



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
AGUASCALIENTES
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
POSGRADO DE PEDIATRÍA**

**PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS DE
COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES
ASOCIADAS AL TRATAMIENTO CON
QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA EN NIÑOS CON
CÁNCER EN EL CENTENARIO HOSPITAL HIDALGO**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN PEDIATRÍA**

RUTH AMALIA DURAN VALDEZ

**ASESOR:
DRA. JULIETA GONZÁLEZ PALACIOS
MÉDICO ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA
PEDIÁTRICA**

AGUASCALIENTES, AGS. ENERO 2011

AGRADECIMIENTOS

A mis compañeros por brindarme su apoyo en especial a mi amiwi Maria. Candelaria García Medina.

A todos los médicos adscritos que forman parte de este hospital por transmitirme sus conocimiento: Dra. Patricia Macias Galaviz, Dra. Maria Eugenia Vazquez, Dr. José Delgado Facio, Dra. Mirtha Esparza Medrano, Dr. Julio González Ulloa, Dr. Rubén Hernández Patiño, Dra. Elenice Tejada, Dra. Mirna Martínez Chavira, Dr. Edén Suarez por ser un gran apoyo y amigos en este camino.

En especial a la Dra. Julieta González quien ha dedicado su valioso tiempo para la realización de este trabajo.

DEDICATORIA

A mis padres y hermano por ayudarme, comprenderme y darme fuerza para continuar en los momentos más difíciles de mi carrera y ayudarme a hacer realidad este proyecto.

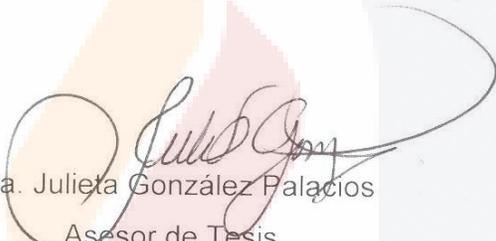
A Jorge Montalvo por ser mi fiel compañero y mejor amigo desde hace muchos años en mis inicios en esta carrera y apoyarme en todo momento.

A mis maestros, amigos y compañeros, en especial a la Dra. Julieta González Palacios por el interés que mostraron en mi formación académica y finalización de este trabajo.

PEDIATRIA

AUTORIZACIÓN PARA IMPRESIÓN DE TESIS

He participado con la Dra. Ruth Amalia Durán Valdez en la elaboración de este trabajo de Tesis, y la autorizo para su impresión y presentación ante la Universidad Autónoma de Aguascalientes y el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.



Dra. Julieta González Palacios
Asesor de Tesis

PEDIATRIA



DRA. JULIETA GONZALEZ PALACIOS
ASESOR



DRA. LUCILA MARTINEZ MEDINA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA



DRA. OFELIA TORRES CORONADO
TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE PEDIATRIA



DR. FELIPE FLORES PARKMAN SEVILLA
JEFE DEL DEPARTAMENTO ENSEÑANZA E INVESTIGACION

PEDIATRIA



RUTH AMALIA DURAN VALDEZ
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis Titulado:

“PREVALENCIA Y CARACTERISTICAS DE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES ASOCIADAS AL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA EN NIÑOS CON CANCER EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Pediatría

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“SELUMEN PROFERRE”
Aguascalientes, Ags., 18 de Enero de 2011

DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar
c.c.p. Archivo

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

PEDIATRIA

RESÚMEN**PREVALENCIA Y CARACTERISTICAS DE COMPLICACIONES
CARDIOVASCULARES ASOCIADAS AL TRATAMIENTO CON
QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA EN NIÑOS CON CANCER EN
EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO.****SUSTENTANTE: DRA. RUTH AMALIA DURAN VALDEZ****ASESOR: DRA. JULIETA GONZÁLEZ PALACIOS****ENERO 2010**

Con la mejoría del índice de curación del cáncer infantil, las secuelas están convirtiéndose en un factor importante de la calidad de vida de estos pacientes,. Estos pacientes son uno de los principales grupos de riesgo para enfermedades cardiovasculares. El daño cardiaco se relaciona tanto con quimioterapia, especialmente con antraciclinas como con radiaciones. La incidencia y severidad de la cardiomiopatía depende de la dosis acumulada de antraciclinas. La tolerancia de antraciclinas es individual y la cardiomiopatía puede progresar años después de discontinuar el tratamiento. El presente estudio se realizó con el objetivo de determinar la prevalencia de complicaciones cardiovasculares en los niños con cáncer sometidos a quimioterapia o radioterapia, así como determinar la asociación entre la duración del tratamiento, el tipo de quimioterapia y/o radioterapia, la dosis acumulada y la presencia de complicaciones cardiovasculares en los pacientes con diagnóstico de cáncer antes de los 16 años de edad, que recibieron radioterapia o quimioterapia en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Se estudiaron 89 niños, entre Enero del 2009 y Diciembre del 2010. Treinta y cuatro (38.6%) fueron mujeres y 54 (61.4%) hombres, con edades entre 10 meses y 20 años (promedio de 7.7 años). El peso promedio al momento del estudio ecocardiográfico fue de 28.47 kilogramos la talla de 121.3 cm y la superficie corporal de 0.96 m² . el índice de masa corporal fue anormal en 23 de los pacientes. Sesenta y un pacientes (69.3%) tuvieron algún tipo de Leucemia, 4 pacientes tuvieron Linfoma, y el resto tuvieron diversos tumores. Dos pacientes tuvieron datos clínicos de insuficiencia cardiaca. Únicamente 2 pacientes presentaron insuficiencia mitral, y ninguno tuvo dilatación de atrio significativa. El 39% de los pacientes estudiados tuvieron 1 o más indicadores de disfunción ventricular izquierda. Cuatro de los 89 (4.5%) pacientes tuvieron datos tanto de disfunción sistólica como diastólica. Se encontró una relación directa entre la duración del tratamiento y la presencia de alteraciones cardiovasculares. La asociación entre el uso de radioterapia y la presencia de complicaciones cardiovasculares fue más débil, probablemente porque el número de pacientes sometidos a esta modalidad de tratamiento fue menor.

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

ÍNDICE

Definición del Problema.....	1
Introducción.....	2
Justificación.....	15
Hipótesis.....	16
Objetivos.....	17
Material y Método.....	18
Análisis Estadístico.....	21
Resultados.....	22
Discusión.....	26
Conclusiones.....	28
Anexos.....	29
Glosario.....	30
Bibliografía.....	32

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Con la mejoría del índice de curación del cáncer infantil, las secuelas están convirtiéndose en un factor importante de la calidad de vida de estos pacientes, Frecuentemente se encuentran signos y síntomas de enfermedad cardiovascular en sobrevivientes de cáncer. El daño cardíaco puede relacionarse con radiación o quimioterapia.

Estos pacientes son uno de los grupos de riesgo para enfermedades cardiovasculares más grande. El daño cardíaco se relaciona tanto con quimioterapia, especialmente con antraciclinas como con radiaciones. La incidencia y severidad de la cardiomiopatía depende de la dosis acumulada de antraciclinas. La tolerancia de antraciclinas es individual y la cardiomiopatía puede progresar años después de discontinuar el tratamiento

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

PEDIATRIA

INTRODUCCIÓN

ANTRACICLINAS

Las antraciclina (daunomicina, doxorubicina, epirubicina e idarubicina) son un grupo importante de fármacos antineoplásicos usados ampliamente en el tratamiento de tumores sólidos, linfomas, y leucemias. Tienen un espectro de actividad antitumoral solo inferior a los agentes alquilantes. Estos fármacos pertenecen a la clase de antibióticos antineoplásicos que interfieren con la replicación celular al actuar sobre el DNA a diferentes niveles, mostrando efectos en cada fase del ciclo celular.

La doxorubicina y daunomicina son las antraciclina mas comúnmente usadas, la única diferencia entre la estructura molecular de ambas es la cadena lateral que en la doxorubicina termina con un alcohol primario, mientras que en la daunomicina termina en un metil. Esta diferencia tiene una consecuencia importante en su espectro de acción. De hecho la doxorubicina se usa para el tratamiento del cáncer de mama, tumores sólidos de la infancia, sarcomas de tejidos blandos, y linfomas agresivos, mientras que la daunorrubicina muestra actividad en leucemias mieloblásticas o linfoblásticas agudas.

La epirubicina es similar a la doxorubicina en términos de toxicidad y eficacia antitumoral, pero es significativamente menos potente. La idarubicina es un análogo de daunorubicina con una espectro de acción mas amplio por tener mayor captación celular y afinidad por los lípidos.

La combinación de actividad antitumoral amplia, la falta de antagonismo con otros fármacos anticáncer y la flexibilidad en cuanto a dosis y esquemas, vuelven a las antraciclina muy útiles en el diseño de combinaciones de fármacos. Las antraciclina tienen un rango de toxicidad que incluye a la mielosupresión, mucositis, y pérdida de cabello, pero la mayor importancia se da al daño cardiaco. Aunque las antraciclina son fármacos citotóxicos potentes, su uso clínico frecuentemente es limitado por sus efectos cardiotóxicos. Los oncólogos que prescriben antraciclina deben constantemente poner en la balanza su efecto anticáncer contra el riesgo de daño cardiaco. En los niños el problema es aún mas

PEDIATRIA

importante debido a que tendrán largo tiempo de sobrevida una vez que el cáncer sea curado.

A partir de mediados de la década de los 90s, las dosis acumuladas de antraciclinas se han ido limitando de manera progresiva para reducir la incidencia de toxicidad cardiaca.

MECANISMOS DE ACCIÓN GENERAL. Tres mecanismos están involucrados en la acción citotóxica de las antraciclinas.

1.- Existe evidencia de que el DNA celular es el blanco primario de estos fármacos. Las antraciclinas se intercalan con el DNA al insertar sus cromóforos planares entre las bases del DNA. Este proceso produce distorsión del DNA y en consecuencia inhibición de la enzima topoisomerasa II, afectando las actividades de reparación del DNA y de replicación del DNA celular.

2.- Unión a la membrana celular, lo que altera su fluidez normal y el transporte de iones.

3.-Producción de radicales libres de oxígeno y semiquinónicos, vía reacción de reducción enzimática. Las antraciclinas son capaces de sufrir reducción de uno y dos electrones a compuestos reactivos capaces de causar diseminación del daño al DNA y membranas celulares. Una reducción de un electrón de daunorrubicina o doxorrubicina lleva a la formación del radical libre semiquinona correspondiente (SQ.). En presencia de oxígeno, este radical libre rápidamente dona su electrón a oxígeno y genera un anión superóxido (O_2^-). Aunque este no es tóxico por si mismo, puede reaccionar con si mismo originando peróxido de hidroxilo (OH.), uno de los especímenes químicos más destructivos y reactivos. Este mecanismo de acción puede estar involucrado en cardiotoxicidad al dañar las membranas de los miocitos debido a la producción de radicales libres de oxígeno. Además las antraciclinas interactúan con el hierro.

4.- Los complejos de antraciclinas con hierro se unen al DNA, y este complejo es capaz de reaccionar rápidamente con el peróxido de hidrógeno para formar radicales hidroxilo que se pegan al DNA. Además estos complejos se unen a las membranas celulares y causan destrucción oxidativa espontánea de la membrana. Los radicales hidroxilo son extremadamente reactivos y su generación

PEDIATRIA

inmediatamente adyacente al DNA hace poco probable que los antioxidantes sean efectivos. Esto explica la falla de los antioxidantes para prevenir cardiotoxicidad.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA. Las antraciclinas solo son administradas intravenosamente y son metabolizadas por el hígado. El ritmo de la eliminación de estos fármacos y por lo tanto su toxicidad son rara vez limitados por la función hepática por lo que no se justifica modificar la dosis de fármacos cuando hay disfunción hepática. Existen pocas interacciones farmacológicas con las antraciclinas documentadas. La administración con heparina aumenta el aclaramiento de doxorubicina. La doxorubicina y daunorrubicina producen radiosensibilización. Las toxicidades comunes de las antraciclinas son: mielosupresión, mucositis, pérdida pelo, toxicidad cardiaca, daño local severo por extravasación.

MECANISMOS DE CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR ANTRACICLINAS

Aun no se entienden bien los mecanismos de cardiotoxicidad de las antraciclinas. Se cree que involucran la formación de radicales libres, que origina estrés oxidativo. Las células cardiacas son más susceptibles al daño por radicales libres por su alto metabolismo oxidativo y relativamente pobres defensas antioxidantes, de hecho, existen niveles bajos de enzimas antioxidantes en el corazón. Esta hipótesis es la mas común para explicar los mecanismos de cardiotoxicidad.

Los pacientes con cáncer frecuentemente tienen exacerbación espontánea de la peroxidación de lípidos, y la doxorubicina inhibe este efecto, la peroxidación lipídica ocurre cuando el hierro se oxidiza incompletamente a la forma férrica.

El daño miocárdico causado por doxorubicina involucran a la apoptosis. Este proceso de muerte celular programada sería iniciado por la formación de radicales libres oxidativos.

La influencia de la homeostasis del calcio es considerada mecanismo alternativo potencial. El estrés oxidativo puede inducir alteraciones del transporte del calcio mitocondriales, lo que puede producir daño tisular, muerte celular, y alteración de la contracción cardiaca. El calcio juega un papel central en acoplar la excitación eléctrica con la contracción.

PEDIATRIA

Además las antraciclinas tienen una alta afinidad por la cardiolipina, un fosfolípido en la membrana mitocondrial. Esta afinidad produce acúmulo de antraciclinas dentro de las células cardiacas. Finalmente, una reacción inmunogénica, después del estrés oxidativo es otro probable mecanismo de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas.

CARACTERÍSTICAS DE LA CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR ANTRACICLINAS EN NIÑOS

La cardiotoxicidad asociada a antraciclinas en sobrevivientes de cáncer infantil se caracteriza por una reducción de la masa y del grosor de la pared ventricular izquierda, que indica una disminución del músculo cardiaco. La reducción de la masa cardiaca aumenta la postcarga, que resulta en disminución de la contractilidad ventricular izquierda. Estos cambios llevan al desarrollo de cardiomiopatía.

EPIDEIOLOGÍA DE LA CARDIOTOXICIDAD EN NIÑOS.

Los efectos cardiotóxicos de las antraciclinas se encuentran entre los efectos adversos más serios y frecuentes del tratamiento del cáncer infantil. El daño miocárdico inducido por estos fármacos puede variar de cambios subclínicos de la función cardiaca a insuficiencia cardiaca irreversible. Aunque las antraciclinas son cardiotóxicas, casi 60% de los niños con cáncer son actualmente tratados con dichos agentes. La frecuencia reportada de cardiotoxicidad secundaria a antraciclinas en niños varía de 0 a 16%. . Las diferencias en las poblaciones en estudio, los protocolos de tratamiento, y la duración del seguimiento pueden explicar esta amplia variedad. El riesgo de efectos cardiotóxicos que ocurren 15 años después de tratamiento con una dosis promedio de antraciclinas de 300 mg/m² es estimada en 5%.

La frecuencia de efectos cardiotóxicos subclínicos varía entre 0 y 57%. Esta amplia variación se explica por diferencias en las definiciones de cardiotoxicidad subclínica y las dosis de antraciclinas usadas. En los últimos 40 años la sobrevida a 5 años después de cáncer infantil ha mejorado de 30 a 70%, pero en los pacientes que han sobrevivido mas de 5 años, la mortalidad es casi 11 veces mas

PEDIATRIA

que la esperada. El riesgo de mortalidad por eventos cardiacos es 8 veces mayor que en la población general.

TIPOS DE PRESENTACIÓN DE CARDIOTOXICIDAD EN NIÑOS

La cardiotoxicidad puede manifestarse como insuficiencia cardiaca subclínica y clínica. La insuficiencia cardiaca subclínica se define como alteraciones cardiacas detectadas mediante diversos métodos diagnósticos, en personas asintomáticas. La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas puede generalmente dividirse en tres tipos de daño:

1.- Aguda. Es una depresión de la función miocárdica que ocurre inmediatamente después de la infusión del fármaco o dentro de la primera semana de la quimioterapia. Los signos y síntomas ocurren desde cambios electrocardiográficos (alteraciones en la repolarización, bajo voltaje de QRS, taquicardia sinusal, arritmias y extrasístoles ventriculares) hasta pericarditis/miocarditis e insuficiencia cardiaca fulminante. Aunque esta condición ocurre con la reducción transitoria pero aguda de la contractilidad miocárdica, y es atenuada después de la suspensión de la terapia, muchos pacientes pueden sufrir daño permanente, especialmente a dosis acumuladas mayores. La cardiotoxicidad aguda involucra <1% de los niños tratados con antraciclinas.

2.- Cardiomiopatía de inicio temprano, crónicamente progresiva. Es una depresión de la función miocárdica que ocurre durante el tratamiento o en el primer año después del tratamiento. Se relaciona con el daño o muerte de los miocitos. La disfunción miocárdica puede ser progresiva o persistente en naturaleza, y el desarrollo de miocardipatía dilatada o restrictiva aparece en adultos y jóvenes, respectivamente. Afecta 1.6-2.1% de niños tratados con antraciclinas.

3.- Cardiomiopatía de inducida por antraciclinas, de inicio tardío, es una depresión de la función miocárdica que ocurre por lo menos 1 año después de terminar el tratamiento. Después de 6 años de tratamiento con antraciclinas, cerca del 65% de los niños tratados con una dosis total en el rango entre 228 y 550 mg/m², tienen alteraciones de la estructura y función cardiaca. Esta forma puede ser progresiva en muchos pacientes y es dosis dependiente y acumulativa. El riesgo

PEDIATRIA

de insuficiencia cardiaca inducida por antracilinas 15-20 años después de iniciar el tratamiento es de 4-5%.

HISTOPATOLOGÍA DE LA CARDIOTOXICIDAD

La biopsia endomiocárdica es la prueba mas sensible y específica disponible, para la vigilancia de la cardiotoxicidad secundaria a antracilinas, pero su naturaleza invasiva limita su uso rutinario. La cardiotoxicidad aguda severa es poco común y es rara vez considerado para la biopsia endomiocrdica. Los infiltrados miocàrdicos son típicos en parche y compuestos por una mezcla de neutrófilos y linforcitos en asociación con daño miocítico. Esta forma puede eser un proceso aislado o puede asociarse con pericarditis fibrinosa, pero hay ausencia de células inflamatorias.

INSUFICIENCIA CARDIACA CLÍNICA TARDÍA INDUCIDA POR ANTRACICLINAS.

Kremer y cols. Estimaron el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca clínica 15 años después del tratamiento con antracilinas para el cáncer infantil en aproximadamente 5%. En niños, la prevalencia de daño cardiaco subclínico ha sido reportado ser mayor a 57% a una edad promedio de 6.4 años después de la terapia, mientras que la incidencia de insuficiencia clínica es de hasta 16% a 0.9-4.8 años después del tratamiento.

Van Dalen y cols. Estudiaron 830 niños tratados con una dosis acumulada promedio de 288 mg/m², con tiempo promedio de seguimiento después de la primera dosis, de 8.5 años. En su estudio la incidencia acumulada de insuficiencia cardíaca clínica es de 2.5%. El riesgo de insuficiencia cardiaca clínica aumento con el tiempo de 2% en 2 años a 5.5% 20 años después de la primera dosis de antracilinas. El riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca clínica fue dosis-dependiente, aumentando de 0% con 150 mg/m² de antracilinas hasta 14.3% para 600 mg/m². Por lo tanto, este estudio demostró que el riesgo de insuficiencia cardiaca clínica aumentó con el tiempo y fue altamente dosis dependiente.

Green y cols. Determinaron la frecuencia de factores de riesgo por insuficiencia cardiaca posterior a tratamiento para tumor de Wilms que incluyó a doxorubicina: en este estudio la insuficiencia cardiaca congestiva fue identificada

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

PEDIATRIA

con una morbilidad significativa en niños tratados con doxorubicina y radiación torácica o abdominal. Además, las pacientes mujeres tuvieron mayor riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva.

Pein y colaboradores estudiaron 447 pacientes que recibieron por lo menos una dosis de doxorubicina o daunorrubicina (solo 2 pacientes) en la infancia y estaban vivos al final del tratamiento para un tumor sólido. El número de pacientes totalmente estudiados fue 299, se diagnosticó insuficiencia cardiaca congestiva en 24 de 229 pacientes evaluados se manifestó a un intervalo promedio de 15 años (0.3-24 años) de los primeros síntomas después de tratamiento con Adriamicina. El riesgo de insuficiencia cardiaca aumentó regularmente con el tiempo desde la primera dosis de Adriamicina y llegó a 19% 25 años después en pacientes que recibieron más de 250 mg/m². Entre los restantes 205 pacientes, 13 pacientes asintomáticos tuvieron disfunción sistólica severa o importante. En otros 192, la dosis acumulada de Adriamicina y la dosis promedio de radiación al corazón fueron identificadas como factores de riesgo cardiovascular. En estas series después de una vigilancia promedio de 18 años, 39% de los niños tuvieron disfunción cardiaca severa o aumento de la sobrecarga cardiaca. El riesgo aumentó con la dosis de adriamicina y la radiación cardiaca recibida.

FACTORES DE RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR ANTRACICLINAS.

El riesgo de disfunción cardiaca crónica puede ser mayor para los diagnosticados con función cardiaca anormal durante o inmediatamente posterior al final del tratamiento con antraciclinas Además, la hipertensión y las cardiopatías preexistentes aumentan el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca evidente a una dosis acumulada menor.

La dosis acumulada total de antraciclinas es el factor de riesgo mas importante para disfunción cardiaca. La dosis habitual de doxorubicina es de 60-76 mg/mq, cada 3 semanas. Con dosis acumulada mayores a 450-500 mg/m² de doxorubicina, frecuentemente ocurren miocardiopatía e insuficiencia cardiaca

PEDIATRIA

congestiva. La dosis máxima acumulada necesaria para obtener mínima cardiotoxicidad varía entre las diferentes antraciclinas.

Otros factores a considerar son la edad, pues para dosis acumuladas similares, una menor edad predispone a mayor cardiotoxicidad. De hecho, los niños parecen ser mas sensibles a los efectos cardiacos adversos de las antraciclinas y esto se ha convertido en un problema importante en el uso de doxorubicina en oncología pediátrica.

Los estudios en niños con infusiones de 6-48 horas, comparados con bolos no han mostrado ninguna ventaja usando dosis moderadas de antraciclinas. En los últimos 10 años el tiempo de infusión ha aumentado a 4-6 horas, aumentando el riesgo de daños por extravasación en niños que reciben estas infusiones.

Además, las mujeres son mas vulnerables que los hombres, a dosis comparables.

La radiación concomitante es un factor predisponente, pero no es claro si es aditivo o sinérgico al tratamiento con antraciclinas. La radiación cardiaca claramente aumenta la sensibilidad del corazón a la antraciclina, de hecho, los métodos modernos de radiación basados en planeación computarizada deben ser usados para minimizar la exposición cardiaca a la radiación.

PREVENCIÓN DE CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR ANTRACICLINAS.

La prevención de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas es particularmente importante en niños y adultos jóvenes, que pueden sobrevivir décadas después de haber sido curado de su malignidad. El principal objetivo es minimizar la toxicidad cardiaca y maximizar su eficacia clínica. Los protocolos terapéuticos actuales para evitar la cardiotoxicidad por antraciclinas proponen:

- 1.- Limitación de la dosis acumulada de antraciclinas
- 2.- Cambiando el esquema de administración de antraciclinas
- 3.- Desarrollo de análogos menos cardiotóxicos
- 4.- Administración conjunta con agentes cardioprotectores para atenuar los efectos de las antraciclinas en el corazón.

Algunos protocolos para cáncer infantil limitan la dosis acumulativa máxima de doxorubicina a 450-550 mg/m². Sin embargo, no existe una dosis de

PEDIATRIA

antraciclinas debajo de la cual no ocurra cardiotoxicidad, pero se ha visto, que el evitar niveles pico de antraciclinas puede reducir la cardiotoxicidad.

En un esfuerzo para prevenir la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas, se han estudiado diferentes agentes cardioprotectores, como N-acetilcisteína, fenilaminas, coenzima Q10, vitamina E y vitamina C, y dexrazoxane, pero hasta ahora, solo la dexrazoxane mostró un beneficio estadísticamente significativo. La dexrazoxane es un agente cardioprotector sitio-específico que protege de manera efectiva contra la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. Esta contrarresta los efectos adversos cardiacos al prevenir el daño oxidativo basado en hierro, mediante la quelación de iones férricos unidos a antraciclinas y/o libres en el miocardio, mediante los productos de hidrólisis intracelular del fármaco. Este cardioprotector se ha incluido con cautela en los protocolos basados en antraciclinas pues pudiera disminuir la actividad antitumoral de las antraciclinas o aumentar otras toxicidades relacionadas con la quimioterapia.

Después de la infusión endovenosa, la distribución tisular del dexrazoxane es rápida, alcanzando un equilibrio en 2-4 horas. Su eficacia para prevenir cardiotoxicidad inducida por antraciclinas a corto y mediano plazo fue investigada en 2 estudios randomizados y en varios estudios controlados más pequeños, no randomizados, en pacientes pediátricos y/o adolescentes menores de 18 años que recibieron quimioterapia para diferentes neoplasias. Los últimos estudios apoyan los hallazgos de los estudios randomizados, relacionados con los efectos protectores de este fármaco contra la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. La incidencia de eventos cardiacos que limitaron la dosis, fue significativamente menor en pacientes que recibieron dexrazoxane que en los controles que no lo recibieron. La menor cardiotoxicidad asociada con dexrazoxane permitió que estos pacientes recibieran significativamente más dosis acumuladas de doxorubicina y durante más tiempo.

DIAGNÓSTICO Y VIGILANCIA DE CARDIOTOXICIDAD.

Los cardiomiocitos que han sido dañados no pueden ser reparados o reemplazados, por lo tanto el daño cardiaco por antraciclinas es irreversible. La detección de la miocardiopatía es muy importante. La vigilancia seriada de la

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

PEDIATRIA

función cardiaca en niños que reciben antraciclinas permite la identificación temprana del daño cardiaco. El esquema de vigilancia varía entre diferentes protocolos. La frecuencia y momento de las pruebas dependen de la edad de los niños y el tiempo de exposición, alteraciones, síntomas etc. A pesar de numerosas recomendaciones, nunca se han realizado estudios comparativos de la eficacia y costo-efectividad de diferentes regimenes de vigilancia para sobrevivientes de cáncer infantil . Generalmente, todos los sobrevivientes tratados con cardiotoxicos deben ser vigilados, sintomáticos o no. El protocolo para la vigilancia de la función cardiaca en estos pacientes debe basarse en un enfoque multimodal. Las técnicas usadas para determinar el daño cardiaco incluyen ecocardiografía, identificación de varios marcadores bioquímicos cardiacos (troponina T cardiaca), péptidos natriuréticos, resonancia magnética y biopsia miocárdica. Todos los protocolos de tratamiento usaron mediciones eco cardiográficas para la vigilancia de la función cardiaca según las recomendaciones publicadas por Steinhertz. La ecocardiografía es el método no invasivo mas comúnmente usados para medir la función ventricular izquierda, pero su sensibilidad, especificidad y reproducibilidad es altamente influenciado por variabilidad interobservador.

La fracción de eyección y la fracción de acortamiento, son parámetros ampliamente usados para evaluar la función sistólica del ventrículo izquierdo. Sin embargo a pesar de daño cardiaco, estos parámetros permanecen normales hasta que hay insuficiencia cardiaca. Pueden ocurrir cambios en la función diastólica del ventrículo izquierdo antes que caiga la fracción de eyección. Los parámetros usados para evaluar la función diastólica incluyen el índice velocidad de flujo temprano/velocidad atrial, y el tiempo de relajación isovolumica. Índices menores a 1.5 son sospechosos, y los menores a 1 son claramente anormales.

Recientemente fue propuesto un índice de función miocárdica fácilmente medible que combina los intervalos de tiempo sistólico y diastólico, el índice de desempeño miocárdico. Un aumento significativo de este índice ha sido reportado en pacientes tratados con antraciclinas antes de que aparezcan cambios en otras determinaciones convencionales de función sistólica y diastólica.

PEDIATRIA

Los ecocardiogramas seriados conducidos por el mismo operador pueden mejorar la exactitud de la técnica, así como puede hacer el uso de técnicas ecocardiográficas semicuantitativas como el doppler tisular. La sensibilidad de la ecocardiografía puede mejor con la prueba de esfuerzo.

Ya que el efecto cardiotóxico de las antraciclinas se manifiesta de manera típica con cambios patológicos en el tejido miocárdico, la biopsia es considerada como el estándar de oro en la detección de daño cariaco inducido por antraciclinas. Sin embargo, este procedimiento invasivo tiene aplicación limitada en la práctica clínica, y pueden ocurrir falsos negativos debido a errores de muestreo y variabilidad interobservador.

A pesar de los esfuerzos para prevenir la cardiotoxicidad en pacientes tratados con antraciclinas, existe duda de cómo tratar pacientes que han sobrevivido largo tiempo después de tratamiento para cáncer con miocardiopatía sintomática o asintomática. Tanto la disfunción ventricular izquierda sintomática como asintomática tienen pobre pronóstico. Es muy importante dar un tratamiento temprano para disfunción ventricular izquierda con el fin de prevenir un daño mayor. Diversos estudios han reportado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina reducen la incidencia de nuevos episodios de insuficiencia cardiaca en pacientes adultos asintomáticos y sintomáticos.

Lipshultz y colaboradores documentaron los efectos tardíos de los inhibidores de angiotensina en niños sobrevivientes de cáncer infantil tratados con doxorubicina. La mejoría de la estructura y función del ventrículo izquierdo inducidas por enalapril es transitoria, y por lo tanto el tratamiento con IECAs pareció temporalmente retrasar la progresión de la enfermedad pero no previno el daño a largo plazo.

CONCLUSIONES

Las antraciclinas son fármacos fundamentales en el tratamiento de muchas neoplasias pediátricas, pero el riesgo de secuelas a largo plazo puede reducir su índice terapéutico. La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas produce miocardiopatía e insuficiencia cardiaca y está directamente relacionada con la dosis acumulada del fármaco. Considerando el largo tiempo de sobrevida de

PEDIATRIA

algunos niños después de curar el cáncer, es necesaria la prevención del daño cardiaco en el cáncer infantil. Se recomienda la vigilancia cuidadosa de la función cardiaca en pacientes sometidos a tratamiento con estos fármacos.(1)

El desarrollo de terapia antineoplásica efectiva para cáncer infantil es un gran éxito de la medicina moderna. Los índices de sobrevivencia a 5 años de niños con diagnóstico de cáncer en EU y Europa occidental mayores a 70%, vuelven a los sobrevivientes de cáncer infantil una población creciente.

Los resultados del Estudio de Sobrevivientes de Cáncer Infantil mostraron que después de 30 años de tratamiento, la incidencia acumulada de enfermedades crónicas en los sobrevivientes de largo término alcanza 73%, con incidencia acumulada de 42% de enfermedades graves, que ponen en riesgo la vida o llevan a la muerte.

Las alteraciones graves que son significativamente más comunes en los sobrevivientes de cáncer incluyen: reemplazo de articulaciones mayores, insuficiencia cardiaca, segunda neoplasia maligna, problemas de aprendizaje, alteraciones coronarias, accidentes cerebrovasculares e insuficiencia renal. Estudios previos han mostrado que los pacientes que sobreviven 5 años después del diagnóstico tienen 10.8 veces más probabilidad de muerte.

Con la mejoría del índice de curación del cáncer infantil, las secuelas están convirtiéndose en un factor importante de la calidad de vida de estos pacientes. Frecuentemente se encuentran signos y síntomas de enfermedad cardiovascular en sobrevivientes de cáncer. El daño cardiaco puede relacionarse con radiación o quimioterapia.

Estos pacientes son uno de los grupos de riesgo para enfermedades cardiovasculares más grande, el daño cardiaco se relaciona tanto con quimioterapia, especialmente con antraciclinas y radiaciones. La incidencia y severidad de la cardiomiopatía depende de la dosis acumulada de antraciclinas. La tolerancia de antraciclinas es individual y la cardiomiopatía puede progresar años después de discontinuar el tratamiento.

Velensek V, y cols estudiaron a 211 sobrevivientes de cáncer infantil y encontraron que más de la mitad de los sobrevivientes de cáncer a largo término

PEDIATRIA

tenían algún tipo de daño cardíaco. Ellos encontraron que el periodo de tratamiento fue un factor de riesgo importante para el daño cardíaco, ya que los pacientes tratados en los últimos años del estudio fueron los que tuvieron mas riesgo de lesión del corazón. Estos pacientes habían recibido un tratamiento mas intensivo, con mas medicamentos, mayores dosis acumuladas. En los pacientes que habían recibido radiación encontraron tanto engrosamiento de pericardio como de válvulas cardiacas. Los pacientes con mayores dosis acumuladas de antraciclina y los tratados de manera concomitante con antraciclina y agentes alquilantes fueron los de mayor riesgo de disfunción sistólica y dilatación de cavidades. En casi la mitad de los pacientes (46%) la tolerancia al ejercicio fue menor que los valores predichos. La mala tolerancia al ejercicio cardiovascular es un hallazgo común en niños con quimioterapia, pero en la mayoría de los casos es subclínica. El electrocardiograma y ecocardiografía mostraron alteraciones en mas de la mitad de los pacientes (62%). La inactividad física y obesidad en mas de un tercio de los pacientes pudo haber contribuido al deterioro de la función cardíaca en forma tardía. Las alteraciones electrocardiográficas fueron cambios en la onda T, prolongación del QT, bloqueo AV, BRDHH, extrasístoles supraventricular y ventriculares, taquicardia supraventricular, sin embargo todo esto con poca significancia clínica. (2)

Velensek V, y cols. Cardiac damage after treatment of childhood cancer: A long term follow-up. BMC Cancer 2008, 8:141

El tratamiento con antraciclina produce una miocardiopatía insidiosa e insuficiencia cardíaca. Existe conocimiento insuficiente de la cardiotoxicidad por atracíclicos como para prevenir su aparición. La cardiotoxicidad por antracíclicos es dosis dependiente, con una incidencia promedio de 5.1% a 400 mg/m² que se vuelve mayor con mas de 500 mg/m².

JUSTIFICACIÓN

En nuestro hospital se han detectado algunos casos de secuelas cardiovasculares graves e incluso letales en niños que recibieron terapia para cáncer.

La vigilancia cardiovascular periódica de los niños con cáncer sometidos a tratamiento con quimioterapia o radiación, puede permitir detectar oportunamente el daño cardíaco secundario, para en base a esto, iniciar un tratamiento oportuno que mejore la calidad de vida y posibilidades de sobrevivencia de estos pacientes.

En nuestro medio no existen datos sobre el índice de complicaciones cardiovasculares tempranas o tardías del tratamiento de los niños con cáncer, lo cual pudiera ser distinto a lo informado en la literatura internacional, considerando las diferencias genéticas y de nutrición de nuestros pacientes, y del tratamiento usado en nuestro hospital.

PEDIATRIA

HIPÓTESIS

Existen elementos clínicos y ecocardiográficos que permiten establecer un diagnóstico temprano de las complicaciones cardiovasculares de los niños sometidos a tratamiento para cáncer.



PEDIATRIA

OBJETIVOS

PRINCIPAL.

1. Determinar la prevalencia de complicaciones cardiovasculares en los niños con cáncer sometidos a quimioterapia o radioterapia.

SECUNDARIOS.

1.- Determinar la asociación entre la duración del tratamiento y la presencia de complicaciones cardiovasculares de estos pacientes.

2.- Determinar la asociación entre el tipo de quimioterapia y/o radioterapia y la presencia de complicaciones cardiovasculares de estos pacientes.

3.- Determinar la asociación entre la dosis acumulada y la presencia de complicaciones cardiovasculares de estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron a los pacientes con diagnóstico de cáncer antes de los 16 años de edad, que hayan recibido radioterapia o quimioterapia en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Se analizaron las características de los pacientes (edad, sexo, peso y talla, datos clínicos de insuficiencia cardiaca), las modalidades de tratamiento (tipo de tratamiento, edad de inicio, tiempo de duración, tipo de medicamento usado en quimioterapia, dosis acumuladas) y los datos ecocardiográficos obtenidos en estudios seriados en estos pacientes.

De acuerdo al tipo de malignidad, dividimos a los pacientes en 6 grupos: pacientes con leucemia, enfermedad de Hodgkin, linfoma no-Hodgkin, sarcoma, tumores cerebrales y otros tumores

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, descriptivo.

DISEÑO

Prospectivo, longitudinal.

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO. Pacientes con cáncer que fueron sometidos a quimioterapia o radioterapia antes de los 16 años de edad, que continúen en tratamiento o vigilancia en el departamento de Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo en el periodo de Enero del 2009 a Diciembre del 2010.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN. Pacientes con diagnóstico de cáncer, de ambos sexos que hayan sido sometidos a quimioterapia o radioterapia antes de los 16 años de edad, y que continúen en tratamiento o vigilancia en el departamento de Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo en el periodo de Enero del 2009 a Diciembre del 2010..

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- 1.- Pacientes que tengan cardiopatía congénita asociada.
- 2.- Paciente que hayan recibido la quimioterapia o radioterapia después de los 16 años de edad.
- 3.- Pacientes en los que no se cuenten con la información básica sobre las características (duración, medicamentos, dosis) de el tratamiento recibido.

MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA. Pacientes que acudan a cualquiera de los servicios de Pediatría, que cumplan con los criterios de inclusión..

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Sexo

Edad: edad al momento de la realización de Ecocardiograma

Peso: en kilogramos al momento de la realización de ecocardiograma

Talla: en metros al momento de la realización de ecocardiograma

Superficie corporal: definida por la formula de $\text{peso} \times 4+7 / \text{peso} + 90$ en mayores de 10 kilogramos y en menores de 10 kilogramos $\text{peso} \times 4+9 / 100$.

Diagnóstico: tipo de cáncer motivo de la quimioterapia o radioterapia.

Tratamiento:

- Edad de inicio: edad en que inicia quimioterapia
- Modalidad: ya sea quimioterapia o radioterapia
 - Quimioterapia : definiendo que medicamento y dosis acumulada al momento de la realización del ecocardiograma.
 - Radioterapia: Número sesiones al momento de la realización del ecocardiograma.
- Duración del tratamiento: Hasta el momento de realización de ecocardiograma tiempo desde que inicio quimioterapia.

VARIABLES DEPENDIENTES:

Datos clínicos de insuficiencia cardiaca definidos por:

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

PEDIATRIA

- Fatiga con esfuerzos
- Disnea
- Dificultad respiratoria
-

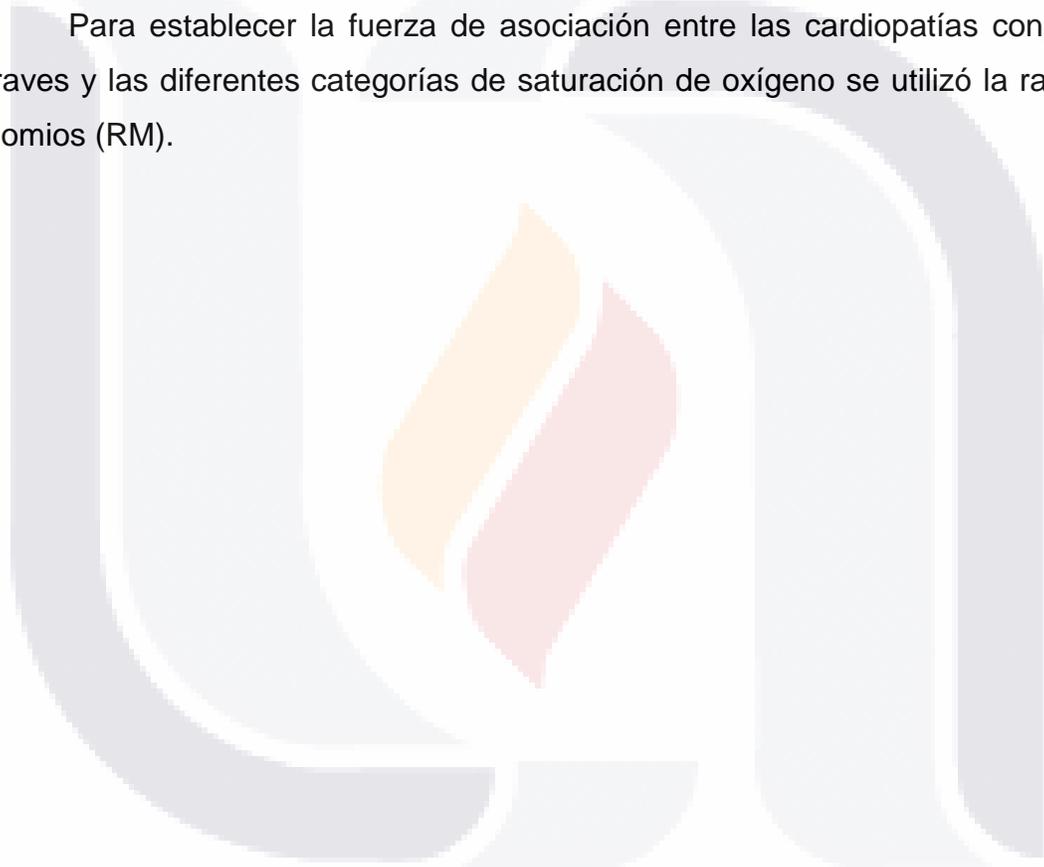
Datos ecocardiográficos lo cuáles se definen por:

- Tiempo de diagnóstico al momento del ecocardiograma
- Fracción de eyección ventricular izquierda
- Dilatación ventricular izquierda
- Relación onda E/onda A
- Índice Tei
- Engrosamiento pericárdico
- Derrame pericárdico

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva para registrar las diferentes variables estudiadas. Se expresan como porcentaje la frecuencia de las variables categóricas, y como promedio y desviación estándar las variables continuas.

Para establecer la fuerza de asociación entre las cardiopatías congénitas graves y las diferentes categorías de saturación de oxígeno se utilizó la razón de momios (RM).



PEDIATRIA

RESULTADOS

Se estudiaron a 89 niños, entre Enero del 2009 y Diciembre del 2010, con diagnóstico de cáncer, tratados con quimioterapia antes de los 16 años de edad, atendidos por los servicios de oncología pediátrica y cardiología pediátrica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Todos los pacientes incluidos fueron evaluados clínicamente por cardiología pediátrica y con ecocardiografía bidimensional. Se realizaron 157 ecocardiogramas a estos 89 niños,. A 39 pacientes solo se les realizó 1 estudio ecocardiográfico, y 49 pacientes se les realizó un promedio de 2.4 estudios por niño (2-3 estudios por niño). En uno de los ecocardiogramas no se pudo obtener ninguna medición por mala ventana ecocardiográfica.

TABLA 1. Distribución demográfica de 89 niños con diagnóstico de cáncer evaluados con ecocardiografía

Sexo (femenino/masculino)	44/54
Edad (años)	7.7 (0.9 - 20)
Peso (kg)	28.47 (8 - 81.4)
Talla (cm)	121.3 (76 – 169)
Superficie Corporal	0.96 + 0.35
Índice de masa corporal	17.5 + 3.3

De los 89 pacientes incluidos, 34 (38.6%) fueron mujeres y 54 (61.4%) hombres, con edades entre 10 meses y 20 años (promedio de 7.7 años). El peso promedio al momento del estudio ecocardiográfico fue de 28.47 kilogramos (8 a 81.4 kg), la talla de 121.3 cm (76 a 169 cm) y la superficie corporal de 0.96 m² (0.41 a 1.93 m²).

Se analizó además el índice de masa corporal, encontrandolo anormal en 23 de los pacientes. Cinco pacientes tuvieron peso bajo para su edad. Diez

PEDIATRIA

pacientes tuvieron sobrepeso, 3 de ellos tenían peso normal al inicio del estudio. Seis pacientes tuvieron obesidad (2 de ellos con peso normal al inicio de la vigilancia cardiológica).

Tabla 2. Distribución según diagnóstico

DIAGNÓSTICO	No. PACIENTES
Leucemia Linfoblástica Agua L1	44
Leucemia Linfoblástica Aguda L2	12
Linfoma de Hodgkin	4
Wilms	4
Rabdomiosarcoma	4
Retinoblastoma	3
Leucemia mieloblástica Aguda	3
Leucemia linfoblástica aguda (bilineal)	2
Linfoma Burkitt	2
Osteosarcoma	2
Tumor neuroectodérmico	2
Teratoma	2
Tumor de senos endodérmicos	1
Neuroblastoma	1
Pinealoblastoma	1
Histiocitosis	1
Ewing	1
TOTAL	89

Sesenta y un pacientes (69.3%) tuvieron algún tipo de Leucemia, 4 pacientes tuvieron Linfoma, y el resto tuvieron diversos tumores.

A 8 pacientes se les realizó el estudio al inicio de la quimioterapia, cuando iniciaban la fase de inducción, los otros 149 estudios se realizaron después de un promedio de 19.5 meses de tratamiento con quimioterapia (1 a 77 meses de tratamiento). Veintiseis pacientes habían terminado ya su tratamiento con quimioterapia (fase de vigilancia) al momento del estudio ecocardiográfico. El

PEDIATRIA

tiempo promedio de vigilancia en estos pacientes era de 21.82 meses (1 a 79 meses).

Doce pacientes (13.48%) habían recibido entre 10 y 30 sesiones de radioterapia.

Al momento del cierre del estudio, 8 pacientes (19.3%) habían fallecido por complicaciones del tratamiento (6 infecciones, 2 falla orgánica múltiple) y 9 por falla de respuesta al tratamiento. Dos de los pacientes que fallecieron tenían miocardiopatía. Un tercio de los pacientes continúa en vigilancia, y otro tercio de los pacientes continúa en tratamiento.

Tabla 3.
Evolución de 88 pacientes sometidos a quimioterapia en edad pediátrica

EVOLUCIÓN A ENERO 2011	No. PACIENTES
Vivos, en Vigilancia	31 (35.2%)
Vivos, recibe quimioterapia	35 (39.7%)
En quimioterapia otra institución	2 (2.3%)
Espera Trasplante MO	2 (2.3%)
Abandonó tratamiento	1 (1.1%)
Fallecidos	17 (19.3%)
TOTAL	88

Dos pacientes tuvieron datos clínicos de insuficiencia cardiaca, ambos tenían tanto disfunción ventricular tanto sistólica como diastólica, y ambos pacientes fallecieron.

Treinta y cinco pacientes (39%) tuvieron 1 o mas alteraciones al estudio ecocardiográfico. La alteración mas frecuente fue la relación E/A de la mitral anormal en 16 pacientes (en 23 ecocardiogramas), seguida del índice de Tei alterado en 10 pacientes (16 ecocardiogramas). Diez ecocardiogramas realizados a 7 pacientes mostraron una fracción de eyección anormal, y 9 de los 890 pacientes tenían dilatación ventricular izquierda (10 ecocardiogramas. Únicamente

PEDIATRIA

2 pacientes presentaron insuficiencia mitral, y ninguno tuvo dilatación de atrio significativa.

Tabla 4.
Alteraciones ecocardiográficas encontradas en 88 pacientes sometidos a quimioterapia

ALTERACIONES EN ECOCARDIOGRAMA	NO. ECOCARDIOGRAMAS
Dilatación ventricular	10
Fracción de eyección anormal	10
Relación E/A Mitral anormal	23
Índice de Tei anormal	16

Estas alteraciones se presentaron en 22 pacientes con leucemia, 8 pacientes con otros tumores, 3 pacientes con linfoma de Hodgkin, y 1 paciente con Linfoma de Burkitt y en el pacientes con histiocitosis. No hubo ninguna diferencia significativa entre la asociación de cada uno de estos diagnósticos y la presencia de alteraciones ecocardiográficas.

De los 157 ecocardiogramas realizados, 46 presentaron 1 o mas alteraciones (realizados a los 35 pacientes indicados anteriormente). Treinta y seis ecocardiogramas cfueron realizados cuando el paciente se encontraba en vigilancia. Nueve (25%) de estos 36 ecocardiogramas presentaron alteraciones. De los 121 ecocardiogramas realizados a pacientes que se encontraban en diversas fases de quimioterapia, 10 (0.82%) mostraron alguna alteración.

Se encontró una relación inversa entre el tiempo de tratamiento y la fracción de eyección.

El uso de radioterapia también mostró una relación inversa con la fracción de eyección, sin embargo esta asociación fue mas débil.

No encontramos ninguna asociación entre el peso, y la presencia de alteraciones al ecocardiograma.

DISCUSIÓN

Encontramos una mayor incidencia de alteraciones en la función diastólica (relación EA e índice de Tei) que de función sistólica en el grupo de pacientes que estudiamos. Estas alteraciones mostraron una asociación principalmente con el tiempo que duró la quimioterapia, y fueron mas frecuentes en los pacientes que se encontraban ya en vigilancia. Esto concuerda con lo reportado en la literatura y confirma la importancia de ser particularmente cuidadosos tanto en la elección del tratamiento, como en la vigilancia de los pacientes que sabemos que requerirán mayor tiempo y dosis de quimioterapia. Además estos hallazgos confirman que la vigilancia cardiovascular reviste especial importancia cuando el paciente ha terminado el tratamiento con quimioterapia.

No encontramos las alteraciones típicas de la radioterapia (pericarditis o alteraciones valvulares), sin embargo esto podría deberse a que estas alteraciones ocurren mas tardíamente. Además el número de pacientes a radioterapia es pequeño, lo que también constituye una limitante en el análisis de este subgrupo de pacientes.

Un hallazgo importante del presente estudio fue la elevada incidencia de sobrepeso y obesidad entre el grupo de pacientes estudiados, lo que en el momento del estudio no se asoció a complicaciones cardiovasculares pero que puede constituir un factor de riesgo cardiovascular para la edad adulta de estos pacientes, por lo que es importante establecer un programa de educación y control de peso de este grupo de pacientes.

Consideramos que la vigilancia cardiológica de estos pacientes no tuvo la regularidad y periodicidad deseables, lo que no solo constituye una limitante para el análisis del presente estudio, sino que constituye un indicador de la atención de la salud de este grupo de niños. Para continuar la vigilancia de esta cohorte diseñamos un carnet que contenga los datos principales del pacientes (peso, talla,

PEDIATRIA

índice de masa corporal, tiempo y tipo de tratamiento, y las periodicidad con que deberán realizarse su vigilancia cardiológica.

El presente constituye un estudio piloto para establecer un programa preciso de vigilancia cardiovascular de estos pacientes. El análisis después de la vigilancia a mayor tiempo y de manera mas regular, nos permitirá establecer un plan de tratamiento y prevención adecuada del daño cardiovascular posterior al uso de quimioterapia.



CONCLUSIONES

PRINCIPAL.

1. El 39% de los pacientes estudiados tuvieron 1 o mas indicadores de disfunción ventricular izquierda. Cuatro de los 89 (4.5%) pacientes tuvieron datos tanto de disfunción sistólica como diastólica.

SECUNDARIOS.

- 1.- Se encontró una relación directa entre la duración del tratamiento y la presencia de alteraciones cardiovasculares.
- 2.- La asociación entre el uso de radioterapia y la presencia de complicaciones cardiovasculares fue más débil, probablemente porque el número de pacientes sometidos a esta modalidad de tratamiento fue menor..

PEDIATRIA

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE. _____ EXP. _____

EDAD _____ SEXO _____

TALLA _____ PESO _____ S.C.. _____ TA _____

DIAGNÓSTICO _____

Tratamiento:

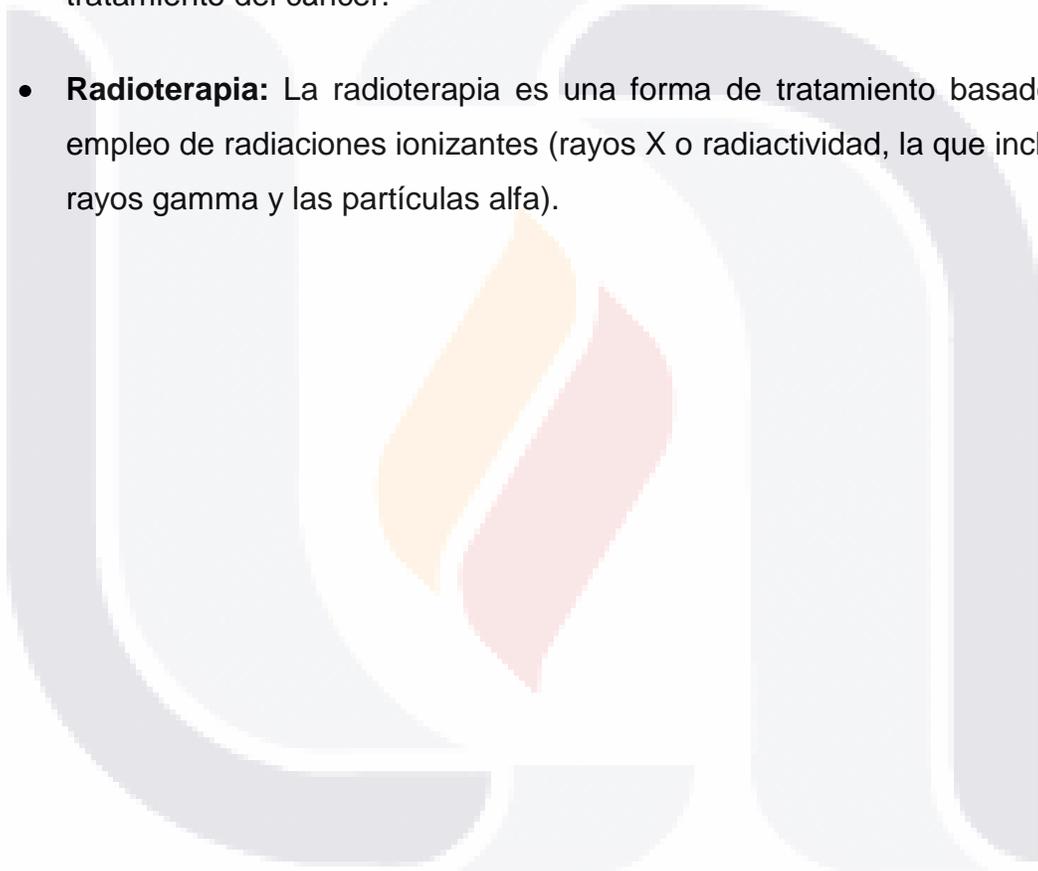
- Edad de inicio
- Modalidad
 - Quimioterapia
 - Medicamento
 - Dosis Acumulada
- Radioterapia
- Dosis acumulada
- Duración del tratamiento

GLOSARIO

- **Antraciclina:** Tipo de antibiótico que proviene de ciertos tipos de la bacteria *Streptomyces*. Las antraciclinas se usan en el tratamiento de muchos tipos de cánceres. Las antraciclinas dañan el ADN de las células cancerosas, provocándoles la muerte. La daunorubicina, doxorubicina y epirubicina son antraciclinas..
- **Dosis Acumulada.** En el campo de la medicina, la cantidad total de un medicamento o radiación que se administra a un paciente en un tiempo determinado; por ejemplo, la dosis total de radiación administrada en una serie de tratamientos radiactivos.
- **Ecocardiografía.** Método empleado para estudiar la estructura y el funcionamiento del corazón mediante el análisis de ondas sonoras que rebotan en el corazón y son registradas por un sensor electrónico colocado sobre el pecho. Una computadora procesa la información para producir una imagen animada en una, dos o tres dimensiones que muestra como funciona el corazón y las válvulas cardíaca.
- **Alquilante:** Tipo de medicamento que se usa para el tratamiento de cáncer. Interfiere con el ADN de las células e impide el crecimiento de células cancerosas.
- **Quimioterapia:** Tratamiento con medicamentos que destruyen las células cancerosas.
- **Mielosupresión:** Afección en la cual disminuye la actividad de la médula ósea; esto da lugar a que haya menos glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. La mielosupresión es un efecto secundario de algunos tratamientos de cáncer. Cuando la mielosupresión es grave, se llama mieloablación.

PEDIATRIA

- **Mucositis:** Es una inflamación y penetración dolorosa de las membranas reproductoras del revestimiento del tracto gastrointestinal (GI). Normalmente se trata de un efecto adverso de los tratamientos de quimioterapia y radioterapia del cáncer.¹ Puede presentarse en cualquier punto del tracto gastrointestinal, pero el término mucositis oral se refiere exclusivamente a la inflamación y ulceración de la mucosa bucal. La mucositis oral es una complicación frecuente y a menudo debilitante del tratamiento del cáncer.
- **Radioterapia:** La radioterapia es una forma de tratamiento basado en el empleo de radiaciones ionizantes (rayos X o radiactividad, la que incluye los rayos gamma y las partículas alfa).



BIBLIOGRAFIA

1. Mavinkurve-Groothuis AM, Kapusta L, Nir A, Groot-Loonen J. The role of biomarkers in the early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in Children: A Review of the Literature. *Pediatric Hematology and Oncology*, 2008; 25:655-664.
2. Broeyer F, Osanto S, Ritsema van Eck H, et al. Evaluation of biomarkers for cardiotoxicity of anthracycline-based chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008; 134:961-968
3. Lipshultz S, Alvarez J, and Scully R. Anthracycline-associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart* 2008; 94:525-533.
4. Kremer L, van der Pal H, Offringa M, et al. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Annals of Oncology*, 2002; 13:819-829.
5. Ruggiero A, Ridola V, Puma N et al. Anthracycline Cardiotoxicity in Childhood. *Pediatric Hematology and Oncology*, 2008; 25:261-281.
6. Gianni L, Herman E, Lipshultz S, et al. Anthracycline Cardiotoxicity: From Bench to Bedside. *J Clinical Oncology*, 2008; 26:3777-3784.
7. Velensek V, Mazic U, Krzisnik C, et al. Cardiac damage after treatment of childhood cancer: A long-term follow-up. *BMC Cancer* 2008; 8:141.
8. Velensek v, Rakovec, Koselji M, et al: Late cardiac damage of anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Ped Hematology and Oncology* 2000, 17:527-540
9. Lipshultz S, Lipsitz S, Sallan, et al. Chronic Progressive Cardiac Dysfunction Years after Doxorubicin Therapy for Childhood Cute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*, 2005: 23:2629-2636.
10. Lipshultz S, et al. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995: 332:1738-43.
11. Tjeerdsma G, Meinardi M, van der Graaf W, et al. Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. *Heart* 1999; 81:419-423.

PEDIATRIA

12. Marra F, Galderisi M, Camera A et al. Doppler echocardiography during the follow-up of hematological patients undergoing chemotherapy. *Int J Cardiol* 2007; 111:403-404.
13. Galderisi M, Marra F, Esposito R, et al. Cancer therapy and cardiotoxicity: The need of serial Doppler echocardiography. *Cardiovascular Ultrasound* 2007;5:4
14. Sung R, Huang G, Shing M et al. Echocardiographic evaluation of cardiac function in paediatric oncology patients treated with or without anthracycline. *J Journal Cardiol* 1997;60: 239-248.
15. Frei B, Coefje S. A Review of the Cardiovascular Effects of Oncology Agents. Cardiovascular Effects of Oncology Agents. *Journal of Pharmacy Practice* 2008; 21:146-158.
16. Meck M, Leary M an Sills R. Late Effects in Survivors of Childhood Cancer. *Pediatr Rev* 2006; 27:257-263.
17. Shwartz C. Late effects of treatment in long-term survivors of cancer. *Cancer Treatment Rev* 1995; 21:355-366
18. Aviles A, Neri N, and Nambo J. Long Term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines durng pregnancy. *Annals of Oncology*, 2005.
19. Silber et al. Enalapril to Prevent Cardiac Function Decline in Long-Term Survivors of Pediatric Cancer Exposedto Anthracyclines. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22: 820-828.
20. Lipschultz et al. Cardiovascular Trials in Long-Term Survivors of Childhood Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2004; 22: 769-773.
21. Hudson M et al. Noninvasive Evaluation of Late Anthracycline Cardiac Toxicity in Childhood Cancer Survivors. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 25: 3635-3643.
22. Ewer M and Lenihan D. Left Ventricular Ejection Fraction and Cardiotoxicity: Is Our Ear Really to the Ground?. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26: 12011203.
23. Bu´lock M, et al. pathophysiology. with systolic function, symptoms, and anthracycline chemotherapy in childhood: relation. Left ventricular diastolic function after . *Heart* 1995;73;340-350
24. Pikhala et al. Myocardial Function in Children and Adolescents alter Therapy with Anthracyclines and Chest Irradiation . *European Journal of Cancer*. 1996; 32A, 97-103.

PEDIATRIA

25. Landier W et al. Development o Risk-Based Guidelines for Pediatric Cancer Survivors: The Children’s Oncology Group Long-Term Follow-up Guidelines from the Children Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. Journal of Clinical Oncology 2004; 22: 4979-4990.

