

Evaluación cardiovascular en pacientes con leucemia promielocítica tratados con el protocolo LPM-TOA

Cardiovascular evaluation of patients with promyelocytic leukemia treated with the PML-ATO protocol

Carlos Hernández Padrón^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7625-1864>

Feliciano Domingos Lembe Mangovo¹ <http://orcid.org/0000-0002-3097-1161>

Yasmany Benavides Pérez² <http://orcid.org/0000-0002-1059-5824>

Sheila Echavarría Pouimiró² <http://orcid.org/0000-0002-9974-9876>

Yamilé Quintero Sierra¹ <https://orcid.org/0000-0002-6872-4326>

Yusleidy Concepción Fernández¹ <https://orcid.org/0000-0003-1916-2336>

Ivis Macía Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0002-9037-6823>

Adrián Romero González¹ <https://orcid.org/0000-0002-5029-9616>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

²Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Con el protocolo LPM-TOA para tratamiento de la leucemia promielocítica, se han obtenido excelentes resultados, ya que se logra supervivencia global prolongada y posible curación de los enfermos. En la inducción se utilizan dos drogas cardiotóxicas: las antraciclinas y el trióxido de arsénico y en la consolidación los enfermos reciben una dosis elevada de arsénico.

Objetivo: Evaluar la toxicidad cardíaca tardía en pacientes con leucemia promielocítica tratados según el protocolo LPM-TOA.

Métodos: Se realizó un estudio observacional descriptivo, prospectivo y longitudinal que incluyó 20 pacientes tratados con protocolo LPM-TOA, seguidos en consulta entre enero y julio 2019. Los pacientes tenían más de dos años de

haber recibido las drogas cardiotoxicas. Se revisaron las historias clínicas y se determinó la fracción de eyección ventricular izquierda y la deformidad longitudinal global, mediante ecocardiograma.

Resultados: Se presentaron hombres y mujeres con igual frecuencia, edad promedio $41,5 \pm 11,0$ años. Durante la inducción, en menos de la mitad de los enfermos se suspendió el arsénico por elevación del segmento QT corregido; en la mayoría solo se suspendió por uno o dos días. La mayor parte de los pacientes tuvo la fracción de eyección ventricular izquierda con valores entre 61 y 70 % y la deformidad longitudinal global fue - 24 - 22 %.

Conclusiones. En los pacientes estudiados, el tiempo de haber recibido el trióxido de arsénico y la dosis recibida, no influyó en la función cardíaca.

Palabras clave: leucemia promielocítica; cardiotoxicidad; trióxido de arsénico; protocolo LPM-TOA.

ABSTRACT

Introduction: The PML-ATO protocol for the treatment of promyelocytic leukemia has obtained excellent results, achieving high overall survival rates and the possible healing of patients. Two cardiotoxic drugs are used in the induction process: anthracyclines and arsenic trioxide, whereas during consolidation patients receive a high dose of arsenic.

Objective: Evaluate the late cardiotoxicity in patients with promyelocytic leukemia treated by the PML-ATO protocol.

Methods: An observational prospective longitudinal descriptive study was conducted of 20 patients treated with the PML-ATO protocol and followed-up in outpatient consultation from January to July 2019. More than two years had elapsed since the patients received the cardiotoxic drugs. A review was carried out of the patients' medical records and echocardiographic determination was made of left ventricular ejection fraction and overall longitudinal deformity.

Results: Men and women presented the same frequency; mean age was 41.5 ± 11.0 years. During induction, arsenic was suspended in less than half the patients due to corrected QT elevation. In most it was only suspended for one or two days. Most

patients had left ventricular ejection fraction values between 61% and 70%, whereas overall longitudinal deformity was - 24% - 22%.

Conclusions: In the patients studied, cardiac function was not affected by the time elapsed since arsenic trioxide administration or the dose received.

Keywords: promyelocytic leukemia; cardiotoxicity; PML-ATO protocol; arsenic trioxide.

Recibido: 10/06/2020

Aceptado: 25/09/2020

Introducción

La leucemia promielocítica (LPM) es el subtipo M_3 en la clasificación FAB de leucemias mieloides agudas (LMA).⁽¹⁾ Hasta finales de la década de los ochenta del pasado siglo, el tratamiento de la LPM se basaba en una quimioterapia intensa en la que se combinaba una antraciclina con el arabinósido de citosina, a pesar de que la LPM es muy sensible a este tratamiento y se obtenía entre 70 - 85 % de remisiones hematológicas (RH). Un número importante de pacientes fallecían durante la fase de inducción, debido a sangrados o infecciones graves producto de la aplasia medular secundaria a la quimioterapia.⁽²⁾ En contraste con las otras LMA, la LPM presenta un alto porcentaje de RH cuando se hace la inducción solo con una antraciclina, como la daunorrubicina o más recientemente la idarrubicina.^(3,4)

En los últimos 30 - 35 años, se ha propuesto un tratamiento alternativo de la LPM mediante métodos de inducción de diferenciación celular. El primer reporte de los resultados con esta nueva terapéutica, lo realizó un grupo de investigadores del *Instituto de Hematología de Shanghai*, en 1988, los que lograron alto porcentaje de RH en pacientes con LPM tratados con ácido trans-retinoico (ATRA, siglas del inglés *all-trans retinoic acid*).⁽⁵⁾

Con el ATRA solo se puede lograr la RH de la LPM; sin embargo, la remisión de la enfermedad es de corta duración. La incidencia de recaídas se reduce notablemente cuando se asocia quimioterapia intensa en las fases de consolidación y mantenimiento.^(2,6,7)

En 1997, nuevamente investigadores chinos hicieron otro gran aporte para el manejo de la enfermedad, con el uso del trióxido de arsénico (TOA) para lograr una nueva remisión hematológica en pacientes que se encontraban en recaída. Múltiples trabajos han demostrado la eficacia del TOA en el rescate de pacientes con LPM en recaída, al lograr tasas de remisión que oscilan entre 80 - 100%.^(8,9,10) En el año 2000, el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) comenzó a utilizar este medicamento en pacientes que tenían recaída y con ello logró una nueva RH de la enfermedad en 8 de los 10 enfermos tratados.⁽¹¹⁾

Al comprobarse la eficacia del TOA en el tratamiento de la LPM en recaída, varios grupos lo han utilizado como droga de primera línea en el tratamiento de inducción y de consolidación al inicio de la enfermedad, ya sea como medicamento único, asociado al ATRA, a una antraciclina, a ambos, o junto con anticuerpos monoclonales y reportan tasas de RH del 80 -100 % lograda entre los 28 - 42 días de tratamiento.^(10,12,13)

En el año 2007, el IHI confeccionó el protocolo LPM - TOA para el tratamiento de la enfermedad en el que se administra una dosis diaria de TOA desde el momento del diagnóstico hasta la RH de la enfermedad, y además se asocian 3 - 4 dosis de rubidomicina, en dependencia de la edad del paciente.⁽¹⁴⁾

En los últimos años con la aparición de nuevos fármacos antineoplásicos, los efectos adversos cardiovasculares han tenido un marcado incremento en frecuencia. El daño del miocardio por quimioterapia, se conoce desde hace más de medio siglo. En 1967 se reportaron los primeros casos de insuficiencia cardiaca en niños que recibieron altas dosis de antraciclínas,^(15,16) además son conocidas

las reacciones adversas que provoca el TOA y la cardiotoxicidad es una de las más graves.⁽¹⁷⁾

Con el protocolo de tratamiento actual se logran tasas de respuesta completa elevadas, pero pueden presentarse complicaciones que afectan la calidad de vida de los enfermos, e incluso, ponen en peligro su vida. Una de las más graves es la cardiotoxicidad, que se manifiesta por alteraciones en la repolarización ventricular o en el intervalo QT del electrocardiograma (ECG), arritmias ventriculares y supraventriculares, eventos coronarios agudos, pericarditis, miocarditis, etc., que según el momento de aparición se clasifica en:

- *aguda o subaguda*: cuando aparece durante el uso del medicamento o hasta los 14 días después de haberlo usado.
- *crónica*: se presenta antes del año de haber utilizado la droga.
- *tardía*: aparece después del año en cualquier momento de la vida.⁽¹⁶⁾

Se desconocía si pacientes que recibieron el protocolo LPM - TOA, presentaban tardíamente algún daño cardíaco ocasionado por el uso del arsénico, por lo se decidió hacer esta investigación para evaluar la función cardiovascular y relacionarla con la dosis total de arsénico recibida, si fue necesario suspender el TOA por elevación del segmento QTc durante su administración y el tiempo transcurrido desde el fin de la consolidación.

Métodos

Se realizó estudio observacional, descriptivo, prospectivo, de corte longitudinal que incluyó a todos los pacientes adultos con LPM, tratados con el protocolo LPM-TOA en el IHI.

El universo estuvo conformado por 53 pacientes con diagnóstico clínico, morfológico y molecular de LPM tratados desde enero 2007 hasta diciembre 2015. La muestra estuvo conformada por 20 pacientes de ambos sexos tratados con el protocolo LPM - TOA; todos mayores de 18 años y que asistieron a la consulta de

leucemias agudas del IHI entre los meses de enero a julio 2019. Todos los pacientes tenían dos años o más de haber terminado el tratamiento de consolidación y dieron su consentimiento para la participación en el estudio.

Recolección, procesamiento y análisis de la información.

Los datos demográficos, clínicos y de laboratorio se tomaron de la historia clínica del enfermo y del estudio ecocardiográfico. Se reflejaron en planilla de recolección de datos y se almacenaron en una hoja de cálculo del programa Excel de Office 16, del sistema operativo Windows'7 utilizando el programa SPSS versión 11.5 para Windows.

Todos los ecocardiogramas los realizó el mismo cardiólogo en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, con equipo de la marca: *Philips EPIC 7* del año 2017, software 7.1.1 de la Sony donde se estudió la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y la deformidad longitudinal global (SGL, siglas del inglés *strain global longitudinal*).

Para su análisis la muestra fue dividida en dos grupos: pacientes en que fue necesario suspender transitoriamente la infusión del TOA por prolongación del segmento QTc en el ECG y pacientes que no presentaron prolongación del segmento QTc.

Se emplearon métodos de estadística descriptiva: media, moda, desviación estándar, porcentajes. En la estadística inferencial la diferencia de porcentajes para comparar variables cualitativas, con una significación de $p= 0,05$.

Consideraciones éticas

El estudio se condujo de acuerdo con las guías propuestas en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de la institución, previo a su comienzo. Antes de ser incluidos en el estudio, los pacientes aceptaron su participación después de explicarles de manera comprensiva, la naturaleza, extensión y posibles consecuencias; también se les aclararon los objetivos de la investigación, libertad de pedir información adicional en cualquier momento y su

derecho a retirarse del estudio si era su decisión y que esta no comprometería su seguimiento médico. Cada paciente recibió planilla de consentimiento informado, y dieron su aprobación por medio de firma paciente - investigador.

A todos los participantes se les explicó que los resultados serían almacenados en computadora y procesados de forma estrictamente confidencial. Los pacientes fueron identificados por número individual y nombres, manteniendo en todo momento la confidencialidad.

Resultados

De los 20 enfermos mayores 18 años tratados según el protocolo LPM - TOA con dos años o más de terminada la fase de consolidación del tratamiento, 10 fueron hombres y 10 mujeres. La edad promedio fue de $41,5 \pm 11,0$ años, y mediana de 40,5 años. El grupo de edad más frecuente fue 19 - 39 años, con 10 pacientes, seguido del de 50 - 59 años con 5. La variedad morfológica más frecuente fue la hipergranular en 18 enfermos, 90 % de los casos; el resto presentó la variante hipogranular.

Durante la fase de inducción, 13 pacientes tuvieron alguna manifestación cardiovascular. Se presentó hipotensión postural, isquemia miocárdica transitoria, bradicardia e inversión de la onda T, ocho pacientes tuvieron prolongación del segmento QTc en el ECG; de ellos, cuatro tuvieron una sola elevación y en el resto, dos enfermos tuvieron dos elevaciones, uno con tres y uno con cuatro elevaciones (Fig. 1).

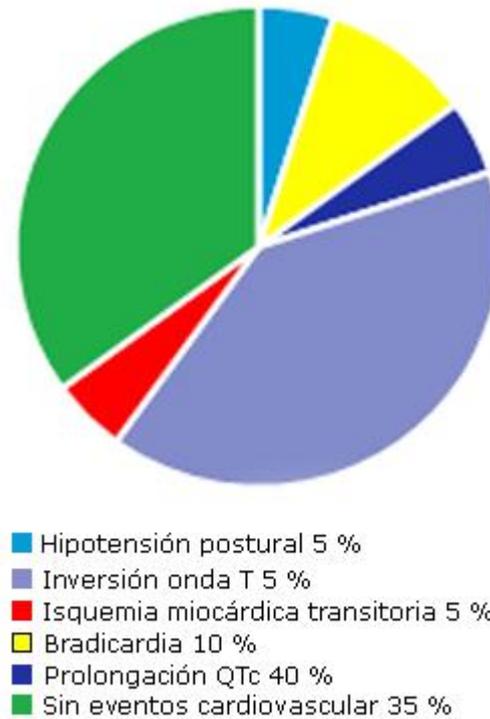


Fig. 1 - Eventos cardiovasculares presentados por los pacientes en la fase de inducción.

Cuando se analizó los días para alcanzar la remisión hematológica y relacionarlo con la prolongación del QTc, se observó, que en el intervalo de 30 - 45 días hubo doce pacientes; nueve de ellos sin elevaciones del segmento QTc. De los pacientes a los que se les suspendió el TOA, en dos se suspendió solo una vez y en el otro fue necesario suspenderlo dos veces. En los dos pacientes del último intervalo, 61-75 días, fue necesario suspender el TOA en una ocasión. La diferencia de porcentajes para muestras independientes tuvo una $p = 0.02$, significativa al 95 % de certeza, que expresa una relación de asociación entre el lapso de días más corto y la remisión hematológica (Tabla 1).

Tabla 1 - Tiempo para la remisión hematológica y su relación con la suspensión del trióxido de arsénico (TOA) por prolongación del segmento QT corregido (QTc)

Días para la remisión hematológica	Trióxido de arsénico				Total	
	Suspendido		No suspendido			
	No.	%	No.	%	No.	%
30-45	3	15,0	9	45,0	12	60,0
46-60	3	15,0	3	15,0	6	30,0
61-75	2	10,0	0	0	2	10,0
Total	8	40,0	12	60,0	20	100,0

p = 0,02

Al analizar los resultados de los ECG, la FEVI entre 61 - 70 % fue el de mayor registro con 80 % de los casos, seguido con FEVI entre 50 - 59 % con 15 %. En el SGL, 70 % tuvo límites entre -24 y -22, hallada la diferencia de porcentajes con un valor de p = 0,02 en ambos valores ecográficos con una certeza del 95 %. En todos los casos los valores de la FEVI como los de la SGL estuvieron dentro del rango de la normalidad (Tabla 2).

Tabla 2 - Resultados de la FEVI y la SGL según presencia o no de elevaciones del segmento QT corregido (QTc) en la inducción

Valores ecocardiográficos (%)	QTc elevado		QTc no elevado		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)						
55-59	1	5,0	2	10,0	3	15,0
61-70	6	30,0	10	50,0	16	80,0
71-75	1	5,0	0	0	1	5,0
Strain longitudinal global (SGL)						
-28 a -25	2	10,0	4	20,0	6	30,0
-24 a -22	6	30,0	8	40,0	14	70,0
Total	8	30,0	12	60,0	20	100,0

p = 0,02

De los pacientes 50 % tenían un intervalo de tiempo de haber recibido el TOA entre 6 a 8 años, seguido del intervalo entre 3 a 5 años con 35,0 %.

La dosis de TOA más utilizada durante la inducción fue de 450 mg, en 4 pacientes, seguida de la dosis de 300 mg con 3 enfermos; los otros 13 casos recibieron dosis que oscilaron entre 236 mg (paciente pediátrico) y 750 mg, con mediana 450 mg y media de $412,5 \pm 182,3$. La dosis dependió del número de días para lograr la RH. El 95 % de los casos recibió 800 mg de TOA durante la consolidación. Un caso recibió 512 mg porque en el inicio de la enfermedad estaba en edad pediátrica en que la dosis a utilizar es de 0,15 mg/kg/día.

Discusión

Como se conoce, la LPM es más frecuente en el adulto joven lo que corresponde con la edad media de los pacientes estudiados; similar a la de un estudio realizado en el Hospital "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, que incluyó 17 pacientes adultos con edad promedio 40,8 años para el sexo masculino y 37,5 para el femenino.⁽¹⁸⁾

La frecuencia de las variantes morfológicas que se presentaron fue similar a las comunicadas por otros autores, quienes señalan que la hipergranular está presente en más del 50 % de los casos.^(19,20)

Con el protocolo actual del tratamiento, se logran tasas de respuesta completa elevadas, pero pueden presentarse complicaciones que afectan la calidad de vida de los enfermos, e incluso, ponen en peligro su vida. Una de las más graves es la cardiotoxicidad,^(16,21) por este motivo, es necesario mantener un estricto control de los electrolitos, la hidratación y la determinación del segmento QTc durante las fases de inducción y consolidación en los pacientes.

Suárez-Beyrías y otros, señalaron eventos adversos cardiovasculares como, anomalías en el ECG, bloqueo auriculo-ventricular y otros tipos de arritmias relacionados con el uso del TOA y su asociación con otros medicamentos, capaces

de provocar alteraciones electrolíticas, ⁽¹⁸⁾ que también han sido señaladas por otros autores.^(16,21)

En pacientes que tuvieron prolongación del segmento QTc, se suspendió el TOA por uno o dos días. *Sanz* y otros, señalaron 15,8 %⁽¹³⁾ de cardiotoxicidad. Solo a un paciente no se le suspendió el tratamiento, en otro la suspensión fue definitiva por lesión isquémica del miocardio y en el resto, la interrupción fue 2,5 días como promedio; resultando similar, al presente estudio, en que a los enfermos se les suspendió el TOA por uno o dos días.

Entre los años 2012-2016, *Ruiz-Mori E* y otros, realizaron 62 767 evaluaciones cardiológicas, de ellas 985 fueron motivadas por algún síntoma cardiovascular después de la administración de un fármaco antineoplásico. De los efectos adversos cardiovasculares, las arritmias fueron las más frecuentes (41,2 %), seguidas por episodios de angina de pecho (18,7 %). La insuficiencia cardiaca sintomática estuvo presente en el 4,9 %. En las mujeres los eventos adversos más frecuentes fueron las arritmias cardíacas, el derrame pericárdico y la insuficiencia cardiaca, mientras que en los hombres fueron la angina de pecho, la hipertensión arterial y las trombosis venosa.⁽¹⁶⁾

En estudio que incluyó a 11 pacientes con LPM en *Bangladesh*⁽²²⁾ tratados con ATRA y TOA sin antraciclinas, cinco (29,4 %) desarrollaron taquicardia, uno falleció debido a una arritmia al día 51 y otro desarrolló una inversión de la onda T sin causa específica.

Para el diagnóstico de daño cardiovascular en pacientes con antecedentes de haber recibido quimioterapia, se cuenta con un método no invasivo, sensible y efectivo, que es la ecocardiografía; mediante ella puede determinarse la FEVI, pues al visualizarse anatómicamente el corazón se facilita el estudio de los parámetros de estructura, función y pueden detectarse alteraciones en pacientes sin manifestaciones clínicas evidentes.⁽¹⁵⁾

El avance de la tecnología médica (*strain* bidimensional, ecocardiografía tridimensional con contraste), permite evaluaciones muy minuciosas, pero la ecocardiografía aún es un método no invasivo, barato y de gran utilidad en el control, manejo y seguimiento de los pacientes que reciben quimio/radioterapia en dosis que pueden afectar al miocardio. La determinación de la FEVI por la ecocardiografía antes, durante y después de la quimioterapia es un método accesible y económico, brinda información sobre la función diastólica del ventrículo izquierdo, el tamaño de las cámaras ventriculares, el grosor de las paredes, así como el estado del aparato valvular y subvalvular; de tal forma que esta herramienta seguirá teniendo vigencia en los protocolos de diagnóstico y seguimiento de la cardiotoxicidad.⁽¹⁶⁾

La cardiotoxicidad se ha definido con el empleo de diversas clasificaciones. Las guías recientes proponen que una reducción de la FEVI > 5 % hasta llegar a un valor < 55 % junto con síntomas de insuficiencia cardíaca o una reducción asintomática de la FEVI >10 % hasta llegar a un valor de < 55 % constituyen cardiotoxicidad.^(23,24)

Se han señalado varios factores de riesgo para el desarrollo de la cardiotoxicidad y la dosis acumulativa de la droga parece ser la más importante. Los mecanismos responsables del daño cardíaco no son bien conocidos, pero se reconoce que la identificación de disfunción ventricular refleja daño miocárdico.⁽¹⁶⁾

Aunque la FEVI es el parámetro que se monitorea con mayor frecuencia durante la quimioterapia, su valor pronóstico es todavía controvertido. En estudio de 28 pacientes con linfoma no hodgkiniano tratados con doxorubicina, en dosis bajas acumulativas, se describió una reducción significativa de la FEVI que predecía la posterior aparición de cardiotoxicidad.⁽²⁵⁾ En cambio, en otro estudio de 120 pacientes con cáncer de mama que fueron objeto de seguimiento antes, durante y 3 años después del tratamiento con epirrubicina, el monitoreo de la FEVI no mostró una correlación con la posterior aparición de cardiotoxicidad.⁽²³⁾ Sin

embargo, en otra serie se demostró su utilidad en la evaluación secuencial de la FEVI en la práctica clínica.⁽²⁶⁾

Diferentes grupos han evaluado la función cardíaca posinducción y previo a la consolidación en pacientes en que se usó TOA, *North American Intergroup*, luego de obtener la RC agregó dos cursos de TOA de 5 días por semana durante 5 semanas con resultados de la función cardiovascular,^(25,27) similares a los del presente trabajo.

En estudio prospectivo de corte transversal de *Wise*⁽²⁸⁾ con 1853 adultos sobrevivientes de cáncer en la infancia, se expone aumento de la prevalencia de afecciones cardíacas en 3-24 % en los sobrevivientes de 30-39 años y 10-37 % en los mayores de 40 años.

La evaluación cardiovascular de los pacientes expuestos a quimioterapia, el análisis del riesgo, la prevención y la mitigación de la lesión cardíaca, el monitoreo de la función del corazón durante y después de la terapia, el avance en los medicamentos utilizados, la prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad, son medidas que se deben tomar de forma interdisciplinaria para lograr un enfoque global del paciente y facilitar una evolución adecuada. Es por esto que surge la Cardio-Oncología, como una disciplina necesaria para el enfoque y tratamiento integral de estos pacientes.^(23,29)

En la muestra estudiada no se detectaron signos de compromiso cardiovascular a pesar de que los pacientes recibieron dos drogas cardiotoxícas durante el tratamiento según el protocolo LPM-TOA. Esto pone de manifiesto que el cuidado en la evaluación cardíaca y monitoreo de electrolitos sistemáticamente durante la terapia garantiza la curación del enfermo sin secuelas cardiovasculares.

Referencias bibliográficas

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias. Br J Haematology. 1976;33:451-8.
2. de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, Rayón C, Parody R, León A, et al. Causes and Prognostic Factors of Remission Induction Failure in Patients with Acute Promyelocytic Leukemia Treated with All-Trans Retinoic Acid and Idarubicin. Blood. 2008;111(7):3395-402.
3. Nowak D, Stewart D, Koefler HP. Differentiation therapy of leukemia: 3 decades of development. Blood. 2009;113(16):3655-65.
4. Adès L, Thomas X, Guerci Bresler A, Raffoux E, Spertini O, Vey N, et al. Arsenic trioxide is required in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Analysis of a randomized trial (APL 2006) by the French Belgian Swiss APL group. Haematologica 2018; 103(12):2033-9.
5. Huang M, Ye Y, Chen S, Chai J, Lu J, Zhou L, et al. Use of All-Trans Retinoic Acid in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia. Blood. 1988;72(2):567-72.
6. Baljevic M, Park JH, Stein E, Douer DM, Altman JK, Tallman MS. Curing All Patients with Acute Promyelocytic Leukemia: Are We There Yet? Hematol Oncol Clin North Am 2011;25(6):1215
7. Zhou GB, Zhang J, Wang ZY, Chen SJ, Chen Z. Treatment of acute promyelocytic leukaemia with all-trans retinoic acid and arsenic trioxide: a paradigm of synergistic molecular targeting therapy. Phil Trans R Soc B 2007;362:959-71.
8. Hernández Ramírez P, Carnot Uría J, Dorticós Balea E, Espinosa Martínez E, González Otero A, Hernández Pérez G, et al. Tratamiento de la leucemia promielocítica con ácido retinoico. Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 1995 [acceso 26/07/2016];11(1): Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/568/281>
9. Testi AM, Biondi A, Lo Coco F, Moleti ML, Giona F, Vignetti M, et al. GIMEMA-AIEOPAIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children. Blood. 2005;106(2):447-53.

10. Mi J-O, Li J-M, Shen S J, Chen S J, Chen Z. How to manage acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 2012;26(8):1743-51.
11. Hernández Padrón C, Machín García S, Gómez Carril M, Ramón Rodríguez L, Losada Buchillón R, Agramonte Llanes O, et al. Uso del trióxido de arsénico en el tratamiento de la leucemia promielocítica en recaída *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2007 [acceso 28/01/2020];23(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892007000100009&lng=es.
12. Diverio D, Rossi V, Avvisati G, De Santis S, Pistilli A, Pane F, et al. Early Detection of Relapse by Prospective Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction Analysis of the PML/RAR α Fusion Gene in Patients with Acute Promyelocytic Leukemia Enrolled in the GIMEMA-AIEOP Multicenter "AIDA" Trial. *Blood*. 1998;92(3):784-89.
13. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net 2009 *Blood*. 2009 Feb 26;113(9):1875-91. DOI: <https://10.1182/blood-2008-04-150250>
14. Hernández-Padrón C, Dorticós-Balea E, Machín-García S, Menéndez-Veitía A, González-Otero A, Avila-Cabrera O, et al. Leucemia promielocítica de reciente diagnóstico. Tratamiento con trióxido de arsénico de producción nacional. (ARSENIN®). *Rev Cub Hematol, Inmunol Hemoter* [Internet]. 2014 Dic [acceso 28/01/2020];30(4):346-59. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000400006&lng=es.
15. Espinola Zavaleta N, Lupi Herrera E. El papel del ecocardiograma en la valoración de la cardiotoxicidad por quimioterapia *An Med (Mex)*. 2015;60(3):199-205.
16. Ruiz-Mori E, Ayala-Bustamante L, Burgos-Bustamante J, Pacheco Román C. Cardiotoxicidad por quimioterapia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2012-2016. *Horiz Med*. 2017;17(3):24-8.
17. Griffin J D. Blood's 70th anniversary: arsenic - from poison pill to magic bullet. *Blood*. 2016;127(14):1729-30.

18. Suárez Beyrías LC, Noa Tamayo Y, Rodríguez Reyes I, Hernández Galano G, de la Uz Ruesga BO. Tratamiento con trióxido de arsénico en pacientes con leucemia promielocítica aguda. MEDISAN. 2014;18(1):25-33.
19. Daver N, Kantarjian H, Marcucci G, Pierce S, Brandt M, Dinardo C, et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients with Acute Promyelocytic Leukaemia and Hyperleucocytosis. Br J Haematol. 2015 Mar;168(5):646-53. DOI: <https://10.1111/bjh.13189>
20. Anis MAA, Khan MA, Afrose S. A Prospective Study of Effectiveness of ATO in Remission Induction of APL Chattagram Maa-O-Shishu Medical College Journal. 2015;14(2):5-10.
21. Lengfelder E, Lo-Coco F, Ades L, Sanz M. Arsenic trioxide-based therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia: registry results from the European Leukemia Net. Leukemia. 2015;29:1084-91.
22. Islam AKMM, Ali M, Anis MAA, Aziz AM, Siddika SS, Haque S, et al. Treatment Outcome of Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukaemia by All-Trans Retinoic Acid Followed by Arsenic Tri-Oxide. Haematol J Bangladesh. 2018;2(1):3-7.
23. Perrino C, Schiattarella G, Magliulo F, Ilardi F, Carotenuto G, Gargiulo G, et al. Cardiac side effects of chemotherapy: state of art and strategies for a correct management Curr Vasc Pharmacol. 2014;12(1):106-16.
24. Ruiz E, Ayala L, Burgos J. Insuficiencia Cardíaca por quimioterapia. Rev Soc Peruana Med Int. 2016;29(2):59-64.
25. 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;24(6):911-39.
26. Bloom M, Hamo C, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure. Circ Heart Fail. 2016;9(2):e002843.
27. Mandan V, Shyamsunder P, Han L. Comprehensive mutational analysis of primary and relapse acute promyelocytic leukemia. Leukemia. 2016;30:1672-81.

28. Wise J. Adult survivors of childhood cancer are at high risk of cardiac abnormalities, study finds. *BMJ*. 2016 Jan;352:h7026. DOI:

<https://10.1136/bmj.h7026>

29. Morales Yera MY, Sierra Pérez L, Triana Díaz A. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. *CorSalud* 2018;ene-mar,10(1):68-77.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses de ningún tipo.

Contribución de autoría

Conceptualización: *Carlos Hernández Padrón*.

Curación de datos: *Carlos Hernández Padrón, Feliciano Domingos Lembe Mangovo*.

Análisis formal: *Carlos Hernández Padrón, Yamilé Quintero Sierra, Yusleidy Concepción Fernández, Adrián Romero González*.

Investigación: *Carlos Hernández Padrón, Feliciano Domingos Lembe Mangovo, Yamilé Quintero Sierra, Yusleidy Concepción Fernández, Adrián Romero González, Ivis Macia Pérez, Yasmany Benavides Pérez, Sheila Echavarría Pouimiró*.

Metodología: *Carlos Hernández Padrón*.

Supervisión: *Carlos Hernández Padrón, Yamilé Quintero Sierra*.

Redacción - borrador original: *Feliciano Domingos Lembe Mangovo*.

Redacción - revisión y edición: *Carlos Hernández Padrón, Feliciano Domingos Lembe Mangovo, Yamilé Quintero Sierra*.