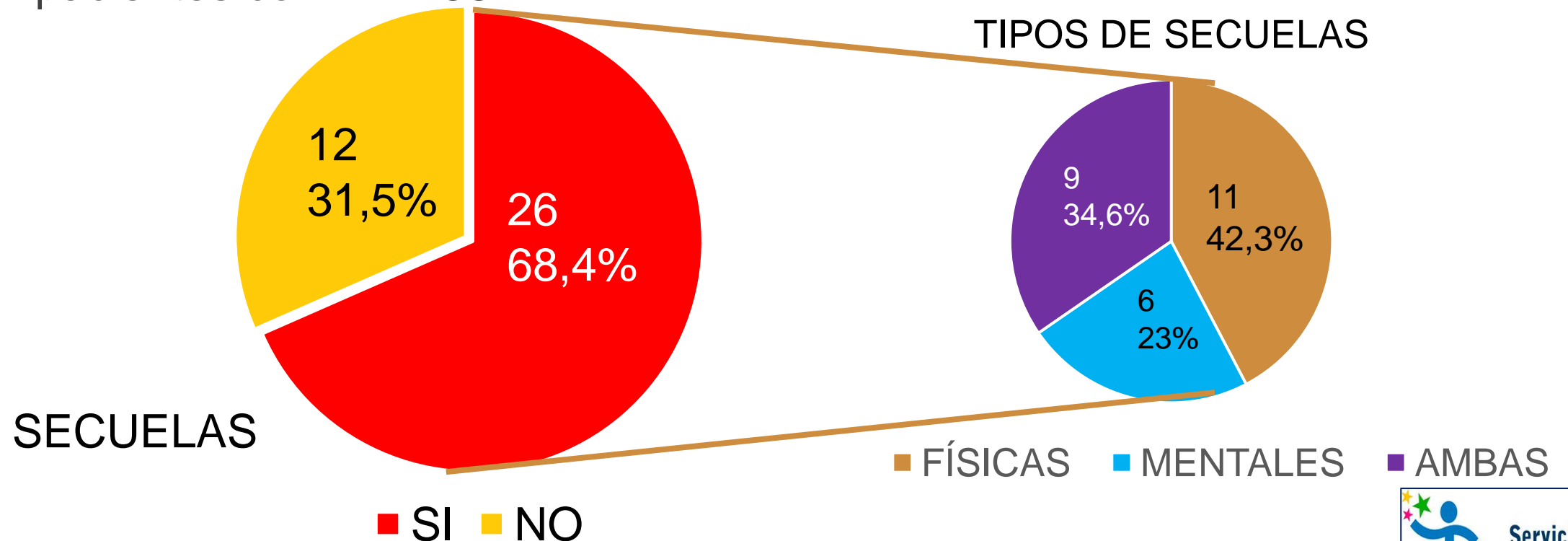
Análisis sanguíneo de nitrógeno ureico en sangre (BUN), K, Na, Cl, CO₂, Ca, Mg, pO₄

En pacientes con disfunción tubular pierde-sal educar en que un magnesio bajo potencia la aterosclerosis coronaria
Derivación a Nefrología en pacientes con hipertensión o insuficiencia renal progresiva

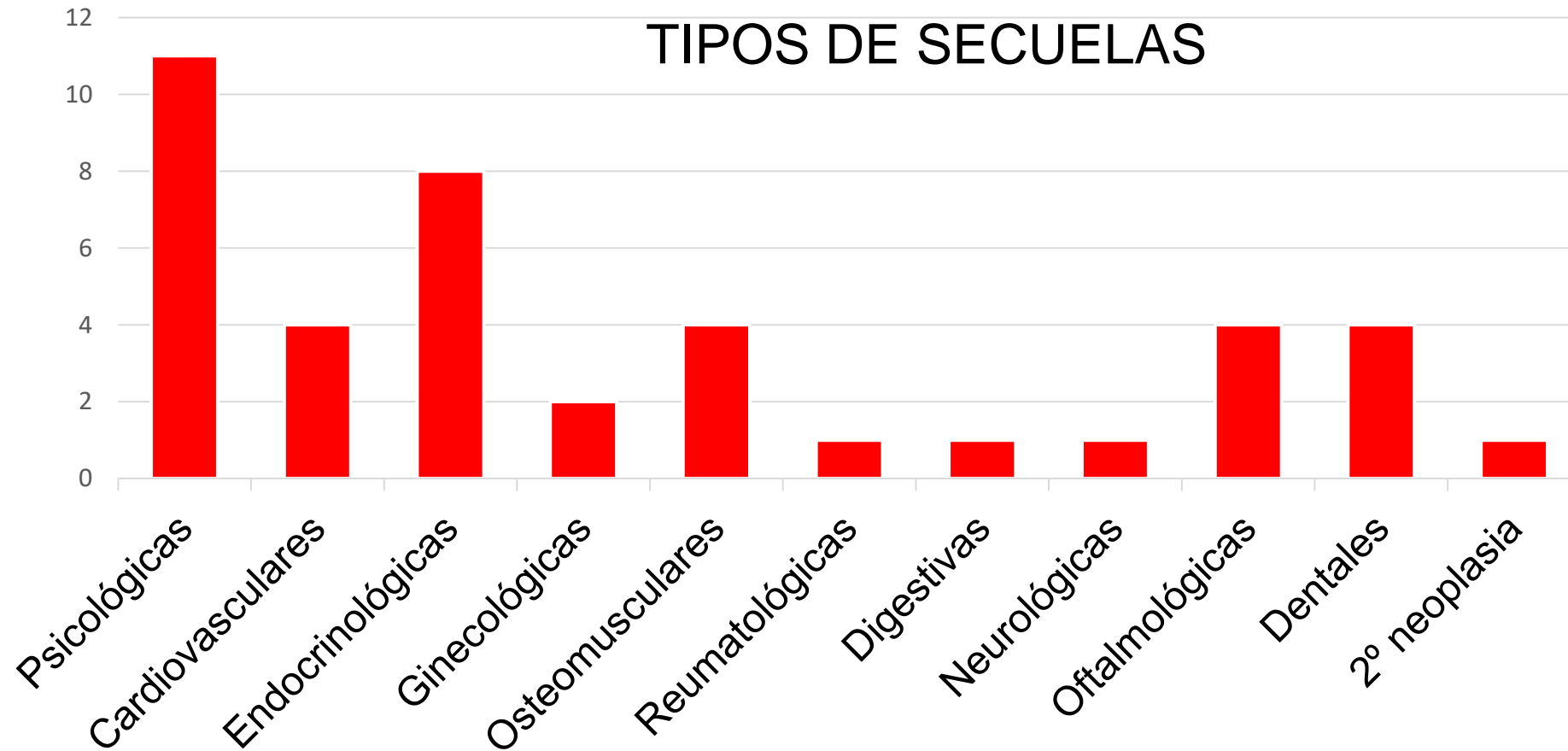
EPIDEMIOLOGÍA EN HGUA

133 SUPERVIVIENTES (EN TOTAL)

Nº pacientes con LLA: 38

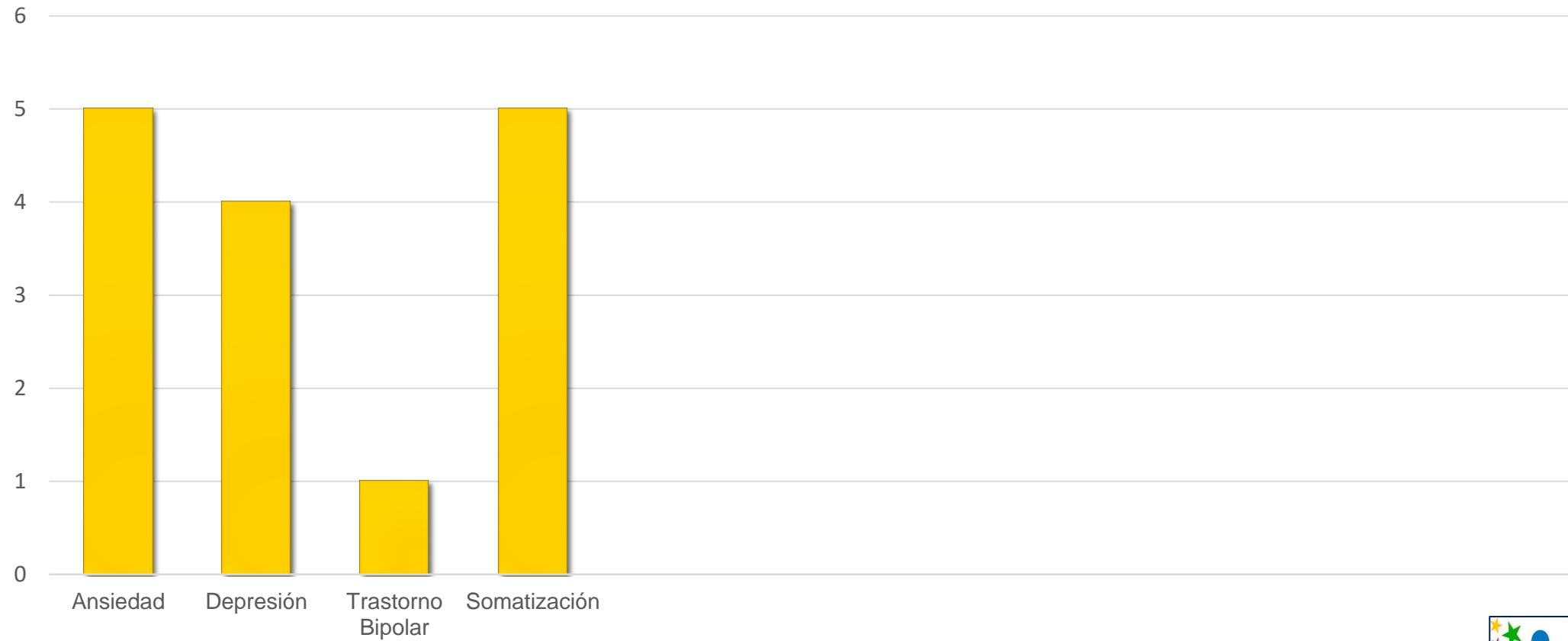


EPIDEMIOLOGÍA EN HGUA



EPIDEMIOLOGÍA EN HGUA

TIPOS DE SECUELAS PSICOLÓGICAS



CASO CLÍNICO



- Mujer de 22 años que acude a consulta de Seguimiento a largo plazo
- AP de LLA-B de riesgo intermedio, finaliza tratamiento según protocolo SHOP PETHEMA 2013 en FEBRERO de 2016 (hace 9 años)
- Durante el tratamiento no presentó complicaciones graves.

DOSIS ACUMULADAS	
ANTRACICLINAS	240mg/m ²
ALCALOIDES	12 mg/m ²
ASPARRAGINASA	80.000 UI/m ²
CICLOFOSFAMIDA	3g/m ²
ARA-C	1.8g/m ²
6MERCAPTOPURINA	28,98g/m ²
METOTREXATO	21,44g/m ²
ASP-P	10.000UI/m ²
TIOGUANINA	840mg/m ²
TIT	17

CASO CLÍNICO

1. Con respecto a los tratamiento que ha recibido la paciente, ¿cuál es verdadera?
 - a. No precisa seguimiento por Cardiología ya que las dosis acumuladas de antraciclinas son $<250 \text{ mg/m}^2$
 - b. Precisa seguimiento por parte de Cardiología cada 5 años dados los tratamiento recibidos
 - c. Precisa seguimiento por parte de Cardiología cada 2 años dados los tratamiento recibidos
 - d. Es poco probable que pueda presentar osteonecrosis dadas las dosis de corticoides recibidas

CASO CLÍNICO

1. Con respecto a los tratamiento que ha recibido la paciente, ¿cuál es verdadera?
 - a. No precisa seguimiento por Cardiología ya que las dosis acumuladas de antraciclinas son $<250 \text{ mg/m}^2$
 - b. Precisa seguimiento por parte de Cardiología cada 5 años dados los tratamiento recibidos**
 - c. Precisa seguimiento por parte de Cardiología cada 2 años dados los tratamiento recibidos
 - d. Es poco probable que pueda presentar osteonecrosis dadas las dosis de corticoides recibidas

Frecuencia Recomendada de Ecocardiograma

Dosis de Antraciclinas*	Dosis de Radioterapia**	Frecuencia
Ninguna	$< 15 \text{ Gy}$ o No RT	No precisa
	$>15 \text{ Gy}$ - $< 35 \text{ Gy}$	Cada 5 a.
	$> 35 \text{ Gy}$	Cada 2 a.
$< 250 \text{ mg/m}^2$	$< 15 \text{ Gy}$ o No RT	Cada 5 a.
	$> 15 \text{ Gy}$	Cada 2 a.
$>250 \text{ mg/m}^2$	Cualquiera o No RT	Cada 2 a.

CASO CLÍNICO

2. Con respecto al seguimiento de nuestra paciente. Señala la falsa:
- a. Es importante realizar un seguimiento adecuado en Atención Primaria
 - b. Se recomienda realizar examen oftalmológico con agudeza visual una vez al año por riesgo de cataratas
 - c. Si la paciente quiere conocer su estado de fertilidad, debe esperar a la consulta de fertilidad tras 1 año de búsqueda de embarazo
 - d. Por haber recibido quimioterapia se recomienda limpieza dental cada 6 meses – 1 año

CASO CLÍNICO

2. Con respecto al seguimiento de nuestra paciente.

Señala la falsa:

- a. Es importante realizar un seguimiento adecuado en Atención Primaria
- b. Se recomienda realizar examen oftalmológico con agudeza visual una vez al año por riesgo de cataratas
- c. **Si la paciente quiere conocer su estado de fertilidad, debe esperar a la consulta de fertilidad tras 1 año de búsqueda de embarazo**
- d. Por haber recibido quimioterapia se recomienda limpieza dental cada 6 meses – 1 año

FSH y estradiol para pacientes con disfunción del ciclo menstrual que sugiera insuficiencia prematura de ovario o aquellas que deseen información sobre el potencial de fertilidad futura

AMH (hormona anti-Mulleriana) para evaluar la disminución de la reserva de ovario.

Derivación a endocrinología reproductiva para recuento de folículos antrales, evaluación de la reserva ovárica y consulta sobre tecnologías de reproducción asistida en pacientes en riesgo que desean información sobre posibles intervenciones para preservar la fertilidad futura

CASO CLÍNICO

Recomendaciones para el seguimiento de esta paciente:

Generales:

- Evaluación psicosocial
- Limpieza dental cada 6 meses - 1 año
- Recomendar estilo de vida saludable. Normopeso
- Vacunaciones al día. Antigripal anual
- Exploración física completa anual
- Control de TA anual
- Hemograma y BQ con sistemático de orina
- Instruir en el reconocimiento de signos de alarma: complicaciones (problemas urológicos, neuropatía, osteoporosis, cataratas...)
- Consultar siempre por problemas menstruales. Riesgo infertilidad

Especializadas:

- Control cardiologico con ECG, ecocardio y TA cada 5 años
- Agudeza visual anual
- Ginecología si la paciente desea conocer estado de fertilidad

CONCLUSIONES

- Los progresos en el tratamiento de la LLA han permitido un aumento en el número de supervivientes con menos efectos secundarios
- La mayoría de supervivientes presentan secuelas a largo plazo, siendo aproximadamente un 60% limitantes para la calidad de vida
- El seguimiento debe ser individualizado para cada caso
- El conocimiento de los efectos adversos a largo plazo por parte de atención primaria y otras especialidades permitirá un mejor manejo de las secuelas en estos pacientes

BIBLIOGRAFÍA

- Badell Serra I. *Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica de Nuevo Diagnóstico (para niños mayores de 1 año y menores de 19 años). Recomendaciones terapéuticas LAL/SEHOP-PETHEMA 2013, Versión 2.0 (09.10.2014)*. Unidad Pediátrica de Hematología, Oncología y TPH, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; 2014.

- Children's Oncology Group. *Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers*. 6th ed. [Internet]. 2023 [cited 2025 Mar 1]. Disponible en:

http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2023/COG_LTFU_Guidelines_Only_v6.pdf

González-Romo F, Martínez-Rojas R, Martínez-Vidal S, et al. *Supervivientes de cáncer infantil: retos actuales*. An Pediatr (Barc). 2024;96(3):164-172.

EFFECTOS ADVERSOS A LARGO PLAZO DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

CORREO:
ANNA.MMLT98@GMAIL.
COM

