BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

TESIS PARA OBTENER DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA

EVALUACION CARDIOLÓGICA INICIAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER HEMATOLOGICO Y TUMORES SOLIDOS FUERA DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

PRESENTA
DIEGO ARMANDO MENDOZA AGUILAR

ASESORA EXPERTA
DRA CYNTHIA SHANAT CRUZ MEDINA

ASESOR METODOLÓGICO
DR FROYLAN EDUARDO HERNANDEZ LARA GONZALEZ

PUEBLA, PUEBLA 2023

DEDICATORIA

A mi madre que siempre a estado conmigo en todo momento desde que inicie esta aventura en el campo de la medicina, siempre a sido y será mi pilar para poder seguir adelante. A mis tías que en todo momento me apoyaron y que me dieron ánimos cuando mas lo necesitaba y que nunca me dejaron solo. A mi madrina que a pesar del tiempo y de los años me sigue protegiendo y ayudando en todo momento. A mi papá tío que me a enseñado el valor de la familia desde que nací.

AGRADECIMIENTOS

A mis pacientes que sin ellos no hubiera podido realizar este trabajo, a mis maestros quienes estuvieron atentos en mi enseñanza, a mi hospital quien me dio la oportunidad de convertirme en pediatra.
Especialmente a mis dos asesores de tesis quienes siempre estuvieron para mi, ayudándome, guiándome y apoyándome, muchas gracias!.

A.- PAGINA FRONTAL

B.- DEDICATORIA

C.- AGRADECIMIENTOS

D.- INDICE

1.RESUMEN _____ 4
1.1ANTECEDENTES GENERALES_____ 5
1.2ANTECEDENTES ESPECIFICOS _____12

2.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA _____17
2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACION _____18

3.JUSTIFICACION _____ 19

4.OBJETIVOS _____20
4.1OBJETIVOS GENERALES _____21
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS _____22

5. HIPOTESIS _____22

6. TIPO DE ESTUDIO _____22
6.1 DISEÑO DE ESTUDIO _____22
6.2 POBLACION _____23
6.3 MUESTRA _____23
6.4 UNIDAD DE ANALISIS _____23

7. CRITERIOS DE SELECCIÓN _____24
7.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN_____24
7.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN _____25
7.3 VARIABLES _____ 25

8.ASPECTOS ETICOS _____ 30

9.LOGISTICA Y ASPECTOS FINANCIEROS _____31

10.RESULTADOS _____ 33

11.DISCUSION _____38

12.CONCLUSION _____41

13.REFERENCIAS _____41

1.-RESUMEN

Los padecimientos oncológicos tienen mejor pronóstico a largo plazo y estan pasando a segundo lugar en mortalidad en la edad pediátrica, el tratamiento de elección con quimioterapia sobretodo de manera oportuna alcanza una sobrevida en países desarrollados de hasta el 90%.

La cardiotoxicidad ocasionada por antraciclinas esta descrito a partir de los 400-500mgm2 de dosis acumulada. Las cardiopatías comparten los primeros lugares de morbi-mortalidad en la edad pediátrica, por lo que es importante conocer el estado de la función cardiaca previo al inicio del tratamiento oncológico. Esto con el fin de disminuir la morbimortalidad por padecimientos agregados ajenos al cáncer y lograr una mayor sobrevida.

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, durante un periodo de 4 años en el servicio de oncohematología del Hospital para el niño Poblano en pacientes que cumplieron criterios de inclusión, del total de nuestra muestra, solo 55% (315 pacientes) contaron con valoración ecocardiografica previo al inicio de quimioterapia, el resto iniciaron quimioterapia sin contar con valoración ecocardiografica inicial.

Dentro de los factores de riesgo preexistentes para desarrollar cardiotoxicidad se encontró contar con una FEVI <53% previo al inicio de quimioterapia. En nuestro estudio encontramos un 3% (10 pacientes) que iniciaron quimioterapia con FEVI <53%.

La cardiotoxicidad por quimioterapia es la principal causa no oncológica de complicaciones graves y el riesgo persiste hasta 45 años posterior a haber terminado la el tratamiento con quimioterapia cardiotóxica.

El conocimiento por parte de especialistas en el área de pediatría, oncología pediátrica, cardiología pediátrica de las complicaciones cardiológicas por tratamiento con quimioterapia para cáncer infantil, principalmente antraciclinas, es de suma importancia ya que hará posible protocolizar a todo aquel paciente con reciente diagnostico de cáncer a valoración cardiológica inicial.

1.1.- ANTECEDENTES GENERALES

Actualmente el cáncer representa un problema a nivel de salud pública, ya que ha sido definido como una epidemia. En los últimos 50 años, la quimioterapia (QT) y la radioterapia (RT) se han convertido en dos de los pilares del tratamiento de varios tipos de cánceres, alcanzado con ello una disminución en las tasas de morbilidad y mortalidad

Uno de los efectos secundarios más preocupantes generados por la QT y la RT es la cardiotoxicidad, la cual es definida como la disfunción del músculo cardiaco a causa de la exposición a un tratamiento antineoplásico, ya sea de manera directa o indirecta, con la posibilidad de que progrese a insuficiencia cardiaca[1]. Es importante considerar que antes de que la toxicidad cardiaca se manifieste clínicamente, ésta puede existir y se puede demostrar mediante métodos bioquímicos y/o histopatológicos[2].

La cardiotoxicidad es un efecto adverso de la terapia oncológica, que predispone a la limitación de una adecuada administración de las terapias. El tipo de agente, la dosis aplicada durante cada sesión y la dosis acumulada, así como la frecuencia, la vía de administración y otros agentes empleados en combinación, son factores que afectan la forma y el tiempo de presentación de la cardiotoxicidad [3, 4].

El daño miocárdico puede clasificarse como: Agudo o subagudo, entendiendo aquel que se presenta desde el inicio del tratamiento hasta dos semanas después de terminado el tratamiento; o crónico, cuando la toxicidad aparece posterior a un año de haber completado la terapia antineoplásica, a su vez, la presentación crónica se divide en dos estados: durante el primer año posterior a la terapia se denomina temprana y las que ocurren años después del cese de la terapia se denominan tardías [5,6].

Los efectos tóxicos de los agentes quimioterapéuticos sobre el sistema cardiovascular son diversos, siendo el más común la falla cardiaca con disfunción sistólica ventricular, aunque podemos identificar hipertensión arterial, compromiso pericárdico, isquemia miocárdica, arritmias y

enfermedad tromboembólica como parte de las manifestaciones de la cardiotoxicidad[7].

La cardiotoxicidad inducida por QT se debe a mecanismos multifactoriales: producción de radicales libres (ROS), defectos en la estructura y función mitocondrial, alteración en la homeostasis del calcio y el hierro, alteración en la expresión genética; siendo el desenlace final, la muerte miocárdica celular[8].

Los agentes Tipo I o también denominados “efecto antraciclina”, ya que su principal prototipo son las antraciclinas, son empleados en neoplasias como: cáncer de mama, sarcomas, leucemias y los linfomas[9,10] , al ser administrados deben tomarse en cuenta factores específicos de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad, como: el género femenino, ya que se menciona que las niñas tienen dos veces más riesgo que los niños de presentar cardiotoxicidad, diversos autores explican que los pacientes de sexo femenino tienen un mayor porcentaje de grasa corporal y la doxorrubicina es poco soluble en grasas, por lo que el mayor riesgo puede relacionarse con concentraciones de doxorrubicina más bajas[11,12]; la edad al diagnóstico del cáncer (con una prevalencia mayor, 16.7% en niños menores de 4 años)[13], la administración en bolos intravenoso, el uso de dosis acumuladas, la enfermedad cardiovascular previa, comorbilidades, las alteraciones electrolíticas, la radiación mediastinal y las alteraciones genéticas[3]. Este tipo de agentes asocia su toxicidad a daño por pérdida celular con necrosis/apoptosis[14], a través de una alteración de la producción de ROS/RNS o del sistema antioxidante endógeno en el sistema cardiovascular[15, 16], además de la generación de metabolitos inestables como la doxorrubicina-semiquinona, que pueden reaccionar con O_2 y producir H_2O_2 y O_2^-, la quelación del hierro libre intracelular, formando complejos hierro-doxorrubicina y la acumulación de hierro mitocondrial ; todo esto condicionando que los ROS generados interaccionen con la cardiolipina, causando la liberación de factores apoptogénicos mitocondriales como el citocromo C[1]; llevando a que la miocardiopatía, insuficiencia cardiaca, infarto

agudo al miocardio y trombosis sean las principales entidades clínicas presentes en este tipo de lesión[5]. Su efecto tóxico dependerá del agente involucrado y su dosis cardiotóxica respectiva[3], siendo para la doxorrubicina >500 mg/m2, y en el caso de daunorrubicina > 450 mg/m2.

Los agentes Tipo II o "efecto trastuzumab", son empleados principalmente en el tratamiento contra el cáncer de mama; siendo sus factores específicos de riesgo para cardiotoxicidad la exposición previa a las antraciclinas, la edad mayor a 50 años y la clasificación de funcionalidad de Nueva York (NYHA) mayor o igual a 2[17]. Por su parte, este tipo de agentes se relaciona con alteraciones en proteínas y mitocondrias de las células cardiacas, ocasionando alteraciones contráctiles, angina e hipertensión arterial[5].

La terapia combinada con agentes de tipo I y II se asocian con una incidencia mayor de la cardiotoxicidad; esta incidencia es del 27% comparada con un 3-7% cuando se utilizan agentes individuales como el trastuzumab[18].

Múltiples guías y artículos académicos han sido publicados, tratando de resolver los lineamientos para el monitoreo y manejo de los pacientes que son tratados con fármacos antineoplásicos; sin embargo, la evidencia escasa que apoya estos lineamientos, dificulta su aprovechamiento en la práctica clínica.

En la valoración cardiológica previa al inicio de la quimioterapia se debe establecer no sólo si el paciente está en condiciones de recibir antraciclinas; sino además, que grado de riesgo tiene para cardiotoxicidad, estableciendo las categorías de pacientes sin factores de riesgo (FR) y con factores de riesgo y estos últimos en bajo, moderado o alto riesgo.

Los factores de riesgo para cardiotoxicidad son:

A- Dosis dependiente del quimioterápico.

B- Esquema de administración.

C- Presencia de cardiopatía previa.

D- Edad (mayor riesgo en niños y ancianos).

E- Irradiación mediastinal previa.

F- Asociación de quimioterápicos.

La evaluación clínica basal para detectar factores de riesgo cardiacos del paciente y el uso de múltiples abordajes es importante en aquellos que inician la terapia oncológica, ya que se convierten en una herramienta diagnóstico y pronóstico al detectar tempranamente signos de cardiomiopatía y otras alteraciones[3]; ya que se ha demostrado que la detección y manejo temprano de la cardiotoxicidad inducida por agentes antineoplásicos, se sospeche irreversible o no, disminuye el desarrollo de las manifestaciones clínicas[5]. La evaluación cardiaca inicial consiste en una detallada historia clínica y un examen físico completo, con ventana específica en el sistema cardiovascular; los estudios de gabinete iniciales son la radiografía de tórax anteroposterior y lateral, y electrocardiograma estándar de 12 derivaciones.

El abordaje más empleado para monitorizar la función cardiaca durante la terapia es por medio de la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mediante métodos no invasivos como el ecocardiograma y el escáner MUGA[1, 19]; es posible considerar el empleo de la cardio-resonancia magnética ante resultados insatisfactorios de estos estudios o cuando se necesite caracterización del tejido[20, 21]; sin embargo el método más sensible y específico, descrito por diversas publicaciones de la asociación Americana de Cardiología (AHA), es la biopsia endomiocárdica, sobre todo en la cardiotoxicidad dada por antraciclinas, sin embargo su limitante es el hecho de que es un estudio invasivo[5]. Actualmente, se prefiere elegir un único método para el seguimiento secuencial de la función del VI durante la quimioterapia[1].

El ecocardiograma bidimensional (2D) se considera el método de primera línea para la evaluación de la función sistólica y diastólica con su fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y el acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo, y a su vez, identificar alteraciones a nivel valvular y pericárdica; sin embargo, algunos autores mencionan que la ecocardiografía tridimensional debería preferirse, siempre que se cuente con el recurso, ya que tiene menos variabilidad con respecto al método bidimensional[20]. La

medición periódica de la FEVI se recomienda en pacientes que se encuentran usando las antraciclinas, en especial ante presencia de factores de riesgo. Sin embargo, es importante mencionar que la ecocardiografía 2D requiere la presencia de una cantidad significativa de lesión miocárdica para detectar la cardiotoxicidad[1].

La detección temprana de la cardiotoxicidad se vuelve prioritaria, es por ello que se ha evaluado la valoración de otras mediciones dadas por la ecocardiografía como los índices diastólicos derivados del Doppler, estos representan un índice temprano de la disfunción ventricular izquierda, la evaluación del patrón de flujo diastólico mitral, la relación velocidad de flujo pico temprano a velocidad de flujo pico atrial (E/A), el tiempo de desaceleración de la onda E y la relajación isovolumétrica, siendo de gran utilidad para detectar alteraciones diastólicas del ventrículo izquierdo antes que una disfunción sistólica ocurra. A su vez, la ecocardiografía con rastreo de moteado (Speckle Tracking) permite una detección del daño del miocardio en fases tempranas, ya que es altamente sensible de la función cardiaca y provee información de la deformación miocárdica de forma objetiva[3].

El uso de biomarcadores provee información importante acerca del mecanismo subyacente de la cardiotoxicidad: las troponinas I y T detectan isquemia celular en fases tempranas, por lo que se relaciona con mayor incidencia y gravedad de disfunción del VI en el seguimiento[5], comprobado principalmente en niños; los péptidos natriuréticos principalmente, el tipo cerebral (BNP), permite detectar disfunción del ventrículo izquierdo en estado subclínico, sin embargo el incremento en sus valores se ha observado es transitorio y presenta un valor predictivo bajo al ser empleado como única prueba. El empleo de estos biomarcadores, mayormente se da cuando las limitaciones de los estudios previamente mencionados, no permiten una valoración óptima y completa del paciente[5].

Actualmente se debate el empleo de biomarcadores genómicos o proteómicos para identificar de manera temprana toxicidad cardiaca, aunque los datos son escasos aún[1]; estos biomarcadores son aquellos relacionados

al estado redox principalmente; los más descritos por la bibliografía son la reducción de la actividad de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NAD(P)H): quinona oxidorreductasa 1 y un aumento de la producción de ROS por las NAD(P)H oxidasas[21]. Lo trascendente del estudio genómico es que se podrían identificar las variables individuales de la respuesta a este tipo de fármacos, lo cual conllevaría al desarrollo de medicina personalizada, en virtud de reducir los efectos adversos[1].

Otra área en desarrollo, es la aplicación de la metabolómica en la detección precoz de la toxicidad cardiaca, esto mediante el estudio de las moléculas pequeñas de una muestra biológica que se asocian al metabolismo celular[23]; un ejemplo de estos estudios, es el desarrollado por Andreadou et al[24, 25], en donde se examinaron perfiles metabólicos de NMR en corazones de ratas tratadas con doxorrubicina, observando diferencias entre los grupos de control y de tratamiento en lo que respecta a la concentración miocárdica de acetato y succinato, que se encontraban aumentados en las ratas expuestas al antineoplásico, mientras que los aminoácidos de cadena ramificada estaban disminuidos.

Puntualizando el abordaje inicial de los pacientes, específicamente para aquellos tratados con antraciclinas, la Journal of the American Hearth Association menciona necesarios los siguientes procedimientos a realizar en estos pacientes: la historia clínica y examen físico inicial con énfasis en la medición de la presión arterial, realización de electrocardiograma, cuantificación inicial de glucosa sérica, perfil de lípidos y cálculo de la tasa de filtración glomerular, cálculo del índice de riesgo cardiaco de acuerdo a las guías, realización de ecocardiograma idealmente 3D con énfasis en la medición de FEVI y de la deformación longitudinal global (GLS), manteniendo este método de estudio para la monitorización subsecuente, y finalmente el énfasis continuo en mantener hábitos alimenticios saludables y practica rutinaria de ejercicio[26].

Actualmente, uno de los fármacos, que de manera destacada ha mostrado un efecto cardioprotector, es el Desrazoxane; siendo su uso más valorado en

pacientes pediátricos que en adultos. Su capacidad protectora radica en la conversión intracelular en un anillo abierto (parecido a la EDTA) que remueve el hierro (quelación) del complejo doxorrubicina-hierro, o atrapa el hierro libre, previniendo la formación de especies reactivas de oxígeno[9]. La American Society Of Clinical Oncology en 2008[27], pautó las indicaciones para su uso, siendo estas:

- No se recomienda su uso rutinario,
- Evaluar su uso en mujeres con cáncer de mama que recibieron más de 300 mg/m^2 de doxorrubicina,
- Individualizar cada caso al considerar su uso,
- No recomendado en terapia coadyuvante,
- No hay suficiente evidencia para recomendar su uso en pacientes pediátricos o en aquellos con patología cardiovascular previa
- Monitoreo continuo, si las dosis acumuladas son iguales o mayor a 300 mg/m^2
- Suspender ante evidencia de insuficiencia cardiaca o declinación de la función contráctil.
- La Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular utilizan el 53% como límite normal de FEVI[28,29]

1.2- ANTECEDENTES ESPECIFICOS

La incidencia del cáncer en México se ha estimado en 126 casos/millón/año.[30, 31, 32] Informes realizados por la Organización Mundial de la Salud demuestran que la incidencia de cáncer en menores de 15 años ha aumentado en más de 200 % en los países en desarrollo, con predominio en las leucemias y los linfomas.[33,34] Además del incremento de la incidencia mundial de cáncer, los tratamientos han mejorado, logrando incrementar la supervivencia, pero también se han incrementado las reacciones adversas asociadas a los tratamientos.[35] Respecto a las antraciclinas especificamente,[36]se han reportado eventos adversos, tanto durante la administración de la terapia como a largo plazo.

Los pacientes pediátricos sobrevivientes de cáncer tienen ocho veces mayor probabilidad de morir por enfermedades cardiacas y 15 veces mayor probabilidad de sufrir insuficiencia cardiaca que sus hermanos que no tuvieron cáncer.[37, 38] La cardiotoxicidad (CTX) es la principal causa no oncológica de complicaciones graves y el riesgo persiste hasta 45 años después de finalizar el tratamiento; además de constituir la segunda causa de muerte, después de las segundas neoplásias.[39]Los pacientes sobrevivientes de cáncer infantil tratados con antraciclinas cursan con disfunción cardiaca subclínica hasta seis años después de completar el tratamiento.[30] Asimismo, la CTX se puede desarrollar a largo plazo y ocurrir entre los cuatro y 20 años después de finalizar el tratamiento.[40, 41] Algunos estudios reportan que la prevalencia de esta complicación llega a 57 %.[42] %. En México no se conoce la incidencia de CTX en los niños supervivientes de cáncer.

En el estudio mexicano realizado por Rivas-Ruiz R, et al en 2020, Acerca de los factores de cardiotoxicidad, se centró en los pacientes supervivientes de cáncer, es decir, en quienes desarrollaron la CTX después del tratamiento, lo cual descarta a los pacientes que experimentaron toxicidad aguda. El estudio

tiene valor social debido a que en la actualidad los supervivientes de cáncer no son evaluados de modo sistemático en la práctica pediátrica.[42]

La cardiotoxicidad que usualmente se presenta en niños es tardía, explicada principalmente por la liberación de radicales libres de oxígeno y peróxidos que dañan la fibra cardiaca; este daño miocárdico puede precipitarse a consecuencia de otros eventos clínicos como infecciones virales, embarazos o cirugías. La toxicidad crónica y tardía está relacionada con dosis acumulada, evidente en niños que logran su recuperación, pero que en meses o años posteriores muestran afección a nivel cardiaco, que limitan su calidad de vida, ya que la mortalidad, una vez instaurado el daño es alta[43].

En el paciente pediátrico oncológico con tratamiento antineoplásico presente, el principal enfoque para detectar daño miocárdico temprano inducido por antraciclinas es la medición de la FEVI, empleando ecocardiograma transtorácico 2D y la angiografía con radionúclidos[44,45,46]. La American Heart Association recomienda el monitoreo ecocardiográfico seriado de los pacientes pediátricos durante y después del tratamiento con antraciclinas, para visualizar tendencias en función ventricular, incluyendo: análisis Doppler, ecocardiografía modo M, ecocardiografía transtorácica 2D, y cuando se requiera, la ecocardiografía transesofágica[47,48].

Si la evaluación basal de la FEVI al inicio del tratamiento es <53%, indica un factor de riesgo para desarrollar insuficiencia cardiaca, si esta es <50% no se recomienda iniciar el esquema de tratamiento con fármacos cardiotóxicos, por lo que se tendrá que evaluar el empleo de un esquema alternativo. Posterior a esta evaluación inicial, se recomienda otra después de la mitad de la dosis acumulativa total prescrita en el protocolo de tratamiento o al alcanzar 200 mg/m^2 de doxorrubicina, luego cada 100 mg/m^2 en adelante. En pacientes en los que se haya decidido continuar con la terapia antineoplásica, en donde la evaluación inicial reportó FEVI entre 30-50%, la evaluación ecocardiográfica debe realizarse antes de cada ciclo de quimioterapia[49, 50].

El alto riesgo de complicaciones tardías, especialmente en aquellos que fueron intervenidos con terapias en que se involucraron antraciclinas, nos lleva a entender que no tener una monitorización clínica posterior a la finalización del tratamiento antineoplásico no es recomendada; cualquier signo o síntoma sugestivo de falla cardiaca debe ser investigado y abordado a la brevedad, incluyendo técnicas imagenológicas como el ecocardiograma; autores señalan que estas evaluaciones deben realizarse en los primeros 5 años de manera periódica y posterior a ello cada 5 años[51, 52].

Alejandra Meaney, Eduardo Meaney en el artículo de revisión Estrategias de prevención en pacientes oncológicos tratados con antraciclinas, GAMO Vol. 8 Supl. 3 2009. Proponen que ante la falta de estrategias para realizar un abordaje inicial completo, diagnóstico y un tratamiento oportuno acorde a las necesidades de los pacientes con diagnóstico de cáncer que ameritan uso de antraciclinas y que tienen riego de daño a miocardio, las siguientes estrategias preventivas: [53] (figuras 1-4).

Figura 1.- Fase previa a exposición a antraciclinas

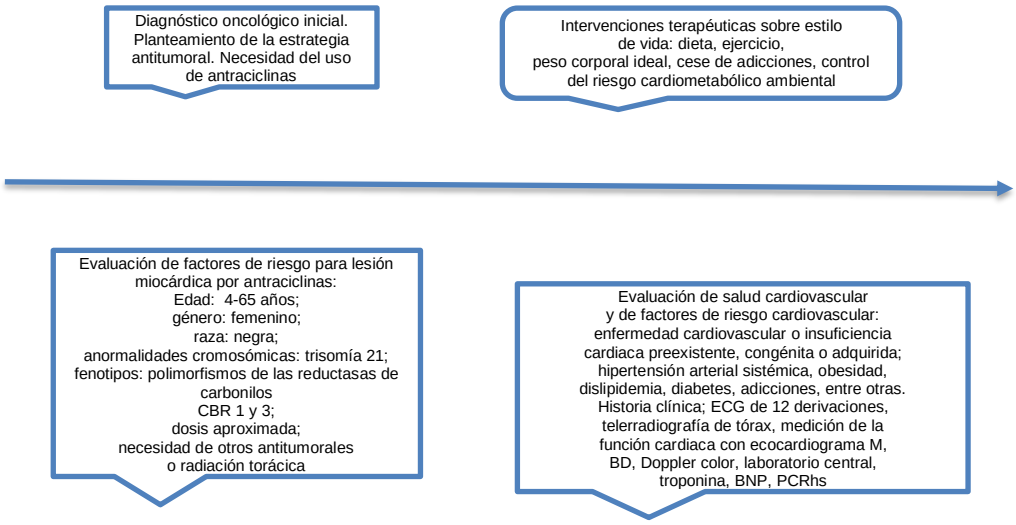


Figura 2.- Fase de exposición a antraciclinas

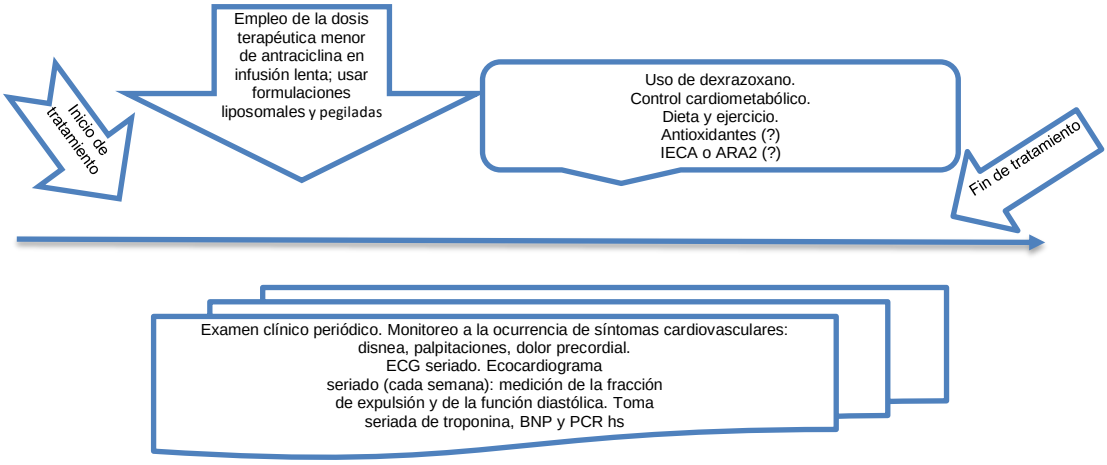


Figura 3.- Fase de seguimiento tardía (ausencia evidente de datos de insuficiencia cardiaca)

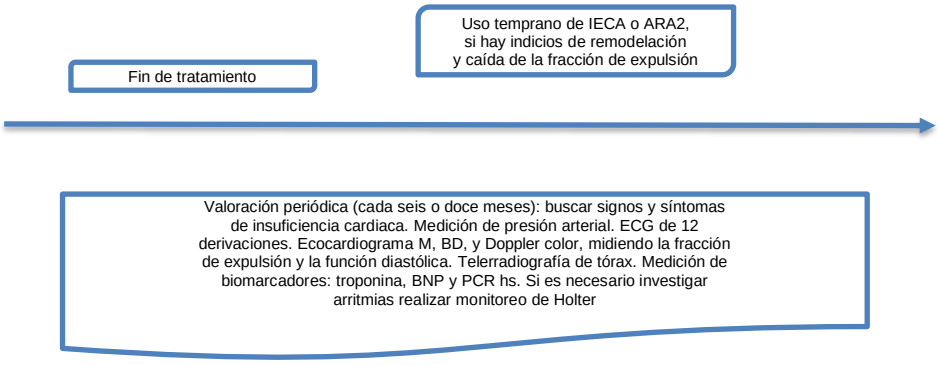
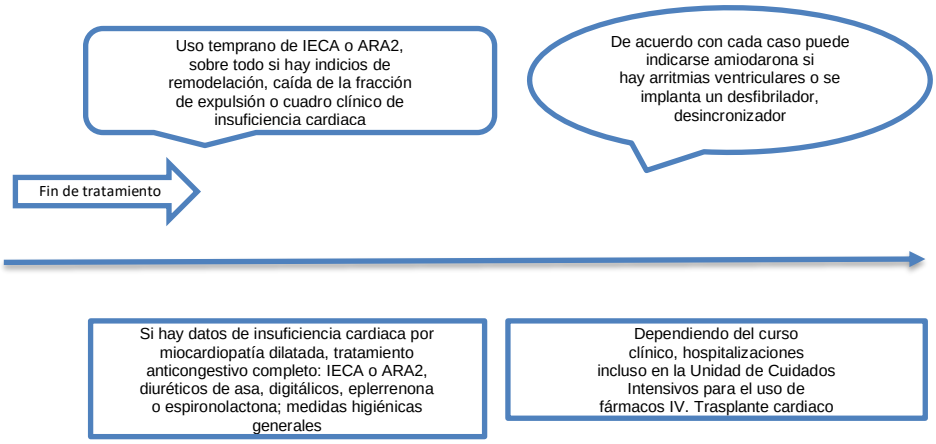


Figura 4.- fase de seguimiento tardío (evidencia de disfunción ventricular aguda o insuficiencia cardiaca)



María G. Jiménez-Carbajal et al, reportó en un estudio transversal y observacional realizado en el centro medico ABC en conjunto con el Centro Medico Nacional 20 de noviembre, en la ciudad de México en el año 2018, en el que incluyó 34 pacientes de 4 a 18 años de edad, 20 hombres y 14 mujeres, pertenecientes a la clínica de supervivientes de cáncer infantil, que los enfermos sometidos a radioterapia y antraciclinas presentaban un incremento en la frecuencia cardiaca y disminución en la fracción de eyección.[54]

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se estima que en México se presentan, aproximadamente 6 mil casos nuevos al año de cáncer en menores de 18 años de edad, entre ellos destacan las leucemias como el principal cáncer de la infancia, y abarcan el 50% de los casos; los linfomas un 15%, neuroblastomas 6%, osteosarcoma 6%, siendo estas las patologías oncológicas más frecuentes en la infancia y meritorias todas ellas de medicamentos farmacológicos cardiotóxicos, en diversas etapas del protocolo de tratamiento.

Considerando que la prevalencia de daño cardiaco en los pacientes con diagnóstico de cáncer en la infancia, puede llegar hasta el 57% en 20 años, convirtiéndose la toxicidad miocárdica en la segunda causa de morbimortalidad en sobrevivientes de cáncer en la edad infantil, la evaluación cardiológica inicial y monitorización rutinaria, se ha convertido en una de las principales estrategias preventivas en los pacientes con diagnóstico de cáncer infantil, con la finalidad de tratar de forma oportuna complicaciones tempranas y a largo plazo en los pacientes sobrevivientes de cáncer infantil.

Los protocolos establecidos en la actualidad en la literatura internacional mencionan un ecocardiograma basal con la finalidad de conocer el estado de la función del miocardio previo al inicio de tratamiento oncológico y posteriormente 6, 9 12 meses, con la finalidad de establecer daño producido durante el tratamiento de cáncer, así como establecer tratamiento en caso de haber daño y una vez cesado el tratamiento farmacológico electivo, la monitorización debe realizarse de forma anual por los siguientes 5 años, con la finalidad de detectar y tratar de forma oportuna el daño miocárdico tardío, inducido por el tratamiento oncológico, a menos que exista alguna situación preexistente que prolongue el seguimiento estrecho en estos pacientes .

2.1Pregunta de investigación

¿Cuál es el porcentaje de pacientes pediátricos que contaron con evaluación cardiológica basal, que ameritó tratamiento con quimioterapia cardiotóxica, atendidos en el servicio de Onco-hematología del Hospital para el Niño Poblano en el periodo de tiempo comprendido de enero de 2016 a diciembre de 2020?

3.- JUSTIFICACIÓN

El cáncer infantil ocupa cada vez, un lugar más alto dentro de la incidencia en las enfermedades de la infancia. Actualmente es la principal causa de morbi- mortalidad en niños entre 4 y 15 años de edad.

El Hospital Para el Niño Poblano es un centro de 3er nivel con acreditación para la atención y tratamiento de leucemias, tumores de SNC, tumores sólidos fuera de SNC, además es centro de referencia para la atención y tratamiento de estos pacientes. Actualmente en el hospital se reciben en promedio 130 pacientes nuevos por año con patología oncológica, dentro de estas patologías las leucemias agudas ocupan el primer lugar, seguida de tumores de SNC, tal cual se establece en la literatura.

Las antraciclinas son piedra angular en el tratamiento de los diferentes tipos de cáncer infantil así como algunos otros fármacos que de forma secundaria pueden generar cardiotoxicidad asociada al mecanismo de acción del mismo, acorde a la literatura la cardiotoxicidad es la principal complicación presentada en los sobrevivientes de cáncer, misma que genera disminución a la calidad de vida de esta población y que deja a los sobrevivientes de estas enfermedades con limitaciones funcionales que además generan limitación en la reinserción en las actividades comunes de la sociedad.

El objetivo de este estudio es conocer el porcentaje de pacientes a quienes se realizó evaluación cardiológica inicial, al momento de ser diagnosticados con algún tipo de cáncer cuyo tratamiento implica el uso de fármacos cardiotóxicos.

Este estudio tiene además la finalidad de establecer la necesidad de realizar de manera rutinaria evaluaciones de la función cardiaca, no solo inicial, sino también subsecuentes, de los pacientes con distintos tipos de cáncer que

ameritan el uso de fármacos cardiotóxicos como parte de su protocolo de tratamiento, para conocer y prevenir las complicaciones cardiológicas y con ello disminuir la morbi – mortalidad asociada a dichas complicaciones.

4.- OBJETIVOS

4.1.- OBJETIVO GENERAL:

Determinar el porcentaje de pacientes a quienes se les realizó evaluación cardiológica basal, al momento de haber sido diagnosticados con algún tipo de cáncer hematológico y/o tumor sólido fuera de SNC, en quienes como parte de su tratamiento implicó el uso de fármacos cardiotóxicos, atendidos en el Servicio de Onco-Hematología del Hospital para el Niño Poblano, en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2016 a diciembre de 2020.

4.2.- OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Determinar la distribución por sexo y edad de los pacientes con cáncer hematológico y/o tumores sólidos fuera del sistema nervioso central que tuvieron una evaluación cardiológica inicial previo tratamiento con quimioterapia específico.
2. Conocer las patologías oncológicas más frecuentes meritorias de uso de fármacos cardiotóxicos.
3. Conocer la cardiopatía congénita más frecuente diagnosticada al momento del primer ecocardiograma
4. Conocer el valor en porcentaje de la función cardiaca inicial de los pacientes pediátricos a los cuales se les realizó valoración cardiológica inicial, al momento de ser diagnosticados con algún tipo de cáncer cuyo protocolo de tratamiento implica el uso de fármacos cardiotóxicos.
5. Conocer que porcentaje de pacientes inician quimioterapia aún con una FEVI menor a la considerada normal por La Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular.

6. Conocer el porcentaje de pacientes a quienes no se les realizó una valoración cardiológica basal, previo al inicio de tratamiento oncológico
7. Determinar la distribución por grupo etario de los sujetos de investigación.

5.- HIPOTESIS

Por el tipo de estudio, no se amerita emitir hipótesis.

6.- TIPO DE ESTUDIO

Observacional, retrospectivo, descriptivo, retrolectivo, unicéntrico, homodémico.

6.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio exploratorio

6.2.- POBLACION

Pacientes menores de 18 años, mexicanos, con diagnóstico de cáncer, atendidos en el HNP

6.3.- MUESTRA

CALCULO DE LA MUESTRA

El cálculo de la muestra se considera a conveniencia ya que se tomaron en cuenta todos los pacientes diagnosticados con algún tipo de cáncer que dentro de su protocolo de tratamiento ameritó uso de fármacos cardiotóxicos, en un periodo de tiempo comprendido entre enero 2016 y diciembre 2020.

6.4.- UNIDAD DE ANALISIS

POBLACIÓN OBJETIVO:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer hematológico o tumores solidos fuera del SNC, atendidos en el servicio de Onco-hematología del Hospital para en niño poblano, en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2016 a diciembre de 2020.

7.- CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.1CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Expedientes de pacientes de cualquier sexo.
2. Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica y Mielocítica y con diagnóstico de tumores sólidos fuera de SNC, corroborado por un médico Oncólogo mediante aspirado de médula ósea y biopsia tumoral, en el Hospital para el Niño Poblano, mediante tinción con azul de metileno de los aspirados de médula ósea y la lectura de las mismas con microscopio electrónico y mediante revisión de reporte de patología y panel de inmunohistoquímica.
3. Expedientes de pacientes sin tratamiento con quimioterapia previo al ingreso al servicio de onco-hematología del Hospital para el Niño Poblano, en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2016 a diciembre de 2020.
4. Expedientes de pacientes que cuenten con los siguientes datos: edad, diagnóstico por aspirado de médula ósea, diagnóstico por reporte de patología con inmunohistoquímica, factores de riesgo (inmunofenotipo, protocolo de tratamiento utilizado); aspirado de médula ósea; registros de internamientos a través de notas por un médico especialista.

7.2.-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Expedientes de pacientes que no se haya iniciado tratamiento o trasladados a otra unidad.

7.3.- VARIABLES

NOMBRE Y TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO	Porcentaje obtenido como cociente de la resta entre el volumen telesistólico y el telediastólico, que estresa el estado fisiológico cardiaco, mayor al 50% como criterio de falla cardiaca	**Definición Operacional** Se tomará en cuenta el porcentaje obtenido de la medición ecográfica de los volúmenes de fin de sístole y diástole, especificado en los reportes de ecocardiografía **Indicador** Fracción de eyección (%)	Cuantitativa

ANTRACICLINAS	Antibióticos antracíclicos utilizados en el tratamiento de enfermedades neoplásicas malignas	Fármaco utilizado en la quimioterapia de los niños/niñas que acuden al HNP	Cualitativa
TUMOR SÓLIDO	Masa anormal de tejido que, por lo general, no contiene áreas con quistes o líquidas	Paciente diagnosticado mediante reporte de inmunohistoquímica , emitido por patología	Cualitativa
LEUCEMIA AGUDA	Proliferación no controlada de una clona de precursores hematopoyéticos de estirpe linfoide o mieloide	Diagnosticado mediante aspirado de medula ósea y tipificado por inmunofenotipo	cualitativa
SEXO	Conjunto de ideas, creencias y atribuciones en base a la diferenciación sexual.	Masculino, femenino.	Cualitativa dicotómica
EDAD	Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta		Cuantitativa continua

	el momento de referencia.		

ESTRATEGIA DE TRABAJO

Se solicitó la base de datos de los pacientes con diagnóstico de leucemias agudas y tumores solidos fuera del SNC, atendidos en el servicio de onco-hematología pediátrica del Hospital para en Niño Poblano en un periodo de tiempo comprendido de enero de 2016 a diciembre del 2020.

Se realizó un listado de expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemias agudas y tumores sólidos fuera del SNC.

Se realizó la búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

Se realizó recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio (edad, sexo, diagnóstico por aspirado de medula ósea, inmunofenotipo e inmunohistoquímica) y alteraciones ecocardiográficas adicionales reportadas.

Se creó una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada para su análisis posterior con el programa estadístico STATA versión 11.

TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Se realizó un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas se realizó el cálculo de la media y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos dependiendo del tipo de distribución. (Edad, diagnósticos); mientras que para las variables categóricas se obtuvieron proporciones (sexo, reporte de patología, inmunohistoquímica, dosis total de antraciclinas, cardiotoxicidad establecida

RECOLECCION DE INFORMACION

Se vaciaron los datos y una vez que se obtuvo la información se ordenaron, y clasificaron en función de los criterios pertinentes al objeto de investigación y se procedió a realizar el análisis de resultados.

ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:

Una vez clasificados los resultados se procedió al análisis descriptivo correspondiente. Se realizó un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas se realizó el cálculo de la media y desviación estándar o medianas con mínimos y máximos dependiendo del tipo de distribución. (Edad, diagnósticos); mientras que para las variables categóricas se obtendrá proporciones (sexo, FEVI, cardiopatía previa, inmunofenotipo, inmunohistoquímica).

Se realizó una descripción de los valores obtenidos de las variables de desenlace como fueron: tipos de tumores sólidos, edad, sexo, características ecocardiográficas más frecuentes, con la finalidad de reportar las características de estos pacientes previo al inicio de quimioterapia.

8.- ASPECTOS ÉTICOS

En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964, y cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica, y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18°deg; Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29°deg; Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35°deg; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41° Asamblea Médica Mundial (Hong Kong,1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

Éste estudio se llevó acabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

Estos mecanismos de seguridad consistirán en:

1. Revisión de este protocolo por el comité de investigación del Hospital para el Niño Poblano

2. Se archivó la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 5 años.

3. Se pondrá a disposición del Comité de Ética, de Investigación, y del Jefe de Servicio toda la información obtenida en este estudio

4. Asegura la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes.

5. No se cobró por estudio.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los investigadores responsables señalan que no existe conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación.

9.- LOGISITICA Y ASPECTOS FINANCIEROS

RECURSOS:

MATERIALES:

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos
- Reporte de ecocardiogramas

HUMANOS:

Residente de Pediatría: Realizará el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico, recolectará la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.

Investigadores responsables: Elaboración del protocolo y marco teórico y seguimiento del estudio.

Asesor metodológico: Es el responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, la redacción de éste, así como apoyar en el análisis de la información para la presentación de los resultados.

FINANCIAMIENTO:

El presente estudio no contó con financiamiento externo al Hospital para el Niño Poblano, dado que es un estudio descriptivo y retrolectivo no generará gastos adicionales al Hospital para el Niño Poblano

Los gastos derivados de la elaboración, revisión y redacción de este estudio, fueron absorbidos por el médico residente de pediatría que desarrolla el tema, con fines de obtener el título de pediatra.

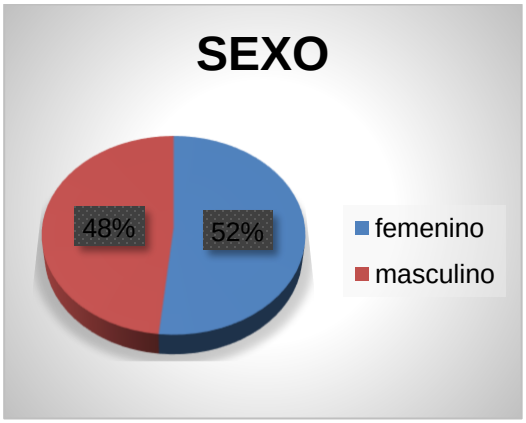
10.- RESULTADOS

Durante este estudio se realizó la revisión de 657 expedientes en total, de pacientes atendidos en el Hospital para el niño poblano, en un periodo de tiempo comprendido entre enero de 2016 a diciembre de 2020 en el servicio de Onco- hematología, con diagnóstico de leucemias agudas linfoblásticas, leucemias agudas mieloblásticas y tumores sólidos fuera de SNC, cuyo protocolo de tratamiento incluía fármacos con capacidad de producir cardiotoxicidad.

Se descartaron 88 expedientes por no cumplir con los criterios de inclusión, derivado de haber sido diagnosticados fuera del HNP, haber recibido tratamiento fuera del mismo. Del total de los expedientes revisados, solo 569 expedientes cumplían con el diagnóstico de cáncer hematológico y tumores sólidos fuera del SNC, que ameritó dentro de su protocolo de tratamiento el uso de fármacos con capacidad de generar como efecto secundario cardiotoxicidad.

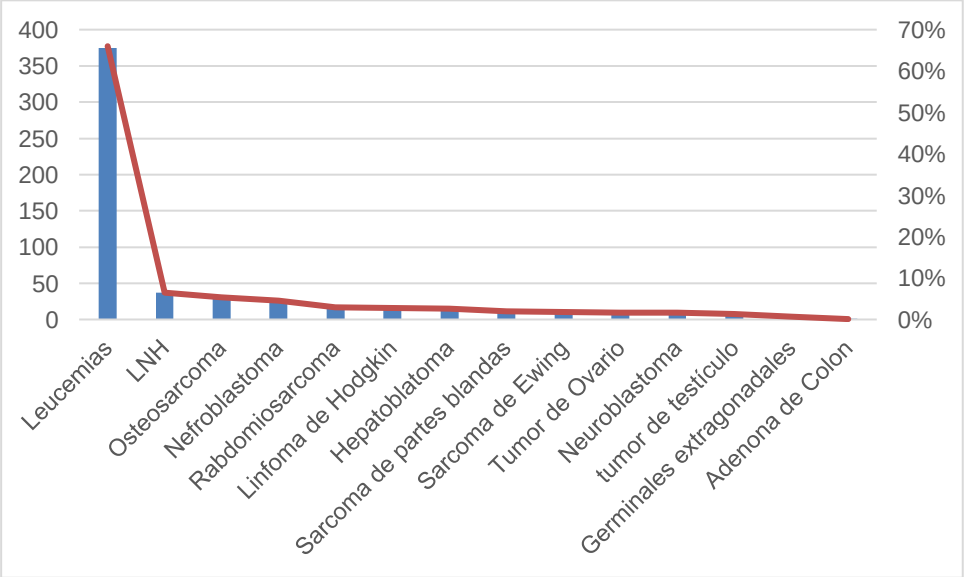
De los 569 pacientes incluidos en este estudio podemos observar que la mayor incidencia acorde al sexo se presenta en las mujeres, con un porcentaje de 52% que corresponde a 294 pacientes, y el 48% restante fueron hombres (275 pacientes). (figura 5)

Figura 5.- Incidencia de enfermedades onco-hematológicas y tumores solidos fuera del SNC en el Hospital para el niño poblano



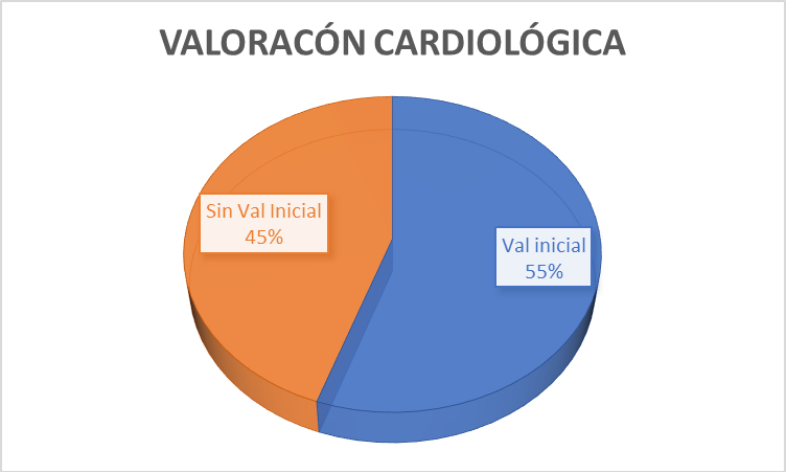
Las patologías oncológicas más frecuentes reportadas en el Hospital para el Niño Poblano en el periodo de tiempo comprendido en este estudio fueron los siguientes; leucemias agudas linfoblásticas y mieloblásticas en un 66% (375 pacientes) siendo la neoplasia más frecuente en la población oncológica diagnosticada en nuestra institución, en segundo lugar está el linfoma no Hodgkin con un 6.5% (37 pacientes), el tercer lugar lo ocupan los pacientes con diagnóstico de Osteosarcoma con un 5.4%(31), después el tumor de Wilms con un 4.5%(26), los Tumores germinales con un 4% (21 pacientes), Rabdomiosarcoma con un 3%(16), el Linfoma de Hodgkin con 2.8%(16), Hepatoblastoma 2.6%(15), Sarcoma de partes blandas 2%(12), Sarcoma de Ewing 1.8%(10), Neuroblastoma 1.6%(9), adenocarcinoma de colon 0.1%(1). (figura 6)

Figura 6.- Patologías oncológicas mas frecuentes en el Hospital para el niño poblano



Se realizó una búsqueda intencionada de las valoraciones ecocardiográficas de los 569 pacientes, posterior a haberse hecho el diagnóstico oncológico pero previo a haber iniciado quimioterapia, encontrando que de los 569 pacientes que cumplían con los criterios de selección por diagnóstico solo el 55 % (315 pacientes) contaban con valoración ecocardiográfica inicial. (figura 7)

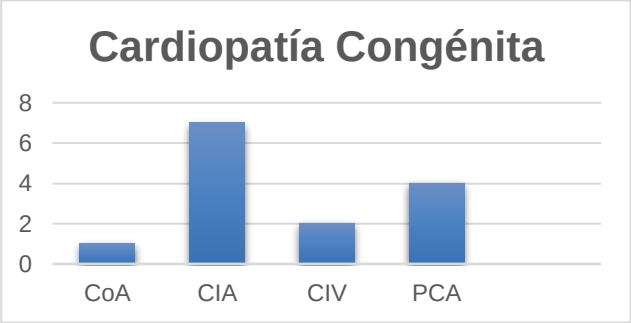
Figura 7.- **Valoración ecocardiográfica en pacientes con patologías oncológicas previo a su inicio de quimioterapia en el hospital para el niño poblano del 2016 al 2020.**



De los 569 pacientes incluidos en el estudio, el 45 % (254 pacientes) iniciaron quimioterapia con fármacos cardiotóxicos sin tener valoración inicial de cardiología, desconociendo por ende la condición cardiaca pre existente de estos pacientes.

De los 569 pacientes incluidos en el estudio, se encontró que la cardiopatía preexistente más frecuente al momento de la valoración cardiológica inicial fue comunicación interauricular (CIA) con un 2.2% (7), en segundo lugar persistencia del conducto arterioso (PCA) con un 1.2% (4 pacientes), posteriormente comunicación interventricular (CIV) con un 0.6% (2 pacientes) y por ultimo coartación de aorta (CoA) con 0.3% (1 paciente). (figura 8)

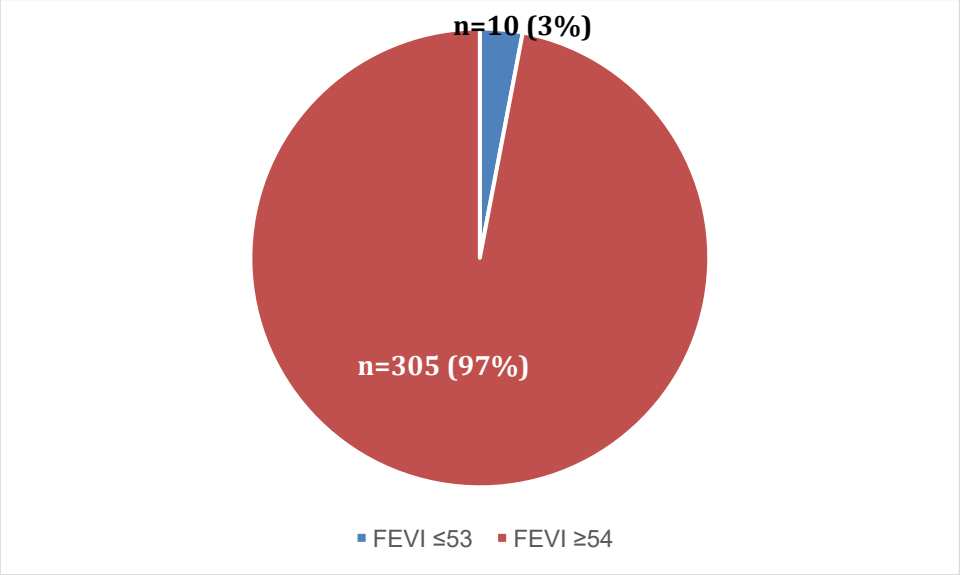
Figura 8.- Cardiopatías congénitas más frecuentes en población del hospital para el niño poblano en pacientes con cáncer en valoración ecocardiográfica inicial previo a inicio de quimioterapia



De los (315 pacientes) que si contaron con valoración cardiológica inicial, la media de la FEVI basal, previa al inicio de tratamiento oncológico fue de 65%.

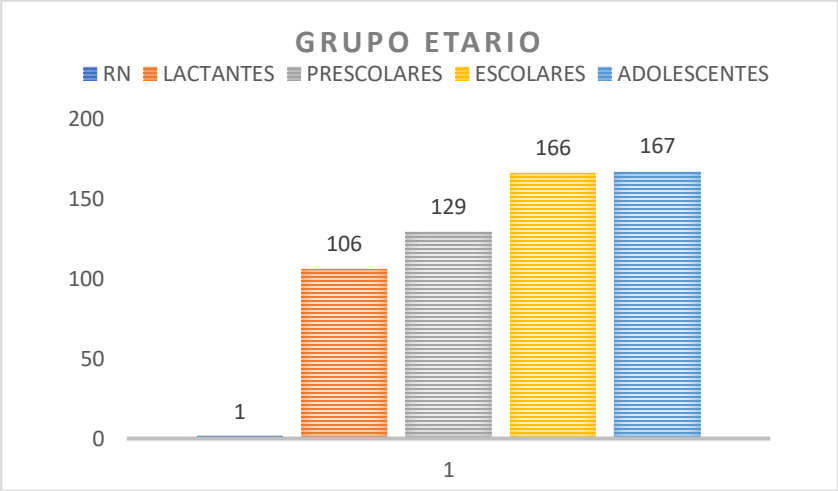
Del total de pacientes que contaron con valoración inicial (n=315), el porcentaje de pacientes que iniciaron tratamiento con fármacos cardiotóxicos con una FEVI menor de 53% fue de 3% (10 pacientes). (Figura 9)

Figura 9.- Porcentaje de pacientes que inician quimioterapia con una FEVI menor al 53%, lo que condiciona un factor de riesgo importante.



Acorde al grupo etario, se observó que el porcentaje de pacientes recién nacidos (edad en meses comprendida de 0 a 28 días) fue de 0.1%, (1 paciente) lactantes (edad en meses comprendida de 1 a 24) fue de 19% (106 pacientes), prescolares (edad en meses comprendida entre 36 a 60) fue de 23% (129 de pacientes), escolares (edad en meses comprendida entre 72 a 132) fue de 28.9% (166 de pacientes), adolescentes (edad en meses comprendida entre 144 a 216) fue de 29% (167 de pacientes) (Figura 10).

Figura 10.- Porcentaje de pacientes por grupo etario en quienes aplicó nuestro estudio.



11.- DISCUSIÓN

El cáncer infantil ocupa cada vez, un lugar más alto dentro de la incidencia en las enfermedades de la infancia. Actualmente es la segunda causa de morbi- mortalidad en niños entre 4 y 15 años de edad.

El Hospital Para el Niño Poblano es un centro de 3er nivel con acreditación para la atención y tratamiento de leucemias y tumores sólidos fuera de SNC, además es centro de referencia para la atención y tratamiento de estos pacientes. Actualmente en el hospital se reciben en promedio 130 pacientes nuevos por año con patología oncológica, dentro de estas patologías las leucemias agudas ocupan el primer lugar, seguida de tumores de SNC, tal cual se establece en la literatura.

La cardiotoxicidad inducida por fármacos utilizados con fines antineoplásicos ha sido perfectamente documentada en las últimas décadas, entre los fármacos más relacionados con este efecto secundario, se encuentran las antraciclinas y ciclofosfamida. Siendo dos fármacos de uso frecuente en el tratamiento de cánceres infantiles y teniendo una incidencia de estas enfermedades de hasta 126 casos por millón de habitantes por año según la OMS, se han realizado estudios de evaluación cardiológica y seguimiento a largo plazo con ecocardiogramas demostrando siempre una disminución de la fracción de eyección en los pacientes sobrevivientes, aumentando en estos hasta 8 veces la morbi-mortalidad por enfermedades cardiacas.

Es posible observar en el estudio de María G. Jiménez-Carbajal et al 2021, en el que se realizó seguimiento a 34 pacientes supervivientes a cáncer infantil con valoración cardiovascular una disminución de la fracción de eyección, taquicardia, alteraciones en el electrocardiograma como bloqueos y extrasístoles.

Por otro lado, sabiendo que la incidencia reportada en nuestro país (México) de cardiopatías congénitas según el instituto nacional de cardiología es aproximadamente de 10 mil a 12 mil niños por año y que de estas cifras, la cardiopatía congénita más frecuente es la CIA y que además esta ultima mencionada puede cursar asintomática dependiendo de la severidad del conducto, se hace mas necesario una revisión obligatoria en pacientes que van iniciar quimioterapia cardiotóxica para poder prevenir y/o conocer los factores de riesgo asociados que tendrán los pacientes diagnosticados con cáncer infantil que necesiten tratamiento con cardiotóxicos.

En cuanto a lo encontrado en nuestro estudio, se puede observar que aun sabiendo la incidencia de alteraciones cardiacas preexistentes, encontrando también que la cardiopatía congénita más frecuente diagnosticada en el Hospital para el Niño Poblano fue Comunicación Interauricular (CIA) e inicio de quimioterapia cardiotóxica con FEVI <53%, entre otras como factores de riesgo de morbilidad-mortalidad aun no se tiene protocolizado la realización de valoración cardiovascular previo al inicio de quimioterapia. Esto concuerda con los propuesto en el estudio de María G. Jiménez-Carbajal et al 2021, en donde aunque la población estudiada está muy por debajo de la incidencia de cáncer infantil por año reportado en nuestro país, en el 100% de los pacientes estudiados se encontró alguna alteración funcional demostrada por electrocardiograma y/o ecocardiograma, lo que refuerza lo reportado en diversos estudios internacionales en cuanto a la alta incidencia de cardiotoxicidad por quimioterapia y la importancia de la valoración previa al inicio de cardiotóxicos.

En nuestra investigación, encontramos que del 100% de nuestros pacientes estudiados, 45% de estos en los últimos 5 años, no cuentan con una valoración inicial, es decir 4.5 de cada 10 niños diagnosticados con cáncer en el hospital para el niño poblano que requirieron iniciar quimioterapia con tratamientos cardiotióxicos no se les realizó un ecocardiograma inicial, lo que

concuerda con la publicación realizada por Alejandra Meaney, Eduardo Meaney et al 2009. En donde describen estrategias de prevención ante la falta de abordaje cardiovascular inicial completo en pacientes oncológicos. Entre estas se encuentra valorar si existe cardiopatía preexistente, hipertensión arterial sistémica, obesidad, dislipidemias, ECG de 12 derivaciones, telerradiografía de tórax, ecocardiograma, troponina, BNP, PCR, todo con la finalidad de conocer cuantos factores de riesgo tienen los pacientes al momento previo de iniciar quimioterapia y así tomar en cuenta el pronostico en cuanto a la morbi-mortalidad ya no solo por el cáncer infantil que presente, sino por los mismos efectos adversos de la quimioterapia a nivel cardiovascular.

Por otro lado, otro de nuestros objetivos fue conocer cuantos de los pacientes a los que si se le realizó ecocardiograma inicial, se les administraba quimioterapia cardiotóxica aun con una FEVI <53% (lo que condiciona un factor de riesgo mayor de cardiotoxicidad a largo plazo) y se encontró que del 100% de pacientes a los que si se les realizó ecocardiograma previo a QT, 3.1% (n=10) contaban con una FEVI inicial menor a 53%.

El estudio logró demostrar que hacen falta seguir los protocolos propuestos por organismos internacionales sustentados en estudios bien descritos sobre cardiotoxicidad y morbi-mortalidad en pacientes supervivientes de cáncer infantil o bien implementar un protocolo institucional de abordaje inicial de pacientes con alto riesgo de cardiotoxicidad, sustentado en que la segunda causa de muerte en pacientes sobrevivientes de cáncer son derivadas de la cardiotoxicidad inducida por el tratamiento oncológico previamente recibido, solo antecedido por segundas neoplasias.

12.-CONCLUSION

La cardiotoxicidad por quimioterapia es la principal causa no oncológica de complicaciones graves y el riesgo persiste hasta 45 años posterior a haber terminado la el tratamiento con quimioterapia cardiotóxica, además de ser la segunda causa de muerte después de nuevas neoplasias, disminuyendo la calidad de vida y la función de pacientes supervivientes a cáncer infantil.

Es importante además mencionar que el cáncer infantil en la última década ha tenido un avance en el sitio de ocupación de morbi mortalidad en la población infantil a nivel mundial y nacional, convirtiéndose en la actualidad en la segunda causa de muerte en niños de 4 a 15 años de edad, precedida solo por los accidentes. El auge en nuevas terapias de tratamiento para el cáncer, así como las mejoras en los servicios de salud y los avances en la terapia de soporte ha permitido un incremento en la sobrevida de los pacientes con patología oncología, lo cual deriva en un número mayor de sobrevivientes de cáncer, a quienes es importante y necesario mejorar las condiciones de vida general, y disminuir las comorbilidad, así como las limitaciones funcionales.

El conocimiento por parte de especialistas en el área de pediatría, oncología pediátrica, cardiología pediátrica de las complicaciones cardiológicas por tratamiento con quimioterapia para cáncer infantil, principalmente antraciclinas, es de suma importancia ya que hará posible protocolizar a todo aquel paciente con reciente diagnostico de cáncer a valoración cardiológica inicial, así mismo sabrá reconocer y llevar a cabo estrategias de prevención y mejor elección de fármacos para tratamiento de cáncer, disminuyendo así la morbi-mortalidad en pacientes supervivientes.

13.- REFERENCIAS

BIBLIOGRAFIA

1.- Madonna R. Diagnostico y prevención de la cardiotoxicidad inducida por fármacos antineoplásicos: de la imagen a las tecnologías “ómicas”. Rev Esp Cardiol. 2017;70(7):576–582.

2.- Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. Eur Heart J. 2013 Apr;34(15):1102-11.

3.-Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, Lamantia G et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high dose chemotherapy. Ann Oncol. 2002; 13: 710-715.

4. Smiseth OA, Edvardsen T, Skulstad H. Cardioprotection during chemotherapy J Am Coll Cardiol. 2013; 61: 23.

5.- Frishman WH, Sung HM, Yee HC, Liu LL, Keefe D, Einzig AI, Dutcher J. Cardiovascular toxicity with cancer chemotherapy. Curr Probl Cancer. 1997 Nov-Dec;21(6):301-60.

6.- Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. Drug Saf. 2000 Apr;22(4):263-302.

7.- Velásquez CA, et al. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. Rev Colomb Cardiol. 2015.

8.- Klaassen CD, Casarett LJ, Doull J, editores. Casarett and Doull´s toxicology: the basic science of poisons. 8th ed. New York: McGraw Hill Education; 2013. p. 1454, p.

9.- Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, Rubino M, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. J Am Coll Cardiol 2010; 55:213 –220

10.- Zylberman M, Agüero R. Consenso de diagnostico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. Rev Argent Cardiol. 2013; 81 suplemento 5:1-64

11.- Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. N Engl J Med. 1995;332(26):1738-43.

12.- Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, Miller TL, et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: longterm follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. Lancet Oncol. 2010;11(10):950-61.

13.- López-Velarde PT y col. Prevención y tratamiento de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer An Med (Mex) 2014; 59 (1): 54-60.

14.- Simůnek T, Stérba M, Popelová O, Adamcová M, Hrdina R, Gersl V. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. Pharmacol Rep. 2009 Jan-Feb;61(1):154-71.

15.- Stěrba M, Popelová O, Vávrová A, Jirkovský E, Kovaříková P, Geršl V, Simůnek T. Oxidative stress, redox signaling, and metal chelation in anthracycline cardiotoxicity and pharmacological cardioprotection. Antioxid Redox Signal. 2013 Mar 10;18(8):899-929.
16.- Serrano C, Cortés J, De Mattos-Arruda L, Bellet M, Gómez P, Saura C, Pérez J, Vidal M, Muñoz-Couselo E, Carreras MJ, Sánchez-Ollé G, Tabernero J, Baselga J, Di Cosimo S. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. Ann Oncol. 2012 Apr;23(4):897-902.
17.- Hurtado S, Mejia AM, Sanabria A. Carditoxicidad por quimioterapia Un enfoque práctico para el clínico. Insufic Card. 2011; 6(3):131-43.
18.- Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis and management. J AM Coll Cardiol. 2009; 53: 2231-2247.
19.- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016 Sep 21;37(36):2768-2801.
20.- López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-onco-hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. Rev Esp Cardiol. 2017;70(6):474-86.
21.- Dessì M, Piras A, Madeddu C, Cadeddu C, Deidda M, Massa E, Antoni G, Mantovani G, Mercuro G. Long-term protective effects of the angiotensin receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress and myocardial dysfunction. Exp Ther Med. 2011 Sep;2(5):1003-1009.
22.- Valbuena-López S, Hinojar R, Puntmann VO. Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiology Practice: A Concise Guide to Image Acquisition and Clinical Interpretation. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016 Feb;69(2):202-10.
23.- Andreadou I, Papaefthimiou M, Zira A, Constantinou M, Sigala F, Skaltsounis AL, Tsantili-Kakoulidou A, Iliodromitis EK, Kremastinos DT, Mikros E. Metabonomic identification of novel biomarkers in doxorubicin cardiotoxicity and protective effect of the natural antioxidant oleuropein. NMR Biomed. 2009 Jul;22(6):585-92.
24.- Andreadou I, Mikros E, Ioannidis K, Sigala F, Naka K, Kostidis S, Farmakis D, Tenta R, Kavantzas N, Bibli SI, Gikas E, Skaltsounis L, Kremastinos DT, Iliodromitis EK. Oleuropein prevents doxorubicin-induced cardiomyopathy interfering with signaling molecules and cardiomyocyte metabolism. J Mol Cell Cardiol. 2014 Apr; 69:4-16
25.- Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, Damaj GL, Salem JE, Barlesi F, Farnault L, Charbonnier A, Mirabel M, Champiat S, Cohen-Solal A, Cohen A, Dolladille C, Thuny F. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment:

A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines. J Am Heart Assoc. 2020 Sep 15; 9(18):e018403.
26.- Volkova M, Russell R. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. Curr Cardiol Rev 2011(7):214-220.
27.- American Society of Clinical Oncology 2008 Clinical Practice Guideline Update: Use of Chemotherapy and Radiation Therapy Protectants. jop. ascopubs.org/cgi/content/full/4/6/277.
28.- López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, ¬Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-onco-hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. Rev Esp Cardiol. 2017;70(6):474-86.
29.- 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 ASE and the EACVI. J Am Soc Echocardiogr. 2014;27(9):911-39.
Smiseth OA, Edvardsen T, Skulstad H. Cardioprotection during chemotherapy: need for faster transfer of knowledge from cardiology to oncology and role for a cardio-oncologist. J Am Coll Cardiol. 2013 Jun 11;61(23):2363-4.
30.- Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Pérez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. N Engl J Med. 1991; 324:808-815.
31. Fajardo-Gutiérrez A, Rendón-Macías ME, Mejía-Aranguré JM. Epidemiología del cáncer en niños mexicanos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011; 49:S43-S70
32.- Rivas-Ruiz R, et al.: Factores predictivos de cardiotoxicidad. Gac Med Mex. 2020; 156:218-224.
33.- Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. JAMA. 1991; 266:1672-1677
34.- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Conteo de Población y Vivienda 2010. México: INEGI; 2011
30.-Serrano-Olvera A. Strategies of cardioprotection; is effectiveness of chemotherapy affected? GAMO Vol. 8 Suppl. 3 2009:13-19
31.- Morales-Vázquez F. Cardioprotective strategies in adults' oncology. GAMO Vol. 8 Suppl. 3 2009:40-52
32.- Mock V, Burke MB, Sheehan P, Creaton EM, Winningham ML, McKenney-Tedder S, et al. A nursing rehabilitation program for women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. Oncol Nurs Forum 1994;21(5):899-907
33.- Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. JAMA 2005;293(20):2479-86.
34.- Sawyer D, Peng X, Pentassuglia L, et al. Mechanism of anthracycline cardiac injury: Can we identify strategies for cardioprotection? Prog Cardiovasc Dis 2010;53(2):105-113

35.- Rivas-Ruiz R, Villasís-Keever M, Miranda-Novales G, Castelán-Martínez OD, Rivas-Contreras S. Outpatient treatment for people with cancer who develop a low-risk febrile neutropaenic event. Cochrane Database Syst Rev. 2019;3:CD009031
36.- Weiss RB. The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? Semin Oncol. 1992;19:670-686.
37.- Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME Jr, Ruccione K, Smithson WA, Robison LL. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol. 2001;19:3163-3172.
38.- 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;355:1572-1582.
35.- Plana J. La quimioterapia y el corazón. Rev Esp Cardiol 2011; 64(5):409-415
36.- Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R Jr, Lawrence J, Avis N, Ellis LR, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6(8):877-85.
37.- Dolci A, Dominici R, Cardinale D, et al. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-Induced cardiotoxicity. Systematic Review of the literature and recommendations for use. Am J Clin Pathol 2008;130:688-695.
38.- Nakamae H, Tsumura K, Terada Y. Notable Effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorrubicin, vincristine and prednisolone. Am Cancer Soc 2005(104)11:2492-2498
39.- Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicintreated lymphoma patients: A prospective, parallel-group, randomized, controlled study with-36 month follow-up. Am J Hematol 2010:85(11):894-896.
40.- Reulen RC, Winter DL, Frobisher C, Lancashire ER, Stiller CA, Jenney ME, Skinner R, et al. Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. JAMA. 2010;304:172-179
41.- Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. JAMA. 1991;266:1672-1677
42.- Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Voûte PA. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. Ann Oncol. 2002;13:503-512.
43.- Cardenas-Cardos R. Mechanisms of cardiotoxicity induced by chemotherapy. GAMO Vol. 8 Suppl. 3 2009:3-7.
44.- Jones A, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney P, Gilmour IM, Robb SD, et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. Br J Cancer 2009; 100:684-692.

45.- Bovelli D, Plataniotis G, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010;21(suppl 5):v277-v282.
46.- 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;13:1-10.
47.- Lipshultz SE, Cochran TR, Franco VI, Miller TL. Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;10(12):697-710.
48.- Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A, Asselin B, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. Crit Rev Oncol Hematol. 1998;27(1):53-68.
49.- Jiménez-Carbajal MG. Study and cardiovascular follow-up of children and adolescents undergoing oncohematological treatments. Why, how and when?. Arch Cardiol Mex. 2020;90(4)
50.- Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? J Clin Oncol 2008;26:1201 –1203..
51.- Lenihan DJ, Cardinale DM. Late cardiac effects of cancer treatment. J Clin Oncol 2012;30:3657 –3664.
52.- Sawyer D. Anthracyclines and heart failure. N Engl J Med. 2013; 368(12):1154-1156
53.- Alejandra Meaney, Eduardo Meaney, et al. Estrategias de prevención en pacientes oncológicos tratados con antraciclinas. GAMO Vol. 8 Supl. 3 2009: 87-89
54.- Maria G. Jimenez-Carbajal, Sandra P. Antunez-Sanchez et alo. Evaluacion cardiovascular de pacientes sometidos a tratamientos oncológicos en una clinica de supervivientes de cáncer infantil en México. Archivos de cardiologia, México 2021.