



Benemerita Universidad Autónoma De  
Puebla

FACULTAD DE MEDICINA



Hospital Para El Niño Poblano

Tesis para obtener el diploma de especialidad en:

## Pediatría

Titulo:

**Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia en pacientes  
con diagnóstico de leucemias y tumores sólidos  
malignos fuera del sistema nervioso central, experiencia  
en 5 años en el Hospital Para El Niño Poblano**

Presenta:

Óscar Alejandro Santana Vargas

Asesores expertos:

Dra. Cynthia Shanat Cruz Medina

Asesor Metodológico

Dr. Froylán Eduardo Hernández Lara González

PUEBLA, PUEBLA. 1 – MARZO – 2024

No. CVU 2028852

<b>RESUMEN</b> .....	<b>3</b>
<b>INTRODUCCION</b> .....	<b>4</b>
<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>5</b>
ANTECEDENTES GENERALES .....	5
ANTECEDENTES ESPECIFICOS.....	9
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>11</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>13</b>
GENERAL .....	13
ESPECIFICOS.....	13
<b>MATERIAL Y METODOS</b> .....	<b>14</b>
CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	14
<i>De inclusión</i> .....	14
<i>De exclusión</i> .....	15
<i>De eliminación</i> .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
ESTRATEGIAS DE TRABAJO .....	15
RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	15
ANÁLISIS DE INFORMACIÓN .....	15
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>17</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>22</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>25</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>27</b>

## RESUMEN

En la actualidad el cáncer representa el 21% de las causas de defunción por enfermedades crónicas no transmisibles.

El tratamiento para dichas patologías onco-hematológicas ha experimentado grandes avances en los últimos años; con la introducción de nuevos fármacos, adicionales a la quimioterapia convencional, alcanzando una disminución en las tasas de morbimortalidad secundarias a estas y, por lo tanto, un mejor pronóstico.

Sin embargo existen una gran variedad de efectos adversos en los distintos esquemas de quimioterapia, y muchos de ellos se asocian a diferentes grados de toxicidad cardíaca que pueden cambiar el pronóstico de un paciente con dichas patologías, así como las condiciones de vida de los sobrevivientes de cáncer.

Se realizó un estudio de cohorte, observacional, analítico, longitudinal, unicéntrico y homodénico. Donde se analizaron 430 expedientes del hospital para el niño poblano con diagnóstico de leucemias y tumores sólidos fuera del sistema nervioso central, En el periodo 2017-2021. el objetivo principal fue Conocer la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia en estos pacientes.

Los resultados revelaron que, de los 430 expedientes analizados durante este periodo, se observó que en los casos con al menos dos evaluaciones cardiológicas (174 pacientes - 40.4%), el 56% presentaron una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor al 5%, 38% tuvieron una disminución en el rango del 5 al 10%, y el 6% mostraron una disminución de la FEVI mayor al 10%

La cardiotoxicidad inducida por tratamientos oncológicos se ha convertido en un tema de gran interés en la comunidad médica debido a su potencial impacto adverso en la salud cardiovascular de los pacientes tanto durante el tratamiento como a largo plazo en los supervivientes de cáncer. Estos resultados subrayan la importancia de una vigilancia cuidadosa y un seguimiento adecuado de la función cardíaca en pacientes sometidos a terapias oncológicas.

## INTRODUCCION

En la actualidad, el cáncer representa el 21% de las causas de defunción por enfermedades crónicas no transmisibles, siendo una de las principales causas de mortalidad en niños y adolescentes a nivel mundial. En México, se diagnostican alrededor de 300,000 casos de cáncer infantil anualmente, con aproximadamente 2,000 muertes al año. Es la segunda causa de muerte en niños mayores de un año y la primera entre los niños de cinco a 14 años, con una tasa de mortalidad del 4 al 5% por cada 100,000 habitantes.<sup>1</sup>

El cáncer infantil abarca diversos tipos de tumores, siendo la leucemia la más común, seguida de los tumores del sistema nervioso central, linfomas, neuroblastomas y tumores primarios de hueso, como el tumor de Wilms. El tratamiento de estas enfermedades ha avanzado significativamente en los últimos años, incorporando nuevos fármacos además de la quimioterapia convencional, lo que ha mejorado las tasas de supervivencia y pronóstico.<sup>28</sup>

Sin embargo, estos tratamientos también conllevan efectos adversos, muchos de los cuales están asociados a diferentes grados de toxicidad cardíaca. La cardiotoxicidad se ha convertido en una preocupación significativa, ya que puede afectar el pronóstico y la calidad de vida de los sobrevivientes de cáncer infantil. Se estima que la prevalencia de daño cardíaco en estos pacientes puede llegar hasta el 57% en 20 años, siendo la segunda causa de morbimortalidad en este grupo.<sup>2</sup>

Entre los agentes quimioterapéuticos citotóxicos más efectivos y prescritos se encuentran las antraciclinas, que incluyen la doxorrubicina. Aunque han demostrado eficacia en la inhibición de la replicación del ADN y la generación de radicales libres en células cancerosas, su limitación principal radica en la cardiotoxicidad dependiente de la dosis. Estudios han revelado que dosis acumuladas superiores a ciertos umbrales, como 550 mg/m<sup>2</sup>, están asociadas con un aumento significativo en la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva.<sup>3</sup>

La manifestación de cardiotoxicidad suele ocurrir después de finalizar el tratamiento con antraciclinas, dividiéndose en "inicio temprano" si aparece durante el primer año y "inicio tardío" si se manifiesta después de ese período.<sup>1</sup>

Diversos factores de riesgo, como la edad, género, radioterapia mediastinal, hipertensión arterial, terapia concomitante con ciertos fármacos y condiciones cardíacas preexistentes, contribuyen a la susceptibilidad a la cardiotoxicidad.<sup>1,5</sup>

# ANTECEDENTES

## ANTECEDENTES GENERALES

En la actualidad el cáncer representa el 21% de las causas de defunción por enfermedades crónicas no transmisibles.<sup>1</sup>

El tratamiento para las diversas enfermedades onco-hematológicas, ha experimentado significativos progresos en los últimos años; la incorporación de nuevos medicamentos, además de la quimioterapia convencional, ha resultado en una reducción de los índices de morbimortalidad asociadas a estas patologías, generando así un pronóstico más favorable.<sup>1</sup>

Se pueden listar una amplia gama de efectos secundarios en los diversos regímenes de quimioterapia y radioterapia, muchos de los cuales se han visto vinculados a diferentes niveles de cardiotoxicidad capaces de influir desfavorablemente en el pronóstico de pacientes con patologías onco-hematológicas. Además, estas condiciones pueden afectar la calidad de vida de los sobrevivientes de cáncer, ya que el sistema cardiovascular presenta una capacidad de respuesta limitada a estos efectos. Por lo tanto, es esencial poseer un conocimiento detallado de los diversos medicamentos y su toxicidad en el sistema cardiovascular.<sup>1</sup>

El abordaje de la cardiotoxicidad por quimioterapia en los diversos artículos de revisión disponibles hasta la fecha en la literatura se ha realizado desde distintas perspectivas. El primer concepto importante a considerar es que puede haber daño a miocardio, sin que haya manifestaciones clínicas, y el establecimiento del diagnóstico puede realizarse con métodos bioquímicos y/o histopatológicos; el sistema de estadificación de efectos adversos asociados a fármacos establecido en 1981 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) no considera cambios en los estudios de laboratorio cardiovasculares (como elevaciones de troponina t o i); sin embargo, el national cancer institute los incluye.<sup>2</sup>

Las antraciclinas presentan como restricción la cardiotoxicidad, la cual es dosis-dependiente. Esta preocupación se evidenció inicialmente en el estudio dirigido por Von Hoff y su equipo, donde un 2.2% de los pacientes bajo tratamiento con doxorubicina experimentaron signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. Estos síntomas se caracterizaron por la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Se identificó que un determinante clave en la insuficiencia cardíaca era la dosis acumulada de antraciclinas, siendo igual o superior a 550 mg/m<sup>2</sup>. Estudios posteriores confirmaron cambios en la FEVI con dosis acumuladas superiores a 350 mg/m<sup>2</sup>. Además, se han observado alteraciones histopatológicas en el endomiocardio, incluso con dosis de 240 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina o dosis únicas administradas algunas horas después, como la alteración de la estructura mitocondrial, contracción de la cromatina e indicios de apoptosis.<sup>3</sup>

Las manifestaciones de cardiotoxicidad suelen aparecer cuando finaliza el tratamiento con antraciclinas. Si aparecen durante el primer año se considera “cardiotoxicidad crónica de inicio temprano” y después de ese tiempo “cardiotoxicidad crónica de inicio tardío”.<sup>1</sup>

Esta complicación ha adquirido mayor importancia en los pacientes con antecedentes de malignidad durante la infancia, quienes recibieron doxorubicina.<sup>1</sup>

Un estudio que se realizó en 14,358 pacientes, que habían experimentado malignidades durante la niñez y recibieron prescripciones inferiores a 250 mg/m<sup>2</sup>, reveló un riesgo de 2.4 veces mayor de desarrollar insuficiencia cardiaca a los 5 años de seguimiento. Este riesgo incrementó a 5.2 veces en aquellos pacientes que recibieron dosis superiores a 250 mg/m<sup>2</sup>.<sup>4</sup>

Se ha documentado una forma aguda de cardiotoxicidad en un grupo reducido de pacientes, que se manifiesta posterior a las dos primeras semanas de la administración del fármaco. Esta presentación incluye alteraciones en la repolarización ventricular, arritmias supraventriculares o ventriculares transitorias y pericarditis, así como disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca congestiva aguda en un porcentaje que oscila entre el 2 y el 5%. El mecanismo subyacente se relaciona con una respuesta inflamatoria que difiere de la observada en la lesión crónica por cardiotoxicidad.<sup>1,4</sup>

La miocardiopatía inducida por antraciclinas se ha relacionado con un pronóstico desfavorable, exhibiendo una tasa de mortalidad del 60% en el lapso de 2 años.<sup>5</sup>

El principal factor de riesgo de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas; es la dosis acumulada.<sup>5</sup>

En términos específicos, el riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva asociado con la acumulación de doxorubicina es del 0.2% con dosis de 150 mg/m<sup>2</sup>, del 1.6% con 300 mg/m<sup>2</sup>, del 3.3% con 450 mg/m<sup>2</sup> y del 8.7% con 600 mg/m<sup>2</sup>.<sup>5</sup>

Se han identificado factores adicionales que pueden influir en la cardiotoxicidad, entre ellos la edad (especialmente en pacientes menores de 4 años o mayores de 65), el género femenino, la radioterapia mediastinal, la hipertensión arterial sistémica, y la terapia concomitante con ciclofosfamida o paclitaxel. Además, los pacientes con enfermedades cardíacas, principalmente disfunción ventricular izquierda, también presentan un mayor riesgo.<sup>1,5</sup>

Otro grupo de fármacos asociados con cardiotoxicidad incluye los inhibidores de receptores de tirocinacinasa; la bleomicina, fludarabina, metotrexato, docetaxel, cisplatino, 5-fluorouracilo, citarabina, etopósido, rituximab e interferón.<sup>6</sup>

Según su vía de administración, se ha informado que al administrarse en forma de bolos aumenta el riesgo de cardiotoxicidad en 4.13 veces.<sup>7</sup>

La cardiotoxicidad por quimioterapia se divide en tipo I y II, según los efectos del agente en los cardiomiocitos.<sup>1</sup> La cardiotoxicidad tipo I es causada por la muerte del cardiomiocito, ya sea por necrosis o apoptosis, no es reversible y es la variante de toxicidad más frecuente de las antraciclinas. La tipo II es provocada por disfunción del cardiomiocito y puede ser reversible.<sup>8</sup>

La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas tipo I sugiere que cada exposición al medicamento genera la muerte de los cardiomiocitos, y al ser limitada la capacidad de regeneración del corazón, provoca daño en el proceso de reestructuración ventricular.<sup>9</sup>

### **Papel de los metabolitos de ciclofosfamida (CY) en cardiotoxicidad.**

Es un fármaco del sistema enzimático del citocromo p450. El riesgo de muerte a dosis elevadas es derivado de la perimicarditis necrótica hemorrágica, daño endotelial, hemorragia intersticial y edema, la acroleína es la causa principal de la cardiotoxicidad.<sup>23</sup>

La cardiotoxicidad inducida por CY depende de la dosis, de la presencia de HCY (4-hidrociclofosfamida) y acroleína. Aunque la terapia con CY en dosis altas es un tratamiento esencial para la erradicación de las células tumorales, algunos pacientes sucumben a la cardiotoxicidad. La NAC (n-acetil cisteína) se usa ampliamente como agente mucolítico y como antídoto para la hepatotoxicidad causada por sobredosis de paracetamol, debido a que la CY tiene metabolismo hepático, la NAC se puede utilizar inhibiendo el metabolismo hepático y con ello prevenir la cardiotoxicidad inducida por el metabolito acroleína y HCY.<sup>23</sup>

En la práctica clínica, mediante la medición de la acroleína en el plasma sanguíneo y el tratamiento correspondiente con NAC, se puede prevenir la cardiotoxicidad inducida por CY.<sup>23</sup>

### **Mecanismo molecular involucrado en la cardiotoxicidad inducida por ciclofosfamida: fármaco antiguo con una nueva visión**

La cardiotoxicidad relacionada con la dosis es un factor limitante para su uso. La cardiotoxicidad inducida por CY varía del 7 al 28 % y la mortalidad varía del 11 al 43 % a la dosis terapéutica de 170 a 180 mg/kg, IV.<sup>19</sup>

Los criterios establecidos por el "Comité de Revisión y Evaluación Cardíaca" (CRCE) para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca relacionada con la quimioterapia se satisfacen con la identificación de al menos uno de los siguientes cuatro aspectos:

1. Presencia de síntomas de insuficiencia cardíaca.
2. Manifestación de signos asociados con insuficiencia cardíaca, como S3 o taquicardia.

3. Cardiomiopatía caracterizada por la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y disfunción de la movilidad global, o una afectación más severa en el septum.

4. Reducción de la FEVI en al menos un 5%, alcanzando un valor inferior al 55%, acompañada de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca; o una disminución mínima del 10%, situándose por debajo del 55%, en ausencia de síntomas o signos evidentes de insuficiencia cardíaca.<sup>19</sup>



## ANTECEDENTES ESPECIFICOS

Para que se presente cardiotoxicidad por un fármaco interactúan factores propios del fármaco y del paciente. Correspondiente al medicamento; implica el tipo de medicamento, la dosis administrada en cada ciclo de tratamiento y la dosis total administrada, así como la periodicidad de la administración, además de la vía de administración del medicamento, cada uno de ellos, y la combinación de los mismos, son factores importantes para definir el riesgo en la presentación del daño al miocardio.

Correspondientes al paciente; la edad (niños y mayores a 65 años), cualquier enfermedad cardiovascular previa, radioterapia previa –principalmente mediastinal–, alteraciones metabólicas e hipersensibilidad a los distintos fármacos. Sólo existen guías aprobadas para evaluar la cardiotoxicidad por antraciclinas en niños.<sup>13</sup>

Es importante destacar que la valoración de la función cardiaca y su pronóstico en el contexto de los pacientes que reciben quimioterapia es un reto, y los métodos actuales para estimarla no permiten distinguir si la cardiotoxicidad es tipo I (reversible) o tipo II (irreversible). La hipertensión arterial, isquemia, arritmias y trombosis pueden ser identificadas relativamente de forma más simple y expedita. Existen diversos estudios sobre la disminución de fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes oncológicos tratados con antraciclinas, sin embargo, el enfoque adquirido se basa en patologías no solidas como es el caso de las leucemias.<sup>14</sup>

La forma más accesible para realizar la monitorización de la función cardiaca así como la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia, es a través de la medición de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI), por medio de la realización de un ecocardiograma, método que además es no invasivo, otro método es a través del escáner muga, sin embargo este no se es tan accesible<sup>15</sup>

La biopsia endomiocárdica se describe en las publicaciones más recientes de la AHA como el método más sensible y específico para el diagnóstico y monitoreo de cardiotoxicidad por antraciclinas, pero su uso es limitado por ser un método invasivo; en las últimas revisiones del European Heart Journal, sin embargo, se destaca que los cambios morfológicos encontrados en biopsias correlacionan con las dosis acumuladas y, en algunos casos, con el inicio de insuficiencia cardiaca, pero su correlación con hallazgos en métodos no invasivos de la función del ventrículo izquierdo es deficiente. Por lo anterior, se han estudiado otros métodos no invasivos, como el ecocardiograma y el escáner muga, en adultos con cáncer, sin que se tenga una recomendación concluyente ya que, aunque algunos investigadores encontraron que la disminución temprana de la FEVI es un factor predictor de inicio de falla cardiaca, otros no pudieron demostrarlo en sus estudios; esto podría estar relacionado con que la medición de la FEVI depende tanto de la precarga como de la postcarga.<sup>16</sup>

Las mediciones de la fracción de eyección no son sensibles para la detección temprana de enfermedad, es decir, no identifican la enfermedad cardiaca antes de que se manifieste. Se cree que la disfunción diastólica identificada mediante ecocardiografía doppler es un signo temprano de toxicidad cardiaca por

antraciclina. Pruebas de provocación con ejercicio o dobutamina son sensibles en la detección temprana de cardiomiopatía cuando ésta aún es subclínica, y su identificación con un tratamiento temprano puede evitar la aparición de disfunción sistólica y sus manifestaciones. Es recomendación clase I desde el 2003 por la American Heart Association (AHA) y la American College of Cardiology (ACC), el empleo del ecocardiograma, como método de estudio no invasivo y de elección, para la valoración inicial y el monitoreo de la función cardíaca y el diagnóstico de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. No existe recomendación alguna sobre cuál es el parámetro ecocardiográfico de elección que debe medirse.<sup>17 18</sup>

Recientemente, se ha descrito que la plasticidad cardíaca forma parte de los mecanismos de la enfermedad, teniendo deformidad de la fibra miocárdica, ya que en sístole la eyección se produce por las fibras descendentes (gruesas), de tal manera que la base del corazón se acerca a la punta y las fibras ascendentes se ven forzadas a adoptar una forma curvilínea; en diástole (luego de la contracción), se produce un cambio en la configuración con expansión (uncoil), produciéndose una elevación de la base y llenado ventricular.<sup>19</sup> Estos conceptos han sido aplicados en la ecocardiografía, pudiéndose medir el grado de deformidad de las fibras miocárdicas en su modalidad tridimensional y por medición del strain (deformidad miocárdica mencionada), que puede ser longitudinal, radial o circunferencial. De tal forma, se cuantifica cada segmento del miocardio del ventrículo izquierdo en una imagen polar y se determina la afección del corazón desde etapas tempranas, inclusive en fase preclínica.<sup>20</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según las estadísticas de la organización mundial de la salud, el cáncer infantil es una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo, reportándose una incidencia anual de aproximadamente 300,000 niños de entre 0 y 19 años. En México se presentan cerca de 2 mil muertes al año por cáncer infantil. El cáncer es la segunda causa de muerte en niños mayores de un año y la primera causa en niños de cinco a 14 años en México, la tasa de mortalidad se reporta entre el 4 al 5 por ciento por cada 100 mil habitantes.

El cáncer infantil comprende numerosos tipos de tumores y los más comunes son la leucemia, segundo lugar los tumores de sistema nervioso central, los linfomas, neuroblastoma, tumores primarios de hueso, el tumor de wilms.

Se ha estipulado que la prevalencia de daño cardiaco en estos pacientes puede llegar hasta el 57% en 20 años, convirtiéndose en la segunda causa de morbimortalidad en sobrevivientes de cáncer infantil.

En el estado de Puebla, el Hospital para el Niño Poblano (HNP) es el único centro de 3er nivel con acreditación para otorgar atención y tratamiento a menores 18 años de edad, con diagnóstico de leucemias, tumores de SNC, tumores sólidos fuera de SNC. En promedio el HNP recibe aproximadamente 30 a 50 pacientes nuevos por año con diagnóstico de tumor sólido fuera de sistema nervioso central entre 80 a 120 pacientes con diagnóstico nuevo de leucemia al año.

El tratamiento para las diversas enfermedades oncológicas ha experimentado grandes avances en los últimos años; con la introducción de nuevos fármacos, adicionales a la quimioterapia convencional, se ha alcanzado una disminución en las tasas de morbilidad y mortalidad secundarias a estas enfermedades y, por lo tanto, se ha mejorado el pronóstico de las mismas.

Estos tratamientos pueden afectar directamente al corazón dañando la estructura del mismo e indirectamente a través de los estados trombogénicos y alterando el flujo sanguíneo. La frecuencia con la que se administran estos tratamientos para lograr su objetivo, las dosis y el mecanismo de acción que tienen, generan este efecto secundario. La cardiotoxicidad puede manifestarse de distintas maneras pero una de las principales son los síntomas de la falla cardiaca. Debido a esto es de suma importancia tomar acciones preventivas para evitar toxicidad que derive en contraindicaciones para tratar el cáncer en los niños, así como evitar secuelas graves y permanentes en sobrevivientes de cáncer infantil.

El objetivo de dicho estudio, hará posible conocer el porcentaje de cardiotoxicidad en nuestros pacientes, contar con una mejor orientación de la manera de vigilar y tratar a estos pacientes, ya que al alcanzar la edad adulta, se expondran a factores ambientales y genéticos que los harán más propensos a padecer enfermedades crónico degenerativas, para lo que se deberá trabajar en la prevención secundaria y terciaria. De igual manera la información obtenida se

podrá utilizar para la justificación de recursos materiales y humanos con el fin de crear clínicas especializadas para su tratamiento y mejora en la atención de este grupo de pacientes, así como para los sobrevivientes de este tipo de enfermedad, ya que en nuestra institución no contamos aún hoy en día con una clínica de sobrevivientes de cáncer, misma en la que se lleva el seguimiento, psicológico, endocrinológico, cardíaco, la vigilancia y seguimiento del resto de las posibles secuelas que deriven del cáncer y/o el tratamiento implementado en la curación del mismo.

**¿Cuál es el porcentaje de Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia en pacientes con diagnóstico de leucemias y tumores sólidos malignos fuera del sistema nervioso central, experiencia en 5 años en el Hospital Para El Niño Poblano?**

# OBJETIVOS

## GENERAL

Conocer la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda, tumor sólido maligno fuera del sistema nervioso central, en el Hospital Para El Niño Poblano, en el periodo de tiempo comprendido de enero 2017 a diciembre 2021

## ESPECIFICOS

1. Determinar el predominio de sexo más afectado por las neoplasias en el Hospital Para el Niño Poblano
2. Determinar el tipo de leucemia más frecuente y si presentó descenso de la FEVI con el tratamiento implementado.
3. Determinar el tipo de tumor sólido, fuera de sistema nervioso central, más frecuente y si presentó descenso en la FEVI con el tratamiento administrado.
4. Comparar si se presentaron cambios entre la FEVI inicial y la valoración posterior a uso de quimioterapéuticos

## **MATERIAL Y METODOS**

Durante el periodo comprendido entre 2017 y 2021, se llevó a cabo un análisis exhaustivo de 430 expedientes pertenecientes al área de oncohematología pediátrica del Hospital Para el Niño Poblano. Este estudio, de tipo observacional, analítico, longitudinal ambispectivo, unicéntrico y homodénico, se enmarca en un diseño de cohorte. La población de interés consistió en pacientes mexicanos menores de 18 años, con diagnóstico de tumor sólido fuera del sistema nervioso central, previamente establecido en el Hospital Para el Niño Poblano, y que habían recibido antraciclinas y ciclofosfamida como parte de su tratamiento oncológico.

La muestra, seleccionada de manera no aleatorizada y determinística, incluyó a todos los pacientes atendidos en el servicio de oncohematología con diagnóstico de cualquier tumor sólido fuera del sistema nervioso central y leucemias agudas. Estos pacientes, dentro de su protocolo de tratamiento, requerían el uso de fármacos cardiotoxicos. El periodo de estudio abarcó desde enero de 2017 hasta diciembre de 2021.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **De inclusión**

1. Expedientes de pacientes de cualquier sexo.
2. Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de tumores sólidos fuera de SNC, y leucemia aguda, corroborado por un médico oncohematólogo mediante revisión de reporte de patología y panel de inmunohistoquímica, aspirado de médula ósea, en el hospital para el niño poblano.
3. Expedientes de pacientes sin tratamiento con quimioterapia previo al ingreso al servicio de oncohematología del hospital para el niño poblano, en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2017 a diciembre de 2021
4. Expedientes de pacientes que cuenten con los siguientes datos: edad, diagnóstico por reporte de patología con inmunohistoquímica, aspirado de médula ósea, factores de riesgo (estadio de la enfermedad, protocolo de tratamiento utilizado); registros de internamientos a través de notas por un médico especialista.
5. Expedientes de pacientes que hayan recibido al menos 3 ciclos de tratamiento y se haya evaluado al menos en una ocasión por el servicio de cardiología, en el hospital para el niño poblano, en el periodo de tiempo comprendido entre enero 2017 a diciembre 2021

## De exclusión

1. Expedientes de pacientes que hay recibido algún medicamento que pudiera afectar la FEVI, diferente a la quimioterapia.

## **ESTRATEGIAS DE TRABAJO**

Se solicitó la base de datos de los pacientes diagnosticados con Leucemias agudas y tumores sólidos fuera de SNC, atendidos en la unidad de oncología pediátrica del Hospital para el Niño Poblano, en el lapso que comprende desde enero de 2017 hasta diciembre de 2021.

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

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

Se llevó a cabo recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio (edad, sexo, diagnóstico por biopsia o resección tumoral e inmunohistoquímica), esquema de quimioterapia empleado); estado actual de los pacientes, dosis total acumulada de antraciclinas, alteraciones ecocardiográficas adicionales reportadas.

Se elaboró una base de datos de acuerdo a la hoja de cálculo excel donde se transcribió toda la información recabada y se analizó con el programa estadístico stata versión 11.

## **RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN**

Se vaciaron los datos y una vez obtenida 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 INFORMACIÓN**

Se realizaron medidas de tendencia central y dispersión, se conocieron las características de la muestra estudiada y se estableció 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, peso, diagnósticos); mientras que para las variables categóricas se obtuvo proporciones (sexo, cardiotoxicidad establecida).

Se realizó también análisis con prueba de t-student pareada utilizando como p significativa igual o menor 0.05.

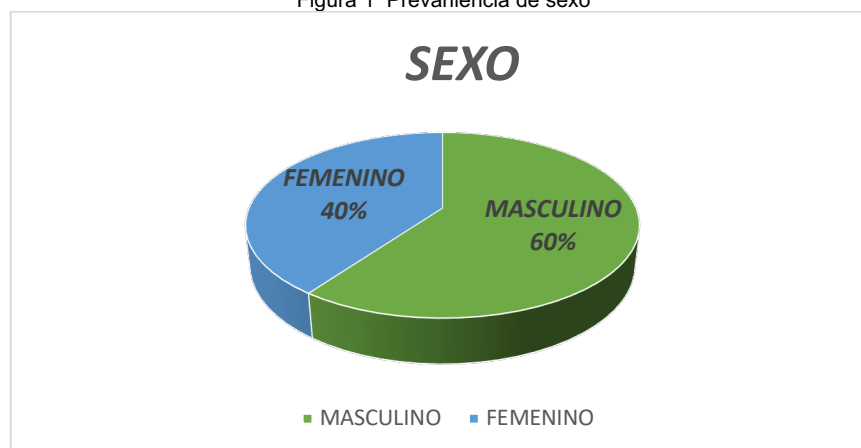


## RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 430 expedientes de pacientes con diagnóstico reciente de leucemias agudas linfoblásticas, leucemias agudas mieloblásticas y tumores sólidos fuera del sistema nervioso central, que en el transcurso del tratamiento, se emplearan fármacos cardiotoxicos, como antraciclinas y ciclofosfamida.

De los 430 pacientes incluidos en este estudio, se puede observar una mayor prevalencia en el sexo masculino con un porcentaje de 60% que corresponde a 258 pacientes y, un 40% que corresponde a 172 pacientes del sexo femenino.

Figura 1 Prevalencia de sexo



Referente a las patologías oncológicas más frecuentes destaca un 66% de casos para leucemias linfoblásticas y mieloblásticas correspondiendo a 285 pacientes. Dentro de este grupo, se observó que el 90% (256 pacientes) correspondía a la estirpe linfoide, el 10% (29 pacientes) correspondió al linaje mioide.

De los 145 pacientes restantes, correspondiente al 44% se trataron de tumores sólidos fuera del sistema nervioso central. Entre estos tumores sólidos, el linfoma no Hodgkin encabezó la lista con un 16.5% (24 pacientes), seguido por osteosarcoma con un 15.1% (22 pacientes). Es interesante destacar que estas últimas patologías, en su mayoría, se presentaron en adolescentes, brindando una perspectiva importante sobre la prevalencia y la edad de presentación. (véase figuras 2, 3 y 4)

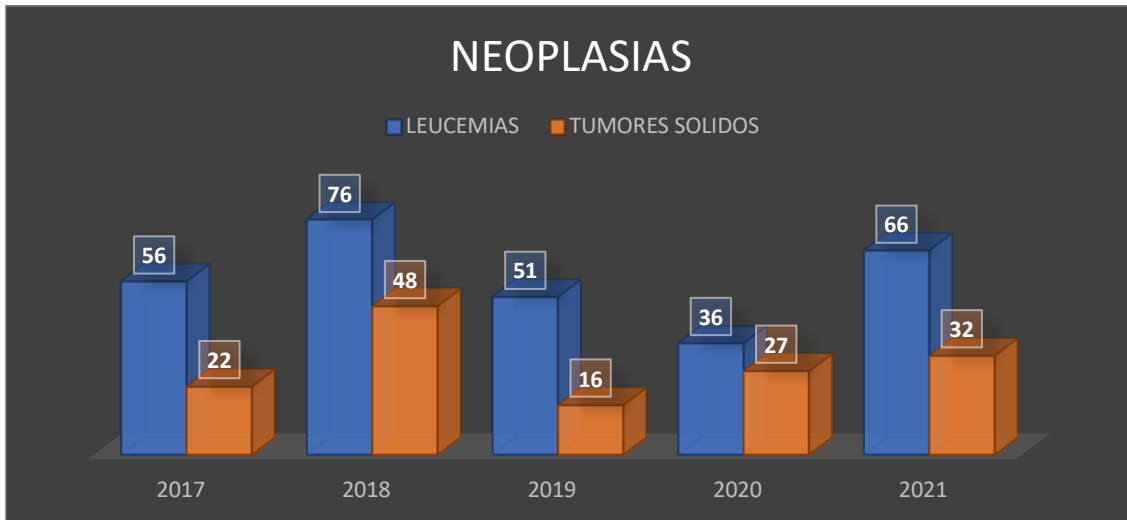


Figura 2 - Incidencia de Leucemias y tumores sólidos fuera del SNC

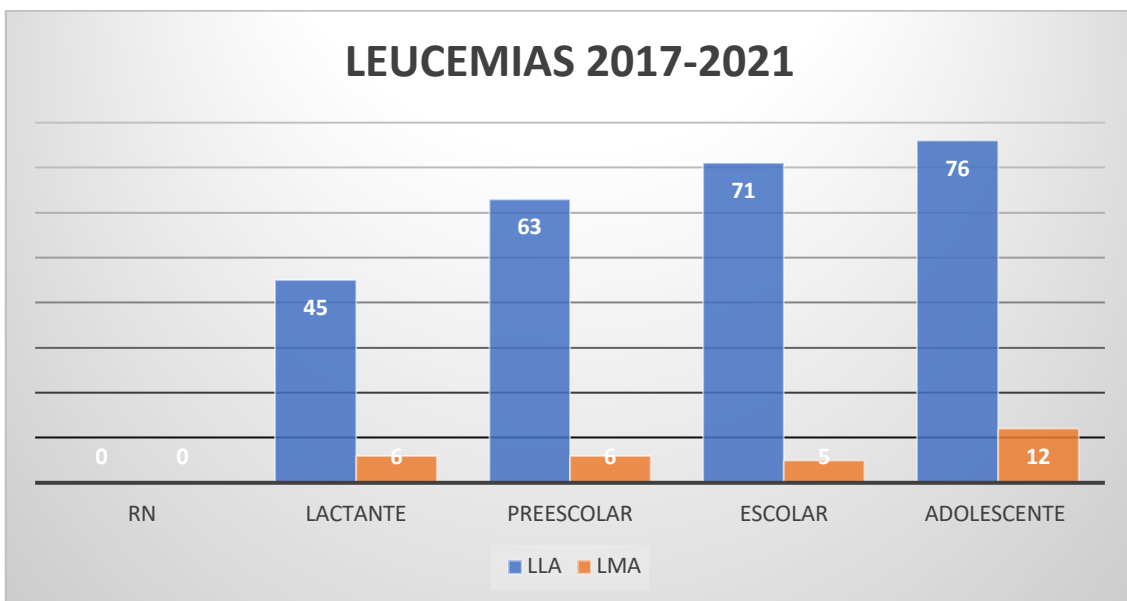


Figura 3 - Incidencia de Leucemias linfoblásticas y mieloblásticas por grupo etario

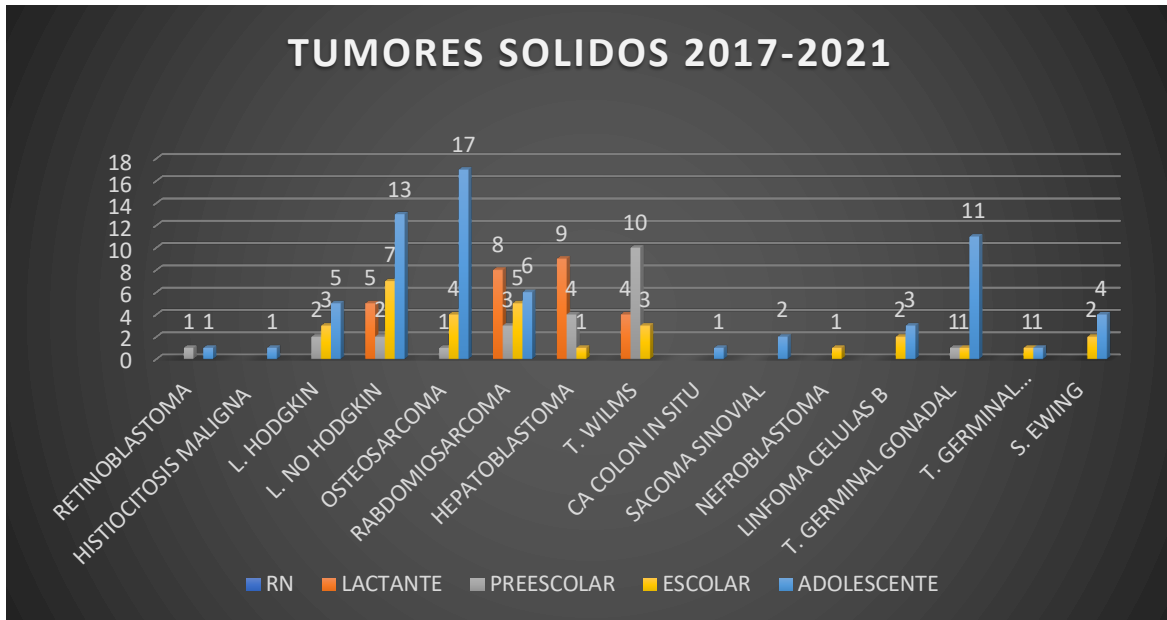
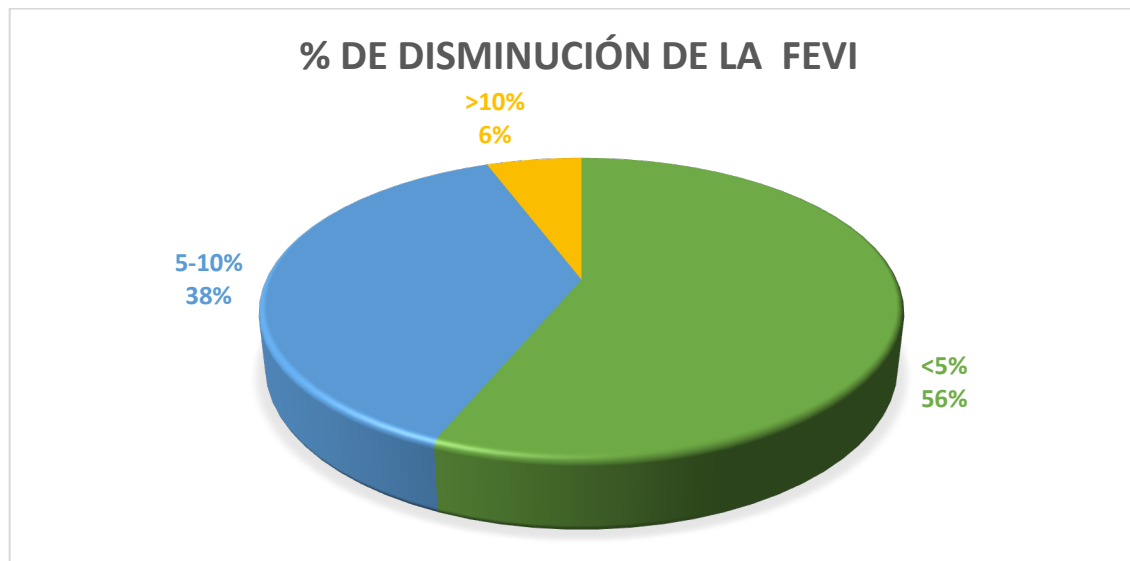
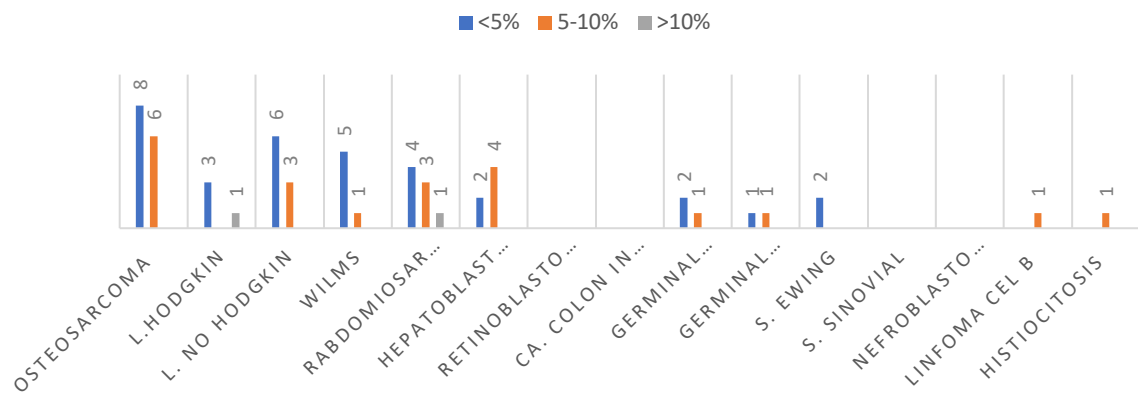


Figura 4- Tipos de tumores sólidos fuera del SNC

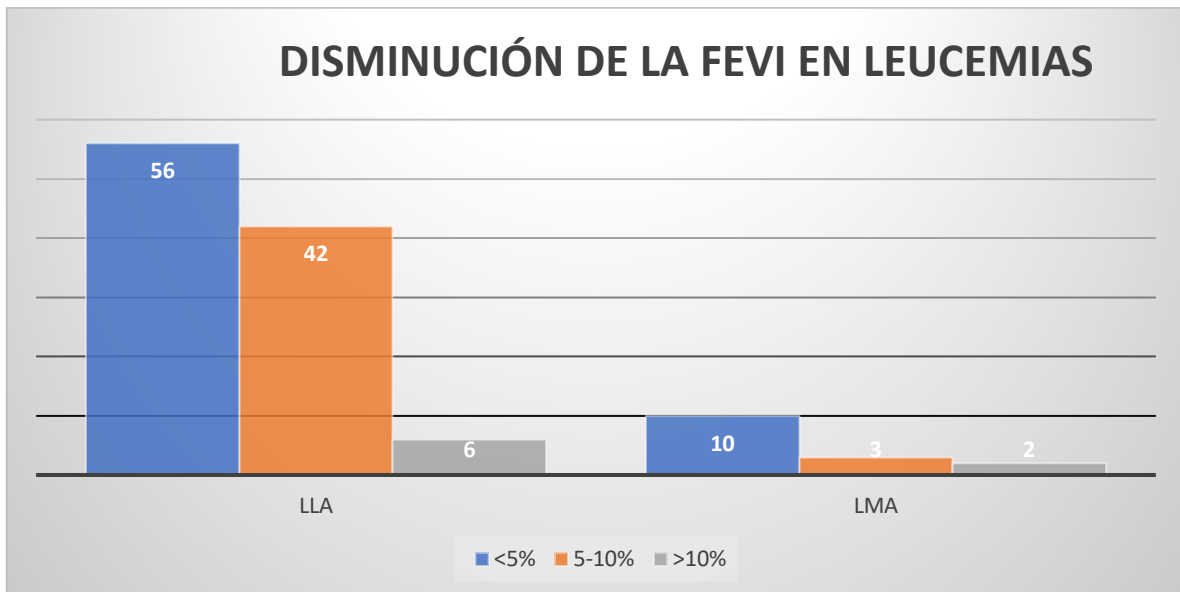
De los 430 expedientes analizados en este estudio, se observó que en los casos con al menos dos evaluaciones cardiológicas (174 pacientes/40.4%), 98 correspondiente al 56% presentaron una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor al 5%, 66 pacientes correspondiente al 38% tuvieron una disminución en el rango del 5 al 10%, y los 10 pacientes restantes correspondientes al 6% mostraron una disminución de la FEVI mayor al 10% (véase tablas 5, 6, 7 y 8). Se obtuvo en promedio, FEVI pre quimioterapia vs FEVI post quimioterapia:  $69.8 \pm 4.6\%$  vs  $65.3 \pm 6.4\%$ , lo cual nos denota una disminución en la FEVI, con un valor de  $t=141.6$ ,  $p<0.05$  que nos traduce una diferencia estadísticamente significativa.



## DISMINUCIÓN DE LA FEVI EN TUMORES SOLIDOS FUERA DEL SNC



## DISMINUCIÓN DE LA FEVI EN LEUCEMIAS





Figuras 5 6, 7 y 8.- Porcentaje de disminución de la FEVI

De los 430 expedientes analizados el 23.4% (101 pacientes) iniciaron tratamiento con quimioterapia a base de antraciclinas y/o ciclofosfamida sin haber obtenido valoración cardiológica inicial o de seguimiento, desconociendo así la condición cardíaca de estos pacientes.

De los (329 pacientes) que contaron con valoración por cardiología en algún momento durante su tratamiento oncológico, el 33.2% (143 pacientes) tuvieron solo valoración cardiológica inicial, sin contar con una segunda valoración posterior al tratamiento con quimioterapia a base de antraciclinas y ciclofosfamida. (véase figura 7).

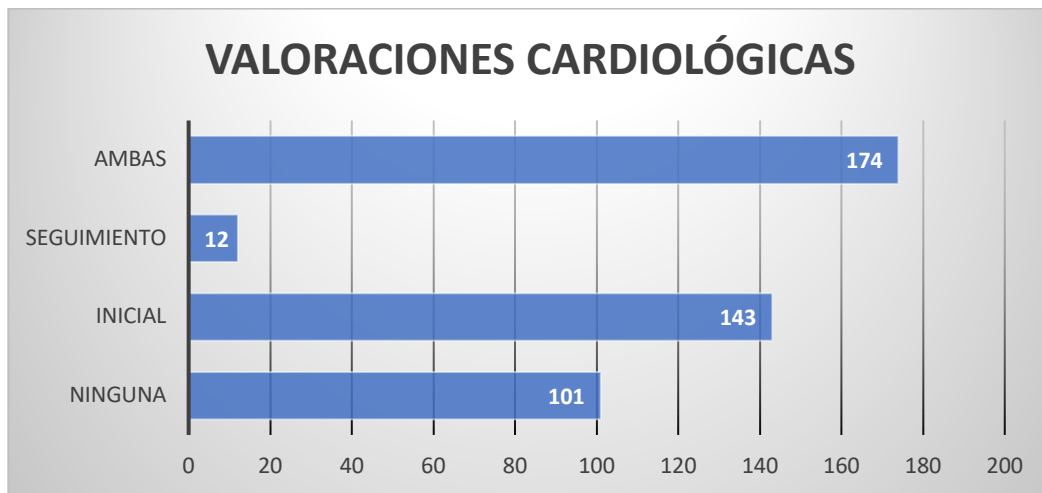


Figura 7.- Valoración cardiológica

## DISCUSIÓN

El cáncer infantil tiene una incidencia alta dentro de las enfermedades de la infancia. Actualmente es la segunda causa de morbi-mortalidad en niños. Las leucemias ocupan el primer lugar de los diagnósticos oncológicos

En nuestro estudio, se observó una mayor prevalencia del sexo masculino, representando el 60% de los pacientes, lo que equivale a un total de 258 pacientes. Estos hallazgos coinciden con los datos epidemiológicos del Cáncer en la Infancia y la Adolescencia, basados en el Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA) del año 2020. Según el RCNA, se registró que el 56% de los casos correspondía a varones, mientras que el 44% a mujeres. Además, se destacó que la mayor tasa de mortalidad, que alcanzó un valor de 6.79, se observó en adolescentes del sexo masculino. En cuanto a la distribución de casos en el RCNA, las leucemias representaron el 48% de los casos, seguidas por los linfomas con un 12%, y los tumores del Sistema Nervioso Central con un 9%.

Estos resultados se respaldan con la bibliografía proporcionada por Víctor Manuel Ortiz-Gálvez, *Frecuencias of neoplastic infirmities at the Regional Children's Hospital, "Dr Rodolfo Nieto Padrón" in Villahermosa, Tabasco, in the period 2007 to the 2009* donde se analizó un total de 245 casos de neoplasias malignas en el período comprendido entre el 1 de Enero del 2007 al 31 de diciembre del 2009. De acuerdo con su estudio, el 55.9% de los casos correspondieron a niños, mientras que el 44.1% fueron niñas.

Es interesante notar que los resultados de nuestro estudio también coinciden con los hallazgos presentados en el estudio de Daniel Moñino Zubia; *Incidencia de cáncer en niños y adolescentes en la Comunidad de Madrid, 2015-2018*. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid; Número 6. Volumen 27. Noviembre-Diciembre 2022, donde se observó una distribución similar en la incidencia de tumores entre niños y niñas durante el período de 2015-2018. De estos casos, el 54.3% se presentó en niños, lo que equivale a 395 casos, y el 45.7% en niñas, con un total de 332 casos. Estas cifras se traducen en una tasa bruta de incidencia para ambos sexos de 178.78 casos por millón de personas-año, con 189.45 casos por millón en niños y 167.56 casos por millón en niñas.

Las patologías oncológicas más frecuentes destaca un 66% de casos para leucemias linfoblásticas y mieloblásticas correspondiendo a 285 pacientes. Dentro de este grupo, se observó que el 90% (256 pacientes) correspondía a la estirpe linfoide, el 10% (29 pacientes) correspondió al linaje mieloides. Lo cual muestra una prevalencia superior a la reportada en la literatura; *Guía de Detección Temprana y Referencia Correcta y Oportuna ante la Sospecha de Cáncer en la Infancia y Adolescencia 2022.*, ya que la prevalencia en las leucemias oscila alrededor de 52%. Probablemente esto se deba a que nuestra sede es un hospital de referencia del Sureste del país.

Tumores sólidos fuera del sistema nervioso central más frecuentes encontramos; el linfoma no Hodgkin encabezó la lista con un 16.5% (24 pacientes), seguido por osteosarcoma con un 15.1% (22 pacientes).

De igual manera se puede evidenciar que la prevalencia de pacientes con diagnóstico de Osteosarcoma es superior a lo reportado en la literatura nacional internacional realizada por Lisa L Wang, MD Mark C Gebhardt, MD Nino Rainusso MD; 'Epidemiology, Pathology , Clinical Presentation And Dignosis Of Osteosarcoma Et Al Julio 2022', representando el 2% en niños de 0-13 años y el 3% de todos los cánceres en los adolescentes en donde la incidencia máxima de Osteosarcomas se produce entre los 13 y los 16 años, un momento que parece coincidir con el período de crecimiento acelerado de la adolescencia estimándose también que algunas regiones de África, el sur de Asia y América Central y del Sur tienen el doble de casos nuevos de osteosarcoma en comparación con América del Norte o Europa.

De los 174 pacientes evaluados con dos valoraciones, 56% presentaron una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor al 5%, 66 pacientes correspondiente al 38% tuvieron una disminución en el rango del 5 al 10%, y los 10 pacientes restantes correspondientes al 6% mostraron una disminución de la FEVI mayor al 10%. Se puede notar en la investigación llevada a cabo por María G. Jiménez-Carbajal y colaboradores en 2021, donde se efectuó un seguimiento a 34 individuos que habían superado el cáncer infantil, se observó una reducción en la fracción de eyección, taquicardia, así como alteraciones en el electrocardiograma, tales como bloqueos y extrasístoles. Sin embargo no se hace referencia a cifras de disminución de la FEVI.

En nuestro estudio de 430 pacientes, 33.2% (143 pacientes) tuvieron solo valoración cardiológica inicial, sin contar con una segunda valoración posterior al tratamiento con quimioterapia a base de antraciclinas y ciclofosfamida.

En el 'Hot Topics in Cardio-oncology: Imaging in Cardio-oncology', (pág. 130) se enfoca la importancia de evaluar la función cardíaca mediante ecocardiografía antes de iniciar cualquier terapia potencialmente cardiopélica en pacientes con cáncer. Esta evaluación se convierte en un punto de referencia esencial para el seguimiento y la estratificación del daño que pueda ocurrir posteriormente al uso de quimioterapéuticos.

La cardiotoxicidad inducida por tratamientos oncológicos es un tema de gran relevancia en los sobrevivientes de cáncer. La ciclofosfamida y las antraciclinas como doxorubicina, daunorrubicina son agentes quimioterapéuticos ampliamente utilizados en el tratamiento de una gran variedad de cánceres en pacientes pediátricos. Sin embargo, a pesar de sus beneficios en el tratamiento contra el cáncer, estos fármacos también pueden tener efectos adversos como lo es la cardiotoxicidad.

La cardiotoxicidad inducida por quimioterapia puede manifestarse en diferentes formas; como disminución de la función cardíaca, arritmias, daño a las células

cardíacas y fibrosis. El riesgo de desarrollar cardiotoxicidad depende de varios factores, como la dosis total administrada, el tiempo de administración, la duración del tratamiento, la edad del paciente y otros factores de salud preexistentes, así como el uso de radioterapia o inmunoterapia. De acuerdo con la revisión exhaustiva de la literatura llevada a cabo por Eric J. Chow, Kasey J. Leger y colaboradores en 2019, es imperativo destacar que los fármacos que hemos abordado en nuestro estudio no son los únicos agentes que han evidenciado su capacidad de generar efectos adversos en el sistema cardiovascular. Además de la farmacología, se ha documentado la aparición de toxicidad cardíaca vinculada a distintas modalidades terapéuticas, como la radioterapia, así como la emergente utilización de terapias innovadoras, tales como los anticuerpos monoclonales y la inmunoterapia.

En nuestro estudio, pudimos identificar una falta en los protocolos internacionales establecidos para la evaluación cardiológica antes, durante y después del inicio de la quimioterapia. En este contexto, se evidenció falta de seguimiento riguroso y sistemático de las pautas recomendadas para la monitorización cardíaca de los pacientes pediátricos sometidos a tratamientos quimioterapéuticos que incluyen agentes potencialmente cardiotoxicos. Esta situación podría tener implicaciones significativas en la detección temprana y manejo de posibles complicaciones cardíacas, resaltando la importancia de una atención más cuidadosa y acorde a los estándares internacionales en la práctica clínica.



## CONCLUSIONES

En nuestro estudio, se identificó un claro predominio del sexo masculino en los pacientes diagnosticados con neoplasias, representando un impresionante 60% de los casos.

En cuanto a las leucemias, la variante más frecuente encontrada en nuestra investigación fue la estirpe linfoide, abarcando un significativo 90% de la muestra estudiada.

Cuando se analizaron los tumores sólidos, excluyendo los del sistema nervioso central, se reveló que el linfoma no Hodgkin encabezó la lista con una incidencia del 16.5%, equivalente a 24 pacientes, seguido muy de cerca por el osteosarcoma, con un 15.1% que representaba a 22 pacientes.

Además, se observaron afecciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes a quienes se les administró quimioterapia. En detalle, el 56% de estos pacientes experimentó una disminución de la FEVI menor al 5%, mientras que el 38% presentó una disminución en el rango del 5 al 10%. En un grupo más reducido, el 6% mostró una disminución de la FEVI mayor al 10%.

La cardiotoxicidad inducida por tratamientos oncológicos se ha convertido en un tema de gran interés en la comunidad médica debido a su potencial impacto adverso en la salud cardiovascular de los pacientes tanto durante el tratamiento como a largo plazo en los supervivientes de cáncer. Estos resultados subrayan la importancia de una vigilancia cuidadosa y un seguimiento adecuado de la función cardíaca en pacientes sometidos a terapias oncológicas.

Este panorama amplio y complejo de factores que pueden contribuir a la cardiotoxicidad subraya la importancia de una evaluación holística en el ámbito clínico y de investigación, a fin de comprender a cabalidad los riesgos y las implicaciones asociadas a estas intervenciones. Por lo cual es importante considerar que la toxicidad cardiológica de los pacientes no solo deriva de fármacos cardiotóxicos conocidos, adicional a ello es importante considerar estrategias que mejoren la cardioprotección en todo paciente que será sometido a cualquier tipo de tratamiento oncológico.

En este contexto, la realización de valoraciones cardiológicas antes y durante el tratamiento oncológico adquiere una importancia crucial. Estas valoraciones permiten detectar tempranamente signos de daño cardíaco, lo que facilita la toma de decisiones sobre el tratamiento y la implementación de medidas preventivas, así como posterior al término de los tratamientos oncológicos. Las pruebas como el ecocardiograma, pueden evaluar la función cardíaca y estructural, mientras que los marcadores cardíacos como la troponina pueden identificar daño cardíaco en sus etapas iniciales.

Actualmente en el país habitan 131,230,255 habitantes, de los cuales el 20% corresponde a población infantil, la cual abarca 25,870,672 niños. En México se diagnostican cada año aproximadamente 300 casos por millón de niños, y la sobrevida global de los pacientes con cáncer infantil en México oscila alrededor del 50 a 60%. Lo cual indica que al llegar a la edad adulta, la actual población infantil tendrá aproximadamente 1 millón a millón y medio de sobrevivientes de algún tipo de cáncer y las comorbilidades derivadas del tratamiento del mismo.

## REFERENCIAS

1. Tatiana López-Velarde Peña,\* Pedro López-Velarde Badager. Prevención y tratamiento de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer. *An Med (Mex)* 2014; 59 (1): 54-60.
2. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 2231-2247.
- 3.- 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.
4. Volkova M, Russell R. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev.* 2011; 7(3): 214-220.
5. Plana J. La quimioterapia y el corazón. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64(5): 409-415.
6. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone. *Am Cancer Soc.* 2005; 104(11): 2492-2498.
7. 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.
8. 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.
9. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 2004; 109: 2749-2754.
10. Torrent-Guasp F, Kocica MJ, Corno A, Komeda M, Cox J, Flotats A, et al. Systolic ventricular filling. *Eur J Cardio Thorac Surg.* 2004; 25: 376-386.
11. Smiseth OA, Edvardsen T, Skulstad H. Cardioprotection during chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61: 23.
12. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol.* 2010; 85(11): 894-896.

13. McCaffrey T, Tziros C, Lewis J, et al. Genomic profiling reveals the potential role of TCL1A and MDR1 deficiency in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Int J Biol Sci.* 2013; 9(4): 350-360.
14. Sawyer D. Anthracyclines and heart failure. *N Engl J Med.* 2013; 368(12): 1154-1156.
15. Sandri M, Salvatici M, Cardinale D, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem.* 2005; 51: 1405-1410.
16. Saidi A, Alharethi R. Management of chemotherapy-induced cardiomyopathy. *Current Cardiol Rev.* 2011; 7(4): 245-249.
17. Hid JA, Olson EN. Cardiac plasticity. Mechanisms of disease. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1370-1380.
18. Ali MK, Buzdar AU, Ewer MS, Cheng RS, Haynie TP. Noninvasive cardiac evaluation of patients receiving adriamycin-containing adjuvant chemotherapy (FAC) for stage II or III breast cancer. *J Surg Oncol.* 1983; 23(3): 212.
19. Piegari E, Di Salvo G, Castaldi B, Vitelli MR, Rodolico G, Golino P, et al. Myocardial strain analysis in doxorubicin-induced cardiomyopathy model. *Ultrasound Med Biol.* 2008; 34: 370-378.
20. Hirohiko M, Koyama J, Aso S, Aizawa K, Koshikawa M, Kasai H, et al. Torsion analysis in the early detection of anthracycline-mediated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013; 13: 95-103.
21. Eric J. Chow, Kasey J. Leger, Neel S. Bhatt, Daniel A. Mulrooney, Colin J. Ross, Sanjeev Aggarwal, Neha Bansal, Matthew J. Ehrhardt, Saro H. Armenian, Jessica M. Scott, and Borah Hong et al Paediatric cardio-oncology: epidemiology, screening, prevention, and treatment publish-ahead-of-print 7 March 2019
22. Current Views on Anthracycline Cardiotoxicity in Childhood Cancer Survivors. April 18, 2015. Published online: May 5, 2015. Elżbieta Sadurska.
23. Role of Metabolites of Cyclophosphamide in Cardiotoxicity. Koichiro Kurauchi, Takuro Nishikawa, Emiko Miyahara, Yasuhiro Okamoto and Yoshifumi Kawano. Mixed Phenotype Acute Leukemia: A Cohort and Consensus Research Strategy from the Children's Oncology Group Acute Leukemia of Ambiguous Lineage Task Force. *Cancer.* 2020 February 01; 126(3): 593–601.
- 24.- 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.

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

26.- 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

27.-Valentina Mercurio, Pasquale Pagliaro, Claudia Penna, Carlo Gabriele Tocchetti, Hot Topics In Cardio-Oncology: Imaging In Cardio-Oncology, Published 2021

28.- Lisa L Wang, MD Mark C Gebhardt, MD Nino Rainusso, MD; 'Epidemiology, Pathology , Clinical Presentation And Dignosis Of Osteosarcoma Et Al Julio 2022

29.- Víctor Manuel Ortiz-Gálvez Frequencies of neoplastic infirmities at the Regional Children's Hospital, "Dr Rodolfo Nieto Padrón" in Villahermosa, Tabasco, in the period 2007 to the 2009