



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN:
PEDIATRIA**

**“TAMIZAJE DE SALUD CARDIACA EN PACIENTES SOMETIDOS A
QUIMIOTERAPIA EN EL HOSPITAL PEDIATRICO MOCTEZUMA”**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

**PRESENTADO POR
DRA. MARION MORENO LOPEZ**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA**

**DIRECTORES DE TESIS:
DR. JOSE MARCOS FELIX CASTRO
DR. LUIS ALFONSO FONSECA SANCHEZ**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN:
PEDIATRIA**

**“TAMIZAJE DE SALUD CARDIACA EN PACIENTES SOMETIDOS A
QUIMIOTERAPIA EN EL HOSPITAL PEDIATRICO MOCTEZUMA”**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

**PRESENTADO POR
DRA. MARION MORENO LOPEZ**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA**

**DIRECTORES DE TESIS:
DR. JOSE MARCOS FELIX CASTRO
DR. LUIS ALFONSO FONSECA SANCHEZ**

**"TAMIZAJE DE SALUD CARDIACA EN PACIENTES SOMETIDOS A QUIMIOTERAPIA
EN EL HOSPITAL PEDIATRICO MOCTEZUMA"**

Dra. Marion Moreno López

Vo.Bo.
Dr. Luis Ramiro García López



Profesor Titular del Curso Universitario
de Especialización en Pediatría

Vo. Bo.
Dr. Federico Miguel Lazcano Ramírez





Director de Educación e Investigación

SECRETARIA DE SALUD
SEDESA
CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN

"TAMIZAJE DE SALUD CARDIACA EN PACIENTES SOMETIDOS A QUIMIOTERAPIA
EN EL HOSPITAL PEDIATRICO MOCTEZUMA"

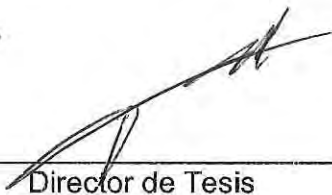
Dra. Marion Moreno López

Vo.Bo.
Dr. José Marcos Félix Castro



Director de Tesis

Vo. Bo.
Dr. Luis Alfonso Fonseca Sánchez



Director de Tesis

AGRADECIMIENTOS.

- A **mis padres Graciela y Mario**: Que me dieron la vida y han estado conmigo en todo momento. Gracias por todo, por darme una carrera para mi futuro y por creer en mí. Este nuevo logro es de ustedes
- A mis Hermanos: **Iliana y Panait**, gracias por su amor, ternura, por cuidarme, acompañándome siempre en esta aventura llamada vida.
- A mis sobrinos **Efraín, Carolina y Daniela**: Las personitas que me cambiaron la vida. Tal vez no seré el mejor ejemplo a seguir, pero quiero que sepan que hasta el último día que viva siempre podrán contar conmigo.
- A dos personas muy especiales que quiero con toda el alma:
Lilian: Sabes cuándo llegaste a mi vida yo creía que las amistades para siempre no existían, que en algún punto de la vida las personas se separaban y jamás se volvían a encontrar, pero hoy sé que no es así. Sé que tu llegaste para quedarte.
Montse (Monkey): No esperaba que la vida te pusiera frente a mí. Pero sabes desde el primer momento que platicamos, supe que íbamos a ser muy buenas amigas y que todo sucede por un motivo.
- A mis amigas y hermanitas de residencia, Gracias por acompañarme en esta aventura, sin su apoyo esto no hubiera sido posible.
- A mis residentes de mayor jerarquía, que se volvieron mis grandes amigos.
- A mis profesores: A todos los médicos pediatras de los distintos Hospitales de la CDMX, Gracias por darme la oportunidad de crecer profesionalmente, día a día, en especial a todos los pediatras del Hospital Pediátrico Villa,
- **Dr. Luis Alfonso Fonseca, Dr. José Marcos Félix**, A quienes tuve la oportunidad de conocer. Gracias, sin su apoyo y colaboración esto no habría sido posible.
- A mis pequeños pacientes: Mis Guerreros que día a día nos dan la enseñanza más grande de fortaleza y amor.

Con todo mi amor y cariño. Marion

INDICE

RESUMEN.

I. INTRODUCCIÓN	1
1.1 ANTECEDENTES.....	1
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
1.3 JUSTIFICACIÓN.....	20
1.4 OBJETIVOS.....	22
II. MATERIAL Y MÉTODO.....	23
2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	23
2.2 DEFINICION DE LAS VARIABLES.....	24
2.3 DEFINICIÓN DEL UNIVERSO Y DELIMITACIÓN DE LA MUESTRA:	25
2.4 ESTRATEGIAS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	25
2.5 PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	26
2.6 ASPECTOS ETICOS.	27
2.7 ASPECTOS LOGISTICOS.....	27
III. RESULTADOS.....	31
IV DISCUSIÓN.....	40
V CONCLUSIONES	43
VI. RECOMENDACIONES.....	45
VII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46

RESUMEN

ANTECEDENTES: La cardiotoxicidad es un efecto adverso conocido de la terapia oncológica. Este efecto se puede caracterizar por la disminución de la función ventricular izquierda, que puede ser global o más severa hacia el septum. ¹ La cardiotoxicidad se puede presentar de forma temprana o durante el tratamiento hasta 40 años, después de finalizada la terapia. ² Los antraciclicos son agentes citotóxicos con mayor efectividad y más utilizados, tienen propiedades antineoplásicas, son usados para el tratamiento de diversas neoplasias como neuroblastoma, tumor de Wilms, linfomas, leucemias, sarcomas, tumores testiculares, cáncer gástrico, de ovario. ³⁾

OBJETIVO: Conocer la frecuencia de cardiotoxicidad en niños que concluyeron tratamiento con antraciclicos en el Hospital Pediátrico Moctezuma, al realizar valoración cardiológica.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio clínico, observacional, descriptivo, transversal y ambispectivo en el que se incluyen pacientes menores de 18 años, de ambos géneros que recibieron tratamiento con antraciclicos del Hospital Pediátrico Moctezuma y que actualmente se encuentran en vigilancia, para valorar la presencia de cardiotoxicidad.

CONCLUSIONES: La incidencia de Cardiotoxicidad en la población del Hospital Pediátrico de Moctezuma por el uso de estos fármacos se encuentra en un 3.3 %. A pesar de que el estudio está enfocado en la presencia de Cardiotoxicidad, se registró que el 96% de los pacientes presentan un corazón sano.

En relación a los hallazgos asociados a la Cardiotoxicidad, solo se han identificado un 3.33% con presencia de pericarditis.

PALABRAS CLAVE: Quimioterapia, Antraciclicos, Ecocardiograma, Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

I. INTRODUCCIÓN

1.1 ANTECEDENTES.

El cáncer es un problema de salud pública que causa gran impacto a nivel mundial.³

La definición de Cáncer de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS): “Proceso de crecimiento y diseminación incontrolada de células”.¹

Debemos recordar que, a diferencia del adulto, la gran mayoría de los tumores son de rápida progresión: leucemias, linfomas (el linfoma de Burkitt es el tumor de más rápido crecimiento humano), neuroblastoma.¹

A nivel mundial se han reportado que ha disminuido la mortalidad de cáncer en pediatría, además se considera que en países que cuentan con tecnologías terapéuticas más desarrolladas ha disminuido la mortalidad en comparación de países en desarrollo que no muestran disminución en sus tasas de mortalidad.¹

En la actualidad, el cáncer en la población pediátrica representa un problema de salud pública en la República Mexicana. Siendo la segunda causa de muerte en niños entre 5 y 14 años de edad, con más de 5,000 casos nuevos diagnosticados anualmente y una prevalencia de 23,000 casos cobrando más de 2,000 vidas anuales.¹

Desafortunadamente, 75% de los casos de cáncer en menores de 18 años en México se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad.¹

La demora tanto en el diagnóstico como en el inicio del tratamiento podría contribuir a un empeoramiento del pronóstico y, por tanto, a una menor supervivencia a largo plazo.

Entre los que destacan principalmente las leucemias, que representan el 52% del total de los casos; linfomas el 10% y los tumores del sistema nervioso central el 10%. ¹

Es bien conocido que el pronóstico de sobrevida en cáncer está directamente relacionado a la etapa en la que se detecta y atiende la enfermedad la posibilidad de minimizar la mortalidad y efectos secundarios e indeseables del tratamiento, así como la oportunidad de sobrevivir al cáncer es mucho mayor en etapas iniciales del padecimiento. ²

El tratamiento del cáncer infantil combina, según el tipo de neoplasia y los factores de riesgo: cirugía, radioterapia, quimioterapia, trasplante de médula ósea, el tratamiento en sus primeras etapas es muy intenso, ya que se pretende lograr la remisión completa. ²

Cirugía

La cirugía es un tratamiento esencial en muchos tumores sólidos: Wilms, sarcoma de partes blandas, osteosarcoma, retinoblastoma, tumores testiculares, tumor de ovario, tumores cerebrales. ²

Radioterapia.

Proporciona tasas elevadas de control local tumoral de la zona tratada: tumores cerebrales, sarcoma de Hodgkin, retinoblastoma, tumor de Wilms, leucemias y linfomas.

Sin embargo, las secuelas que se producen en los tejidos han obligado a disminuir las dosis o a prescindir de su uso en algunas ocasiones, ²

Quimioterapia.

La quimioterapia fue introducida a finales de la década de los 40 por Goodman y Gilman y es uno de los pilares de tratamiento. ²

Logrando mejorar las posibilidades de curación al ejercer una acción generalizada en todo el organismo, por lo cual resultó eficaz en los cánceres hematológicos y también contribuyó a disminuir las recaídas que se producían por metástasis microscópicas a distancia de los tumores sólidos tratados solo con cirugía. ³

El objetivo de la quimioterapia es la inhibición de la división celular; para lograr esto se debe recurrir a diversos grupos de medicamentos citotóxicos, agentes hormonales, inhibidores de la proteína kinasa y los anticuerpos monoclonales, sin embargo, el efecto no es selectivo y afecta células no cancerígenas y causa toxicidad. ³

Actualmente se tienen que utilizar los agentes quimioterapéuticos en combinación para aprovechar el sinergismo usándolos simultáneamente. Las drogas ejercen su acción de diversa manera y en distintas fases del ciclo celular interfiriendo la estructura y/o la función de los ácidos nucleicos como la vincristina inhiben la fase M (mitosis); otras actúan en la fase S como los llamados antimetabolitos que interfieren la síntesis de los ácidos nucleicos. ⁵

Existen también algunos agentes quimioterapéuticos que son ciclodependientes, pero no específicos como los alquilantes: mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida. También son fase inespecíficos algunos derivados de antibióticos como la Doxorubicina, daunomicina, actinomicina D, bleomicina, mitomicina, cuya toxicidad impide usarlos como antimicrobianos.

Las antraciclinas (doxo y daunorrubicina) cuyo mecanismo de acción es múltiple: formando radicales libres que rompen las hebras de ADN o inhibición de la topoisomerasa II. Los derivados del platino (cisplatino y carboplatino) también interfieren los ácidos nucleicos formando enlaces. ³

Trasplante de médula ósea.

Quimioterapia muy intensa y en muchas ocasiones radioterapia corporal total que producen una ablación de la neoplasia y de la médula ósea, la que es rescatada por el trasplante. Es un procedimiento complejo. ²

Existen varios tipos de trasplante de médula ósea, alogénico relacionado, alogénico de donante no relacionado, autólogo de la propia médula ósea o de células primitivas hematopoyéticas periféricas, de sangre de cordón que es muy rica en células primitivas.

El trasplante de médula ósea ha sido muy útil en lograr la curación de algunos pacientes refractarios a las terapias convencionales está establecido como de rutina en: primera recaída de leucemia mieloide, recaída precoz de leucemia linfoblástica, leucemia mieloide crónica, leucemias de alto riesgo que tengan alteraciones cromosómicas específicas (translocación 9;22 o 4;11), no respondedor a prednisona al 8vo día o que no lleguen a la remisión completa en el día 33, el linfoma no Hodgkin linfoblástica; en los otros tipos de linfoma no Hodgkin. También en unas recaídas de tumores sólidos. ²

Tratamiento de soporte.

Necesita de un tratamiento de soporte muy intenso y complejo: ayuda psicológica, nutricional, transfusiones de hemoderivados, tratamiento de las complicaciones infecciosas o metabólicas, ayuda escolar, manejo del dolor, manejo de los vómitos.

Toda atención de un niño con cáncer debe contemplar un programa de cuidados paliativos y de enfermo terminal ³

La sobrevivencia del niño curado de cáncer ha incrementado, debido a la mejoría de estrategias terapéuticas, por lo que debe procurarse que tengan una vida plena. Por lo que es de suma importancia tener un seguimiento de los pacientes. ³

Lo primero es llevar a cabo un control metabólico de las disfunciones orgánicas resultantes de la toxicidad del tratamiento utilizado. ³

ANTRACICLICOS Y CARDIOTOXICIDAD.

La cardiotoxicidad inducida por quimioterapia se debe a mecanismos multifactoriales entre los que se encuentran: ⁴

- La producción de radicales libres (ROS).
- Los defectos en la estructura y función mitocondrial.
- Los defectos en la homeostasis del calcio y del hierro.
- La alteración en la expresión genética.

Los antraciclicos se incluyen en la lista de medicamentos autorizados por la OMS, que han logrado una supervivencia hasta por 15 años. Fueron descubiertos aproximadamente hace 50 años, al estudiar la Bacteria *Streptomyces*.^(3,5)

Los antraciclicos son los agentes citotóxicos con mayor efectividad, tienen propiedades antineoplásicas, siendo usados para el tratamiento de diversas neoplasias como neuroblastoma, tumor de Wilms, linfomas, leucemias, sarcomas, tumores testiculares, cáncer gástrico, de ovario y pulmón. ^{3,6}

Actualmente la Doxorubicina, epirubicina y la idarrubicina son utilizados para terapias de cáncer hematológico y tumor sólido.

Desafortunadamente el uso de antraciclicos puede causar miocardiopatía dilatada o cualquier dato de falla cardiaca. ⁴

El medicamento es altamente efectivo y su uso ha contribuido significativamente a aumentar la tasa de curación para los niños con cáncer. ⁴

La cardiotoxicidad se puede caracterizar:

La cardiomiopatía se caracteriza por la disminución en la función ventricular izquierda (FEVI) que puede ser global o más severa hacia el septum. ⁷

Se pueden presentar síntomas de falla cardiaca.

- I. La disminución de al menos 5% de la fracción de eyección con valores menores al 55%, con signos y síntomas de falla cardiaca / o disminución del 10% de la fracción de eyección con valores normales del 55% sin presencia de signos o síntomas. ⁸

- II. La cardiotoxicidad se puede presentar de forma temprana o durante el tratamiento hasta 40 años, después de finalizada la terapia: ⁶
 - Aguda o subaguda: Cuando se desarrolla desde el inicio del tratamiento hasta dos semanas después de terminado el tratamiento. Se han descrito los siguientes efectos: ⁶
 - Síndrome de pericarditis-miocarditis, que conlleva una alta mortalidad.
 - Alteraciones en la función ventricular izquierda, que pueden dar lugar a insuficiencia cardiaca.
 - Arritmias, la mayoría de las veces asintomáticas y solo detectables mediante electrocardiograma.

- Crónica: Cuando la toxicidad aparece 1 año posterior de completar la terapia. Están directamente relacionados con el grado de lesión de las células cardíacas y consiste en alteraciones progresivas de la función ventricular que conducen a insuficiencia cardíaca, la cuál suele iniciarse abruptamente. ⁶

Las antraciclina y compuestos relacionados (Doxorrubicina, daunorrubicina, epirubicina) son los agentes más frecuentes implicados, pueden causar una irreversible y a veces cardiomiopatías fatales. ⁴

Los efectos tóxicos de los agentes terapéuticos sobre el sistema cardiovascular, son diversos siendo lo más común la falla cardíaca, con disfunción ventricular, hipertensión arterial, enfermedad trombo embólica, compromiso pericárdico, arritmia e isquemia cardíaca. ⁶

La cardiotoxicidad por quimioterapia se divide en tipo I y II.

- I. La cardiotoxicidad tipo I es causada por la muerte del cardiomiocito, ya sea por necrosis o apoptosis, es irreversible y en su mayoría es provocada por antraciclina. Puede ser aguda (dosis dependiente) o crónica (dosis acumulada) ⁴
- II. El tipo II es provocada por disfunción del cardiomiocito y es reversible. Y permite la recuperación de la funcionalidad. ⁴

El riesgo de falla cardíaca permanece de por vida, en especial en niños que tienen una expectativa de vida larga después de un tratamiento exitoso contra el cáncer. ⁸

El riesgo aumenta cuando se usan conjuntamente con otros agentes cardiotónicos o con radiación y en quienes están bajo trasplante de células hematopoyéticas por tumor recurrente. ⁴

MECANISMOS DE ACCIÓN DE ANTRACICLICOS.

Se puede relacionar por mecanismos multifactoriales:

- Por producción de radicales libres (ROS): libres Por inducción de la peroxidación lipídica y de las especies reactivas de oxígeno, daño irreversible y reemplazamiento de miocitos por tejido fibroso. ⁴
Su mecanismo se relaciona con el daño producido por los radicales libres, disminución del grupo quinona en el anillo B de los antraciclicos que lleva a la formación de un radical de semiquinona el cual se oxida y genera un radical libre, el superóxido, además que la formación del peróxido de hidrogeno, actúa como sustancia pro inflamatoria, predisponiendo al daño por la disminución del glutatión peroxidasa. ⁸
- Por defectos en la estructura y función ventricular. El cardiomiocito es sensible a los efectos de las antraciclinas, más allá de los mecanismos citotóxicos, los cuales sufren de una remodelación con material disperso de la banda Z y mitocondrias anormales. ⁹
- Por alteraciones en la homeostasis de calcio y del hierro: Se forma un complejo de hierro férrico con la Doxorrubicina que cataliza esta reacción, llevando a un aumento de radicales libres y posterior formación de hierro ferroso en férrico, lo que lleva a destrucción de la membrana celular y retículo endoplásmico, produciendo un descenso de calcio intracelular y disminución de la contractilidad. ⁹

- Alteraciones en la expresión genética: La actividad terapéutica de las antraciclinas esta mediada por su inserción dentro de la replicación celular del DNA, la transcripción del ARN e inhibición de la síntesis de proteínas.
- Las topoisomerasas también se han implicado en la toxicidad asociada a las antraciclinas La translocación nuclear de p53 induce la expresión de genes asociados con la lesión celular, la reparación del ADN, y apoptosis.⁸

Características de los cardiomiocitos que favorecen la Cardiotoxicidad.

- Poca capacidad de regeneración celular: Los miocitos comprenden aproximadamente el 80% de la masa cardíaca, pero éstos no aumentan el número celular total después del período postnatal.⁴
- Capacidad limitada para la mitosis: Capacidad limitada para la mitosis sugiere que cualquier pérdida adicional de miocitos se traducirá en una reducción permanente de los mismos.⁴
- Alto consumo de oxígeno: El elevado consumo de oxígeno potencia la presencia de estrés oxidativo y la inevitable apoptosis.⁴
- Baja cantidad de antioxidantes potentes Existe una baja cantidad de antioxidantes potentes en comparación con otros tejidos, con bajos niveles de catalasa (oxidoreductasa) y de superóxido dismutasa.⁴
- Daño celular condicionado por la variabilidad genética que varía el grado de daño celular, así como la presencia de enfermedad cardíaca preexistente y el estado de reserva contráctil en el momento de la administración de la QT.⁴

FACTORES DE RIESGO.

Se han desarrollado un gran número de factores de riesgo para desarrollar cardiotoxicidad. ⁴

- Dosis acumulada: Reportes de Doxorubicina de 400, 550 y 700 mg/m² desarrollaron cardiotoxicidad en un 3, 7 y 18% respectivamente. Para los tratados con epirubicina la dosis total acumulada recomendada fue de 900 mg/m². ⁴
- Edad del paciente Se ha identificado en pacientes menores de 4 años o mayores de 65 años, ⁴
- Género femenino. ⁴
- Radioterapia mediastinal, hipertensión arterial, terapia concomitante con ciclofosfamida, trastuzumab ⁴
- Protocolos de infusión: Una infusión continua con antraciclinas puede disminuir la incidencia de cardiotoxicidad comparado con la terapia en bolos ⁴
- La influencia de varios polimorfismos genéticos conocidos que se producen en ocho genes que codifican proteínas implicadas en el metabolismo o transporte de la Doxorubicina (ABCB1, ABCC1, CBR1, CBR3, NQ01, SLC22A16, SLC28A3 y UGT2BT). ⁹

Los efectos subclínicos tardíos, es decir, la estructura y función anormal del ventrículo izquierdo, pueden afectar a más del 50% de los sobrevivientes de cáncer infantil, mientras que los eventos clínicos pueden ocurrir al 1-10%. ¹⁰

PRINCIPALES ANTRACICLICOS.

- **DOXORRUBICINA:**
Es un agente quimioterapéutico potente, se incluye en una amplia variedad de protocolos de tratamiento del cáncer para niños y adultos,

tiene una ventana terapéutica estrecha y efectos secundarios graves, que incluyen mielosupresión, mucositis y cardiotoxicidad. ⁽¹¹⁾

La cardiotoxicidad de inicio tardío presenta un problema importante ya que podría provocar insuficiencia cardíaca congestiva. Induce el compromiso cardíaco, alteraciones en el ritmo, alteraciones en la presión sanguínea, dilatación cardíaca, los principales daños se producen por alteraciones en el mecanismo de calcio.

Pueden desarrollar cardiotoxicidad con dosis acumuladas de 400 mg. Por lo que principalmente puede causar taquicardia supra ventricular, alteraciones en la eyección atrial y ventricular ^(12,13)

- **EPIRUBICINA:**

Es menos cardiotóxico que la Doxorubicina, ampliamente usado en tumores sólidos, Leucemia Linfoide aguda, con dosis acumulada de 900 mg/m², sin embargo, es menos potente. Produce cardiotoxicidad limitante de la dosis y de forma crónica produce falla cardíaca congestiva que no puede responder al tratamiento convencional. En tratamiento con radioterapia se han reportado arritmias o insuficiencia ventricular izquierda. ^(14,15)

- **DAUNORRUBICINA:**

Ampliamente utilizado en leucemia linfoide aguda y Leucemia mieloide aguda, No debe excederse de una dosis acumulada de 550mg/m²sc. Produce toxicidad cardíaca limitante de la dosis, de forma crónica falla cardíaca congestiva, arritmias y cardiomiopatía. ^(14,15)

▪ **IDARRUBICINA:**

Para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda, Leucemia mieloblástica, Linfoma no Hodgkin. (14,15)

Puede causar toxicidad cardíaca con dosis acumuladas de 150 -290 mg/m², causando de forma aguda arritmias o fibrilación ventricular. De forma crónica insuficiencia cardíaca.

Actualmente, el concepto de cardiotoxicidad está enfocado a las alteraciones del ventrículo izquierdo; sin embargo, existe un creciente interés por detectar las probables alteraciones en el ventrículo derecho (VD)¹⁴⁾

- 1- Evidencia de un marcado remodelado molecular casi exclusivo del Ventrículo izquierdo en los miocitos y la matriz extracelular, entre los que se incluye: cambios en la expresión genética de las proteínas sarcoméricas.
- 2- Marcada asimetría histológica en la cual, existen dos áreas particularmente propensas a la lesión por la Cardiotoxicidad del que son la pared libre del ventrículo izquierdo y el septum interventricular y con menor afectación de la rama interventricular posterior de la arteria coronaria derecha.

SOSPECHA DIAGNOSTICA DE CARDIOTOXICIDAD.

La American Heart Association (Asociación Estadounidense del Corazón) recomienda el monitoreo. ⁴

Desde biomarcadores, ecocardiograma 2D y 3D, ultrasonido doppler Resonancia magnética (que es considerada como el Gold Estándar para evaluar la función sistólica y diastólica) , ¹⁶

El uso de biomarcadores posee información importante:

- La troponina I: Gold estándar en los biomarcadores, es utilizada para detectar los cambios de la función ventricular izquierda temprana: su elevación sugiere la muerte de miocitos. Que se eleva en las primeras 72 hrs posterior al inicio de la quimioterapia. Y suele ser un biomarcador de monitorización de daños cardiacos a futuro, ¹⁶

- El péptido natriurético cerebral (BNP) y el péptido natriurético atrial (ANP), son los más sensibles para detectar cardiotoxicidad aguda, y como diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva Y se relaciona con la dosis acumulada >220 mg/m² ¹⁶

- Otros biomarcadores como la mieloperoxidasa que es una enzima relacionada con el estrés oxidativo ⁷

- En el electrocardiograma se puede visualizar arritmias transitorias como taquicardia supraventricular, cambios del segmento ST, alteraciones en voltajes del QRS .

- La ecografía ha sido validada como el método diagnóstico que proporciona mayor precisión en el cálculo de la fracción de eyección, siendo el método de elección para la evaluación inicial y el seguimiento de los pacientes tratados oncológicamente. Es un método no invasivo, aporta información de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, de la morfología cardiaca, el tamaño de las cámaras y la función valvular. ⁽¹⁷⁾

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo es un potente factor predictivo de la evolución clínica, además de la variable más utilizada para evaluar la función sistólica basal y durante la quimioterapia ⁽¹⁷⁾

- La evaluación de la función diastólica (FD) pretende clasificar el grado de disfunción y estimar la presión de llenado ventricular, mediante el uso de la relación E/e' ; sin embargo, sigue causando controversia secundaria a que presentan fluctuación en las velocidades de las ondas como consecuencia de los cambios en las condiciones de carga debido a los efectos secundarios asociados a la QT (náuseas, vómitos y diarrea), ajenos a un cambio real en el rendimiento diastólico del VI. ^(8,17)

ALTERACIONES EN LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO.

Se define como una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $>5\%$ de una FEVI basal $<55\%$ con síntomas de falla cardiaca, o una reducción asintomática de la FEVI $>10\%$ de una FEVI basal $<55\%$. ⁶

Existen algunas recomendaciones con la FEVI

Recomendaciones con FEVI $> 50\%$ de la basal:

- Medirla a los 250 a 300 mg/m^2 de dosis acumulada. □
- Medirla a los 450 mg/m^2 de dosis acumulada. □
- Medirla antes de cada dosis después de los 450 mg/m^2 □ de dosis acumulada.
- Descontinuar terapia si se presenta una caída del 10% □ de la FEVI basal y la FEVI es $<$ del 50%.

Recomendaciones con FEVI $<50\%$ de la basal: ⁶

- No dar tratamiento si la FEVI es $<30\%$
- Hacer medicación seriada después de cada dosis
- Descontinuar la terapia si la FEVI cae más del 10% de la basal o si la FEVI es $< 30\%$

Algunas técnicas de imagen adicional son: ⁶

- Resonancia magnética: que es el método de elección para evaluar la musculatura cardíaca, volumen y la fracción de eyección, las imágenes ecocardiografías.

PREVENCIÓN PRIMARIA.

La mortalidad por cáncer ha disminuido enormemente en las últimas décadas, a través de diagnósticos tempranos y tratamientos novedosos, por lo que es importante un seguimiento entre oncología y cardiología para poder ayudar a minimizar efectos perjudiciales. ¹⁸

En cuanto a las intervenciones preventivas de la cardiotoxicidad se encuentra la prescripción de formas pegiladas liposomales, que disminuyen las concentraciones circulantes de Doxorubicina libre. La forma de administración debe de ser en infusiones y no en bolos. ⁷

Algunos medicamentos con efectos cardioprotectores, se utilizan para la prevención de cardiotoxicidad, entre ellos lo beta Bloqueadores, ARA, IECA, diuréticos, ¹⁶

- El uso de antioxidante probucol también se ha prescrito para prevenir la disminución de la función del ventrículo izquierdo. Cada vez se tiene una mayor evidencia en el uso de B-Bloqueadores utilizados durante el tratamiento de inducción con antraciclinas, el medicamento utilizado es el Carvedilol ²⁰
- El carecillo, un beta-bloqueador adrenérgico, se prescribe como cardioprotector debido a sus propiedades antioxidantes, mediante el aumento de la expresión del GATA4. Se ha utilizado en tratamientos con leucemia linfocítica aguda, observando grandes efectos benéficos. El

uso de estos medicamentos durante el uso con antraciclinas se asociaron con mejoría en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, en un período de 5 años ²⁰

- Inhibidores del Sistema renina Angiotensina Aldosterona: El uso de Enalapril 1 semana antes del inicio de antraciclinas, regula la generación de radicales libres,
- El Telmisartan, cuando se administra previamente a la administración de epirubicina, puede reducir la formación de especies reactivas de oxígeno y atenuar el desarrollo de disfunción cardíaca en pacientes que reciben dosis altas de epirubicina. ¹⁹
- Combinaciones de IECA y Carvedilol. Se demostró una mejoría de la FEVI, siendo el efecto más pronunciado en los pacientes con leucemia aguda, con dosis repetidas de antraciclinas ²⁰
- El dexrazoxane previene la formación de radicales hidroxilo y es un quelante de hierro, ha disminuido la incidencia de insuficiencia cardíaca y previene la disminución de la función ventricular izquierda. Su mecanismo de acción es ligarse al hierro libre y remover el hierro del complejo Doxorubicina-hierro. La FDA han recomendado su uso en pacientes que recibieron una dosis acumulada de Doxorubicina >300mg/m². ^(19,20)
- Es uno de los agentes que más se asocia a la reducción significativa de cardiotoxicidad tanto clínica²⁰

- Estatinas: Los inhibidores de la 3- Hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A reductasa. Se ha encontrado una menor caída de la FEVI y una menor incidencia de Insuficiencia Cardíaca. ²⁰

Los estudios sugieren el beneficio de las estatinas en reducción de la muerte por cardiomiocitos mediada por antraciclinas ²⁰

Se recomienda suspender los Antraciclicos en pacientes que desarrollan insuficiencia cardiaca. ²⁰

PREVENCIÓN SECUNDARIA.

El criterio de interrupción del tratamiento con antraciclinas se establece cuando disminuye más de 5% la fracción de eyección, hasta llegar a un valor inferior de 50 a 55% o reducción asintomática de más de 10% de su fracción de eyección inicial. ²⁰

No existen tratamientos para la insuficiencia cardiaca inducida por las antraciclinas

El tratamiento convenció al con B-Bloqueadores e IECA administrados después del tratamiento con antraciclinas condujeron a una recuperación del FEVI, en la mayoría de los casos. ²⁰

Las estrategias de vigilancia se basan en: poder detener los factores de riesgo cardiacos y oncológicos se deben realizar ecocardiogramas de rutina.

Se recomienda suspender el Trastuzuman durante al menos 4 semanas si durante la vigilancia la FAVI cae >16% de los valores previos. ²¹

Es importante destacar que los pacientes con miocardiopatía relacionada con quimioterapia tienen tasas más altas de disfunción del ventrículo derecho y, por lo tanto, es probable que necesiten un soporte mecánico ventricular.²¹

Según las guías europeas de cardiología recomiendan una evaluación del FEVI, antes y después del tratamiento con quimioterapia, con una evaluación cada 3 meses en pacientes que presentan factores de riesgo.²¹

Una vez que se desarrolla la cardiotoxicidad y la seguridad de volver a someterse a la terapia contra cáncer, siguen siendo temas críticos sin abordar.
21

Se debe recordar que todos los pacientes que reciben antraciclinas tienen algún grado de toxicidad cardíaca. Las células progenitoras cardíacas pueden desempeñar un papel en el tratamiento y la prevención de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas y pueden considerarse como una terapia potente a futuro, lo que ayuda a promover la reparación cardíaca.²¹

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El cáncer en México se encuentra reportado ente las principales causas de mortalidad para los grupos de 1-4 años y de 5-14 años de edad. Las antraciclinas son los fármacos antineoplásicos más utilizados (Doxorrubicina, daunorrubicina, epirubicina) que pueden causar una irreversible y a veces cardiomiopatía fatal.

La American Heart Association recomienda el monitoreo continuo a niños antes y posterior a concluir tratamiento con Antracíclicos, desde biomarcadores, ecocardiograma o ultrasonido doppler.

Por eso se considera que es importante conocer la frecuencia de toxicidad cardiaca en los niños que recibieron tratamiento con antracíclicos postquimioterapia del Hospital Pediátrico Moctezuma; además es necesario llevar un seguimiento cardiológico en estos pacientes. Es por ello que surge la inquietud de realizar Electrocardiogramas y Ecocardiograma, en niños que concluyeron tratamiento de quimioterapia con dichos fármacos.

En base a lo anterior se plantea la interrogante:

¿Cuál es la condición cardiaca en pacientes que concluyeron quimioterapia con antracíclicos en Hospital Pediátrico Moctezuma?

1.3 JUSTIFICACIÓN

La sobrevida en cáncer está directamente relacionado a la etapa en la que se detecta y atiende la enfermedad, por lo que es importante detectarlo en etapas iniciales del padecimiento, por lo que la posibilidad de sobrevivir al cáncer en estadios iniciales sobrepasa el 80%, sin embargo, debemos tener en cuenta que en pediatría la mayoría de los tumores son de rápida progresión. Los antraciclicos son los agentes citotóxicos con mayor efectividad y más utilizados, tienen propiedades antineoplásicas, siendo usados para el tratamiento de diversos tipos de cáncer.

Sin embargo, estos antineoplásicos tienen efectos adversos a nivel cardiaco, causando disminución en la función ventricular izquierda que puede ser global o más severa hacia el septum

La cardiotoxicidad se puede presentar de forma aguda o crónica. Por lo que la morbimortalidad permanece de por vida, sin embargo, también se puede relacionar con diversos factores de riesgo como la dosis acumulada de Doxorubicina de 400, 550 y 700 mg/m² desarrollaron cardiotoxicidad en un 3, 7 y 18% respectivamente, de predominio en el género femenino.

Por lo que pacientes sometidos a tratamientos con antraciclicos se han sometido a tratamientos y seguimiento para reducir los factores de riesgo como el uso de agentes cardioprotectores y seguimiento ecocardiográfico con la finalidad de detectar las probables alteraciones en el ventrículo derecho (VD) de forma temprana y así evitar complicaciones fatales.

Sin embargo, en el Hospital Pediátrico Moctezuma, se ve un gran número de población con patología oncológica, y tratamientos cardiotóxicos, sin embargo, no se lleva un seguimiento cardiaco durante o al final del tratamiento.

Por lo tanto, es importante realizar una investigación para determinar la toxicidad cardiaca, secundaria al uso de algunos antraciclicos con la finalidad de optimizar y mejorar la atención, de estos niños, lo que podrá mejorar el pronóstico y calidad de vida posterior a concluir tratamiento con quimioterapia

1.4 OBJETIVOS

GENERAL.

- Conocer la frecuencia de cardiotoxicidad en niños que concluyeron tratamiento con antracíclicos en el Hospital Pediátrico Moctezuma, al realizar valoración cardiológica.

ESPECÍFICOS:

- Identificar que edad presenta mayor susceptibilidad a cardiotoxicidad posterior al tratamiento con quimioterapia en el Hospital Pediátrico Moctezuma
- Identificar que sexo presenta mayor susceptibilidad a cardiotoxicidad posterior al tratamiento con quimioterapia en el Hospital Pediátrico Moctezuma
- Analizar la condición cardíaca a través de la Fracción de eyección de Ventrículo izquierdo (FEVI) y electrocardiograma.
- Analizar los resultados de los Ecocardiogramas de niños que concluyeron tratamiento con antracíclicos.

II. MATERIAL Y MÉTODO.

2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se realizó un estudio clínico, observacional, descriptivo, transversal y ambispectivo en el que se incluyen pacientes menores de 18 años de ambos géneros que recibieron tratamiento con antraciclicos del Hospital Pediátrico Moctezuma y que actualmente se encuentran en vigilancia. Se revisaron los expedientes clínicos, determinando tratamiento antraciclico y dosis utilizada.

Se enviaron a estudio de ecocardiograma al Hospital Pediátrico Azcapotzalco de Marzo-Mayo del 2018, en donde se midió la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes que Terminaron tratamiento con quimioterapia con antraciclicos en el Hospital Pediátrico Moctezuma.
- Pacientes con edades entre 1-17 años.
- Pacientes con estudio electrocardiográfico
- Pacientes con estudio ecocardiográfico

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Expedientes incompletos.
- Pacientes que no cuenten con alguno de los estudios solicitados para el estudio.

2.2 DEFINICION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADORES
Sexo	De control	Conjunto de características diferencias que cada sociedad asigna a hombres y mujeres	Cualitativa nominal Dicotómica	Masculino/Femenino
Edad	De control	Está referida al tiempo de existencia de alguna persona, o cualquier otro ser animado o inanimado, desde su creación o nacimiento, hasta la actualidad	Cuantitativa discreta	1 año- 17 años
Tipo de Tumor	Dependiente	Crecimiento tisular producido por la proliferación continua de las células anormales con capacidad de invasión y destrucción a otros tejidos	Cualitativa dicotómica	Cáncer Hematológico y Tumor sólido
Fracción de eyección Ventricular (FEVI)	Independiente	Se realiza a través de un ecocardiógrafo. Es una prueba diagnóstica fundamental porque ofrece una imagen en movimiento del corazón. Además a través del ecocardiograma se pueden observar si hay anomalías cardíacas asociadas.	Cuantitativa discreta	Porcentaje 10-90%
Antraciclicos	Independiente	Medicamento que se utiliza para tratar muchos tipos de cáncer. Las antraciclinas dañan el ADN de las células malignas.	Cuantitativa continua	Doxorrubicina Epirubicina Daunorrubicina Idarrubicina
Dosis Acumulada	Independiente	La cantidad total de un medicamento o radiación que se administra a un paciente en un tiempo determinado	Cuantitativa continua	Dosis acumulada mg M 2SC
Electrocardiograma	Independiente	Gráfico en el que se registran los movimientos del corazón y es obtenido por un electrocardiógrafo.	Cualitativa nominal	Rítmico Arrítmico Otro Hallazgos

2.3 DEFINICIÓN DEL UNIVERSO Y DELIMITACIÓN DE LA MUESTRA:

UNIVERSO

Pacientes que recibieron tratamiento de quimioterapia con antraciclicos, menores de 18 años y que actualmente se encuentran en vigilancia oncológica en el Hospital Pediátrico Moctezuma: los cuales se programaron para valoración cardiológica en el Hospital Pediátrico Azcapotzalco, durante los meses de Febrero- Mayo del 2018.

Los datos recolectados de cada paciente incluyen: edad, sexo, tipo de tumor, antraciclico utilizado, dosis empleada, hallazgos, porcentaje de FEVI y resultados de electrocardiograma.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyen todos los pacientes que cumplen con los criterios de selección, en el periodo determinado de Febrero 2018 a Mayo 2018. Censo

2.4 ESTRATEGIAS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

La información se obtendrá a partir de la revisión de expedientes de los pacientes atendidos en el Hospital Pediátrico Moctezuma; que tuvieron tratamiento con Antraciclicos y que se encuentran en vigilancia. A los cuales se les enviará al Hospital Pediátrico Azcapotzalco para valoración cardiológica

La información generada fue a través de la revisión de expedientes clínicos y los resultados del estudio de ecocardiograma.

Procedimiento del estudio:

1. Se identificaron a los pacientes que se encontraban en vigilancia oncológica en el Hospital Pediátrico Moctezuma.
2. Se recolectaron datos de las variables a desarrollar a partir de la revisión del expediente clínico y archivos administrativos entre Febrero y Abril del 2018.
3. Parte de los datos obtenidos se organizaron en la hoja de recolección de datos para su análisis y posterior los datos se recopilaron en un programa de manejo de datos de Excel.
4. Los pacientes que cumplían con criterios de inclusión se agendaron para cita de valoración cardiológica en el Hospital Pediátrico Azcapotzalco.
5. Se les programo para valoración cardiaca y firma de consentimiento informado.
6. La valoración cardiaca consiste en el interrogatorio, exploración física, posterior se realiza electrocardiograma de 12 derivaciones con equipo BLY-08LT, se tomó radiografía de tórax postero-anterior, por último se realizar electrocardiograma transtorácico con equipo Aloka CV-I en modo bidimensional modo M, Doppler pulsado, continuo y codificado en color.
7. Con los resultados obtenidos, se realizó análisis estadístico y se analizaron los resultados
8. Se realizaron las discusiones y conclusiones pertinentes

2.5 PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos se recolectaron y organizaron en una tabla de Excel, para posteriormente ser trabajadas en el paquete estadístico Epi Info 7, que es un Software de uso libre, creado por CDC.

Las variables incluidas fueron edad, sexo, tipo de tumor, tipo de antracíclico, dosis de antracíclico utilizada, hallazgos encontrados.

Se realizó análisis descriptivo con medidas de resumen (frecuencias y porcentajes), de tendencia central (media, mediana y moda) y de dispersión (desviación estándar)

2.6 ASPECTOS ETICOS.

Se considera un estudio de investigación con riesgo mínimo, por que se realizó valoración cardiológica con radiografía con electrocardiograma y ecocardiograma por lo que se le anexa hoja de consentimiento informado.

La investigación se manejará con confidencialidad y profesionalismo propio de la investigación médica con fines científicos, el análisis será dado a conocer una vez que se apruebe el reporte final.

2.7 ASPECTOS LOGISTICOS

Cronograma de actividades.

ACTIVIDAD	TIEMPO				
	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Investigación Bibliográfica	X	x			
Diseño del Protocolo	X	x			
Autorización del protocolo		x			
Realización del proyecto		x	x	x	
Análisis de resultados				x	x
Redacción del trabajo				x	x

Recursos Humanos.

Médico residente del curso de Pediatría

Médico asesor de tesis del Hospital Pediátrico Moctezuma

Médico asesor de tesis del Hospital Pediátrico Azcapotzalco.

Recursos materiales.

Expedientes clínicos

Ecocardiógrafo Aloka CV-I

Electrocardiógrafo BLT-08LT

Hojas Blancas

Computadora

Plumas

Recursos físicos.

Hospital Pediátrico Moctezuma: ubicado en Calle Oriente 158 No 189, Colonia Moctezuma 2da Sección , Del. Venustiano Carranza, C.P. 15500.

Hospital Pediátrico Azcapotzalco, ubicado en Avenida Azcapotzalco No. 731, Colonia Azcapotzalco Centro, Del. Azcapotzalco. C.P. 00200.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

“TAMIZAJE DE SALUD CARDIACA EN PACIENTES SOMETIDOS A QUIMIOTERAPIA EN EL HOSPITAL PEDIATRICO MOCTEZUMA”

Nombre:

Edad:

Fecha de Nacimiento:

Género.

Peso:

Exp

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

Diagnóstico Oncológico

Inicio de tratamiento

Antraciclico Utilizado

Dosis Utilizada

Finaliza tratamiento

ECOCARDIOGRAMA

Resultados

ELECTROCARDIOGRAMA

Resultados

HALLAZGOS DE TOXICIDAD

Si

No

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México D. F., a

Día	Mes	Año

A quien corresponda.

Yo _____ declaro libre y voluntariamente que acepto que mi hijo _____ participe en el estudio: "Tamizaje de Salud Cardíaca en Pacientes sometidos a Quimioterapia en el Hospital Pediátrico Moctezuma" que se realiza en el Hospital Pediátrico Azcapotzalco y cuyo objetivo general consiste en: lograr identificar presencia de cardiotoxicidad por antraciclicos .

Estoy consciente de que los procedimientos, pruebas y tratamientos para lograr el objetivo mencionado consiste en realizar un ecocardiograma y un electrocardiograma, posterior a su tratamiento con quimioterapia y que no existe algún riesgo derivado del estudio

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio.

Así mismo, cualquier trastorno identificado durante esta investigación podrá consultarlo con el Jefe de Enseñanza e Investigación de la unidad de atención; < Dra. Martha Leticia Mendoza López del Hospital Pediátrico Moctezuma > y con el investigador responsable < Dra. Marion Moreno López > tel. 5513612410

>> El Jefe de Enseñanza e Investigación comunicará el evento a la Dirección de Educación e Investigación de la SSCDMX, en donde se decidirá la necesidad de convocar al investigador principal y al Cuerpo Colegiado competente, para su resolución

En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Nombre.	Firma.
(En caso necesario, datos del padre, tutor o representante legal)	
Domicilio.	Teléfono

Nombre y firma del testigo.	Firma.
-----------------------------	--------

Domicilio

Nombre y firma del testigo.	Firma.
-----------------------------	--------

Domicilio

Nombre y firma del testigo.	Firma.
-----------------------------	--------

Domicilio c. p. Paciente o familiar c. c. p. Investigador (conservar en el expediente de la investigación)

III. RESULTADOS

Se realizó un proyecto de investigación en el Hospital Pediátrico de Moctezuma, la finalidad del estudio fue conocer la incidencia de la Cardiotoxicidad en niños que concluyeron tratamiento con Antraciclicos en dicho Hospital; posterior al análisis estadístico, se han obtenido los siguientes resultados.

Un total de 30 pacientes fueron integrados al proyecto de investigación, en donde la edad media de los pacientes se situó en 10,8 años de edad, con un mínimo de 3 años y un máximo de 17 años (tabla I).

TABLA I.

Distribución de la Edad							
Edad	Obs	Media	Des Est	Min	Mediana	Max	Moda
Años	30	10,83	3,8064	3	12	17	8

Fuente: Departamento de Pediatría del Hospital Pediátrico de Moctezuma.

Relacionado con la distribución por sexo, se ha determinado que el 43,33% corresponde al sexo femenino, mientras que el 56,67% corresponde al sexo masculino (Tabla II) (Figura 1).

TABLA II.

Distribución por Sexo		
Sexo	Frecuencia	Porcentaje
F	13	43,33%
M	17	56,67%
Total	30	100,00%

Fuente: Departamento de Pediatría del Hospital Pediátrico de Moctezuma.

Figura 1.



Fuente: Departamento de Pediatría del Hospital Pediátrico de Moctezuma.

A los pacientes se les dio un seguimiento, durante el cual recibieron el tratamiento con Antraciclicos, en donde la media del seguimiento fue de 3 años, con un mínimo de 1 mes, y un máximo de 7 años (Tabla III).

TABLA III.

Distribución de los Años de Vigilancia							
Vigilancia	Obs	Media	Des Est	Min	Mediana	Max	Moda
Años	30	3,01	2,0863	0,1	3	7	2

Fuente: Departamento de Pediatría del Hospital Pediátrico de Moctezuma

Una de las variables de interés fue determinar el tipo de tumor que padecían los pacientes, en donde se observó aquel que presenta una mayor distribución, correspondiente a la Leucemia Linfoblástica Aguda con un 53,33% de los casos, en segundo lugar, se identificó al Linfoma no Hodgking con un 16,67%, y

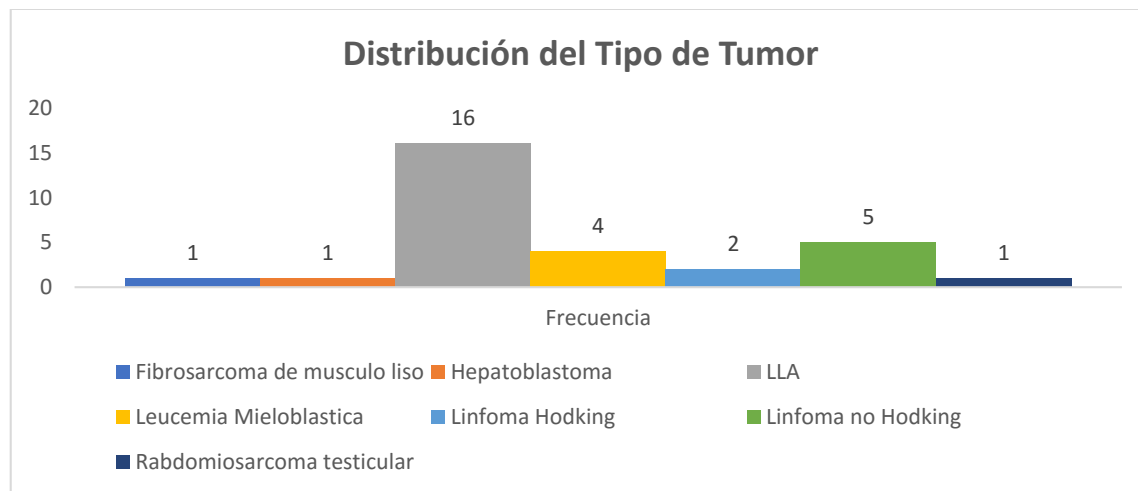
en tercer lugar se encuentra la Leucemia Mieloblastica con un 13,33% (Tabla IV) (Figura 2)

TABLA IV.

<i>Distribución del Tipo de Tumor</i>		
<i>Tipo de Tumor</i>	Frecuencia	Porcentaje
<i>Fibrosarcoma de musculo liso</i>	1	3,33%
<i>Hepatoblastoma</i>	1	3,33%
<i>Leucemia linfoblastica aguda</i>	16	53,33%
<i>Leucemia Mieloblastica</i>	4	13,33%
<i>Linfoma Hodgking</i>	2	6,67%
<i>Linfoma no Hodgking</i>	5	16,67%
<i>Rabdomiosarcoma testicular</i>	1	3,33%
Total	30	100,00%

Fuente: Departamento de Pediatría del Hospital Pediátrico de Moctezuma.

Figura 2



Fuente: Departamento de Pediatría del Hospital Pediátrico de Moctezuma.

Los fármacos Antraciclicos usados tienen una distribución de la siguiente forma: un 76% de los pacientes recibieron Doxorubicina, otro 20% de los pacientes fueron tratados con Daunorrubicina, y, por último, se registró un 3,33% de los pacientes con Idarrubicina (Tabla V) (Figura 3).

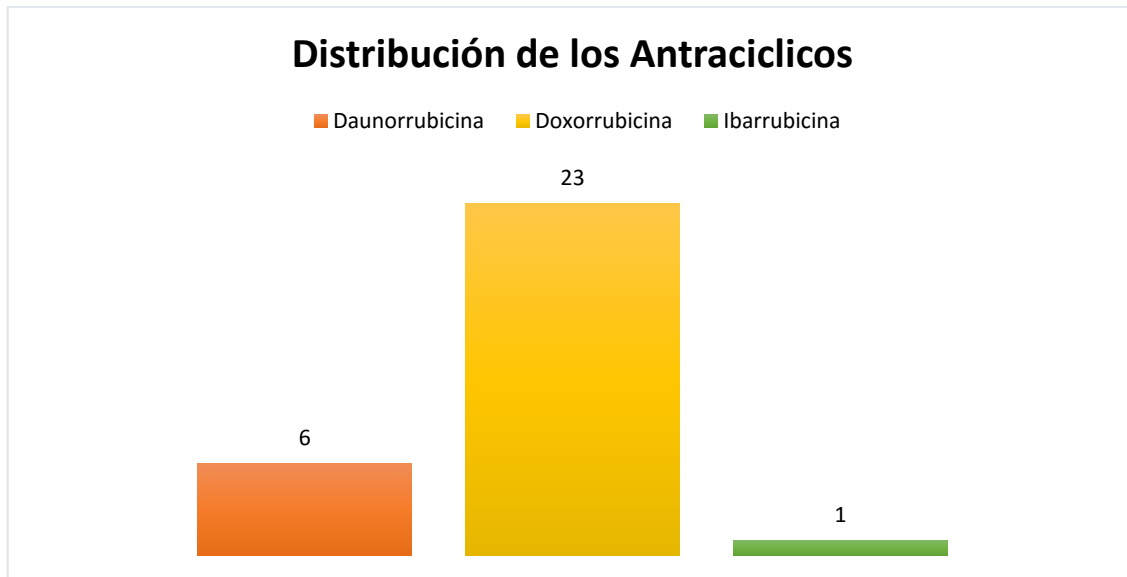
TABLA V.

Distribución de los Antraciclicos

Antraciclicos	Frecuencia	Porcentaje
Daunorrubicina	6	20,00%
Doxorrubicina	23	76,67%
Idarrubicina	1	3,33%
Total	30	100,00%

Fuente: Departamento de Pediatría del Hospital Pediátrico de Moctezuma.

Figura 3.



Fuente: Departamento de Pediatría del Hospital Pediátrico de Moctezuma.

Al mismo tiempo se registró la dosis total acumulada de los fármacos, en donde se observó una media de 175mg, con un mínimo de 20mg y un máximo de 320mg (Tabla VI).

Tabla VI

Distribución de la Dosis Total Acumulada del Fármaco						
Dosis	Media	Desviación estándar	Mínimo	Mediana	Max	Moda
Mg	175,4333	66,7164	20	172,5	320	140

Fuente: Departamento de Pediatría del Hospital Pediátrico de Moctezuma

Estos pacientes que se encontraban en vigilancia oncológica, se les realizó valoración cardiológica en donde algunas variables como la Fracción de eyección del Ventrículo izquierdo (FEVI) fueron integradas al proyecto.

En este caso, se integró la media de la FEVI y se registró un 77%, con un mínimo de 68% y un máximo de 86% (Tabla VII).

TABLA VII

<i>Distribución de la FEVI</i>							
FEVI	Obs	Media	Des Est	Min	Mediana	Max	Moda
%	30	77	0,0435	68	77	86	75

Fuente: Departamento de Pediatría del Hospital Pediátrico de Azcapotzalco.

De los 30 pacientes incluidos en el estudio se encontraron algunos hallazgos que fueron asociados a toxicidad.

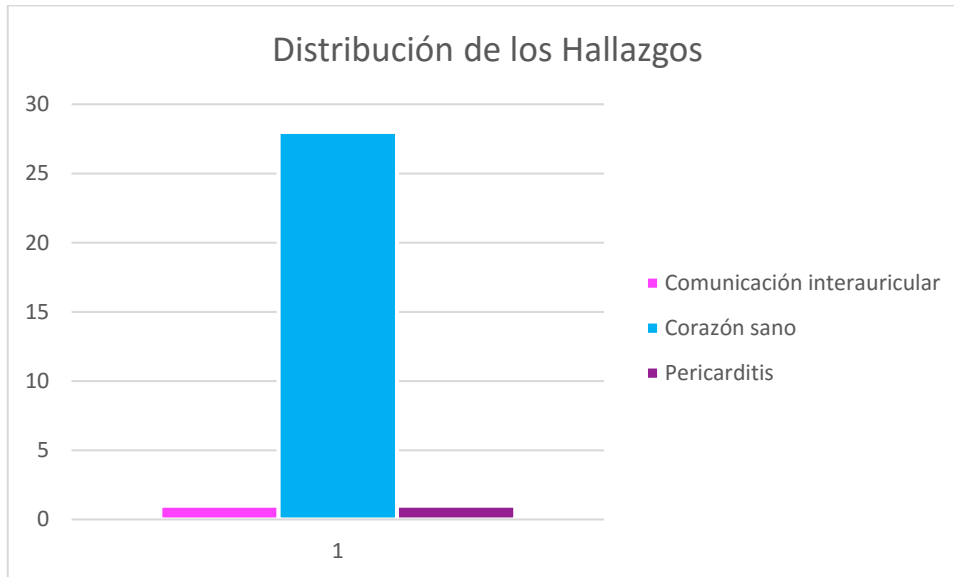
La pericarditis, que, aunque puede ser multifactorial, en este estudio se considera como dato de cardiotoxicidad, debido a que tiene ausencia de otros datos clínicos y como caso aislados se encontró una comunicación interauricular, que, aunque no es considerada como cardiotoxicidad es importante mencionar. (Tabla VIII). (Figura 4)

TABLA VIII

Distribución de los Hallazgos		
Hallazgos	Frecuencia	Porcentaje
Comunicación interauricular	1	3.335%
Corazón sano	28	93.33%
Pericarditis	1	3.335%
Total	30	100,00%

Fuente: Departamento de Pediatría del Hospital Pediátrico de Azcapotzalco

Figura 4



Fuente: Departamento de Pediatría del Hospital Pediátrico de Azcapotzalco

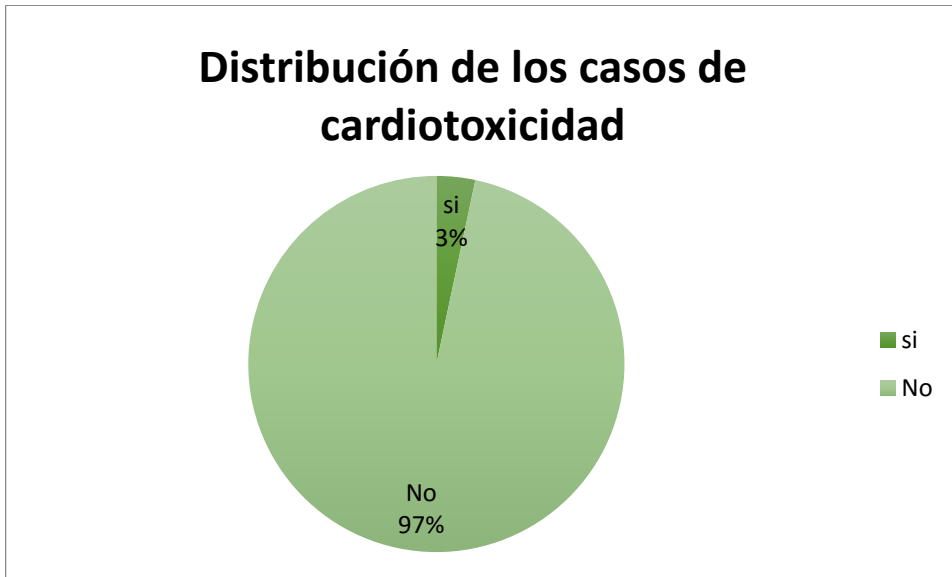
Por lo que se asoció que la incidencia de aquellos pacientes con presencia de Cardiotoxicidad corresponde al 3,33% del total de la población, al parecer el 96,67% de los pacientes no presentaron esta situación (Tabla IX) (Figura 5).

TABLA IX

Distribución de los Casos de Cardiotoxicidad		
Cardiotoxicidad	Frecuencia	Porcentaje
No	29	96,67%
Si	1	3,33%
Total	30	100,00%

Fuente: Departamento de Pediatría del Hospital Pediátrico de Azcapotzalco.

Figura 5.



Fuente: Departamento de Pediatría del Hospital Pediátrico de Azcapotzalco.

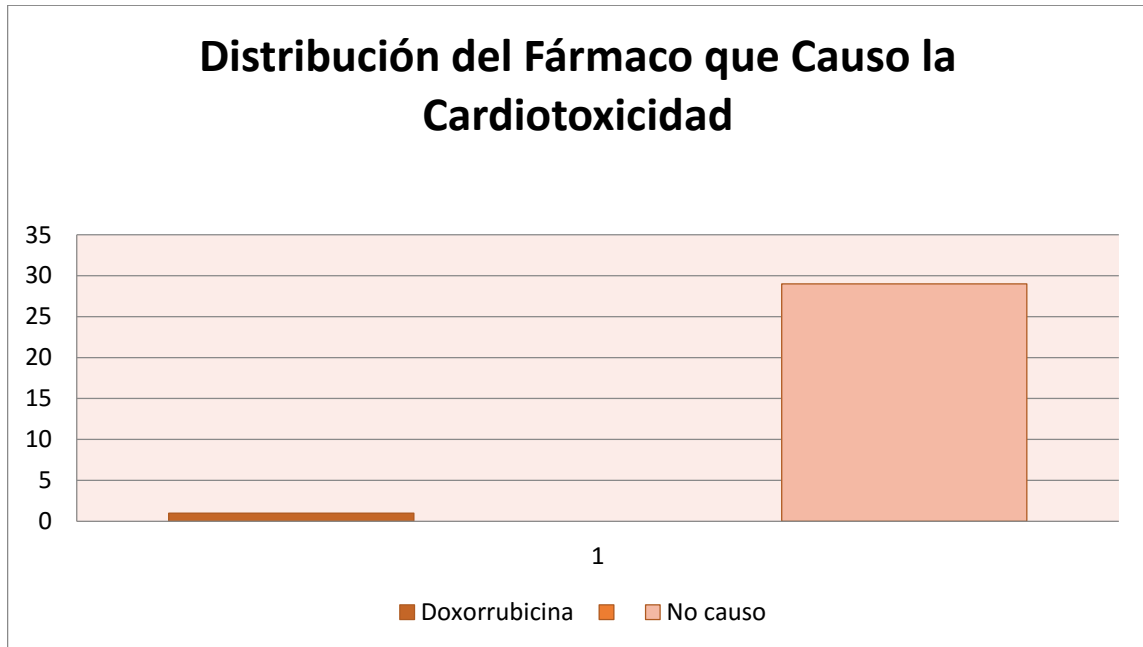
También ha sido identificado que tipo de fármaco fue que provocó la Cardiotoxicidad; en donde se identificó que fue la Doxorubicina en un 3.33% (Tabla X) (Figura 6).

TABLA X.

Distribución del Fármaco que Causo la Cardiotoxicidad		
Fármaco	Frecuencia	Porcentaje
Doxorubicina	1	3,33%
No caso	29	96,66%
Total	30	100,00%

Fuente: Departamento de Pediatría del Hospital Pediátrico de Azcapotzalco

Figura 6.



Fuente: Departamento de Pediatría del Hospital Pediátrico de Azcapotzalco.

La valoración del sexo de los pacientes se correlaciono con la presencia de Cardiotoxicidad, en un 8% del género femenino y género masculino no se reportaron casos de toxicidad. (Tabla XI)

Distribución de los Casos de Cardiotoxicidad vs Sexo					
Sexo	Total	Cardiotoxicidad		Porcentaje sin afección	Porcentaje afectado
		Si	No		
Femenino	13	1	12	92%	8%
Masculino	17	0	17	100%	0%

Fuente: Departamento de Pediatría del Hospital Pediátrico de Azcapotzalco

IV DISCUSIÓN.

El cáncer infantil en México tiene una alta incidencia, llegando incluso a ser un problema de salud pública , en donde se presentan hasta 5000 nuevos casos por año. El tipo de Cáncer que más destaca a nivel mundial es la Leucemia con un 52% del total de casos. ⁽¹⁾.

La incidencia del tipo de cáncer más común en el Hospital Pediátrico Moctezuma es similar a la incidencia a nivel nacional, porque, en la presente investigación se encontró como tipo más frecuente de cáncer a la Leucemia Linfoblástica Aguda, correspondiendo al 53.33% de la población estudiada, seguido por los Linfomas, con un 16,67%, lo que coincide con los estudios publicados en revistas del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en donde refieren que el orden de frecuencia a nivel latinoamericana es Leucemias, Linfomas y tumores del SNC.

Uno de los principales tratamientos para el Cáncer, son el uso de Antraciclicos; estos fármacos, cuyo mecanismo de acción es múltiple: formando radicales libres que rompen las hebras de ADN o inhibición de la topoisomerasa II.

Recordando que los antraciclicos son utilizados en la mayoría de los esquemas terapéuticos como protocolo de Total XVI; Berlin-Franklin-Munster (BFM)

Total XVI, es el protocolo empleado en el Hospital Pediatrico Moctezuma y consta de tres fases: inducción consolidación y mantenimiento, en donde se emplean antraciclicos a 25mg/m²/dosis

Desafortunadamente uno de los efectos adversos de estos fármacos, es la presencia de Cardiotoxicidad; este efecto puede ser caracterizado por la disminución de la FEVI.

Este fue uno de los principales motivos por los cuales la FEVI fue integrada en el análisis estadístico, la media general obtenida de fue FEVI 77%, la paciente con Cardiotoxicidad tuvo una fracción de eyección de 73%, mientras los que no la presentaron una media de 77%. La escasa presencia de cardiotoxicidad en los pacientes estudiados podría explicarse por un lado a la cardioprotección utilizada en todos los pacientes con tratamiento con antraciclicos, situación que pudo haber beneficiado a los pacientes. O por otro lado el hecho de solamente considerar a pacientes que se encuentran en fase de vigilancia puede ocasionar un sesgo de selección, probablemente pacientes con recaídas frecuentes o quimioterapias agresivas podrían presentar cardiotoxicidad con mayor frecuencia.

A pesar que en el presente estudio no se modifico la Fracción de eyección del ventriculo izquierdo, todos los niños y niñas que se encuentran en vigilancia oncologica, necesitaran un seguimiento integral. Actualmente no se realiza estudios cardiológico antes ni después del tratamiento con antraciclicos.

El Dr. Vicente-Hernández en su artículo ha descrito diferentes tipos de efectos de Cardiotoxicidad por Antraciclicos, entre ellos se encuentra, el síndrome pericarditis-miocarditis, alteraciones de la función ventricular y las arritmias.

Lo interesante de este analisis fue que a pesar de que todos los niños enviados se encontraban asintomaticos se logro identificar la presencia de pericarditis en una paciente (3.3 % .)

Por lo tanto si un 3.3% (1 de 30) tiene una alteración, se podria esperar que en el universo completo de pacientes atendidos en el Hospital Pediátrico Moctezuma, se podrian encontrar mas niños afectados, por lo que se vuelve doblemente necesario el seguimiento cardiologico secundario a la toxicidad a

antracíclicos u otros tratamientos incluyendo cirugías, procedimientos invasivos, radioterapia o condiciones inherentes de cada paciente.

Por otro lado, también se tienen documentado que el sexo femenino como un factor de riesgo con propensión a desarrollar Cardiotoxicidad por el uso de Antracíclicos; pudiendo corroborar en este trabajo de investigación que el sexo femenino fue el que presentó criterios de cardiotoxicidad. Aunque no es estadísticamente significativo por el número de pacientes y el tiempo de seguimiento

Esto se hace más evidente comparado con las estadísticas internacionales que han detectado hasta en un 16% como se cita en el artículo del Dr. Vargas-Neri por lo que, de nuestros 30 niños, aun pudiéramos considerar la posibilidad de que 5 niños y niñas que se encuentran en vigilancia pudieran desarrollar cardiopatía secundaria al uso de antracíclicos.

La asociación de la Cardiotoxicidad de los Antracíclicos ha sido documentada con anterioridad, y ahora ha sido confirmada en el Hospital Pediátrico de Moctezuma a través de este estudio, aun cuando su incidencia ha sido relativamente baja, por lo tanto, se considera que la presente investigación tiene criterios para considerarse un estudio con validez externa, en cuanto a la Cardiotoxicidad de los Antracíclicos se refiere.

V CONCLUSIONES

La presente investigación fue diseñada y realizada con el fin de conocer la incidencia de Cardiotoxicidad en niños que concluyeron tratamiento con Antraciclicos en el Hospital Pediátrico Moctezuma al realizar para valoración cardiológica , posterior al análisis estadístico correspondiente se han obtenido las siguientes conclusiones.

1. La edad media de la población estudiada fue de 10,8 años de edad, con una distribución por sexo de tipo homogéneo, es decir, 43% femenino y un 56% masculino. La media del seguimiento que se les proporciona a los pacientes con algún tipo de cáncer, es de 3 años; el tipo de cáncer más habitual en este Hospital es la Leucemia Linfoblastica Aguda, seguido por los Linfomas.
2. La incidencia de Cardiotoxicidad en la población del Hospital Pediátrico de Moctezuma por el uso de estos fármacos se encuentra en un 3.3 %. A pesar de que el estudio está enfocado en la presencia de Cardiotoxicidad, se registró que el 96% de los pacientes presentan un corazón sano, por medio de valoración cardiológica.
3. En relación a los hallazgos asociados a la Cardiotoxicidad, solo se han identificado un 3.33% con presencia de pericarditis.
4. A pesar de que la información obtenida en este proyecto es escasa, con respecto a otros estudios realizados, además de la presencia de sesgos de selección, se demuestra que en el Hospital Pediátrico de Moctezuma existen casos de cardiotoxicidad, por lo que podría ser importante enviarlos a seguimiento cardiológico.
5. También es importante tener perfiles basales, no solo cardiológico, si no de cualquier índole para el manejo oportuno de cardiotoxicidad y seguimiento de las complicaciones, iniciado por oncología pediátrica y

seguido por pediatría, recordando que después del periodo de vigilancia correspondiente (2-5 años en promedio) los pacientes son considerados curados y enviados a seguimiento pediátrico por lo que este estudio pone de manifiesto la necesidad de multidisciplinariedad, de todos los pacientes no solo dejarlo en el ámbito de los oncólogos pediatras, por lo que es importante que los pediatras en formación nos inmiscuyamos en toda la historia natural de la enfermedad y sus complicaciones de los que serán nuestros pacientes.

VI. RECOMENDACIONES.

Esta investigación se enfocó en buscar presencia de cardiotoxicidad en pacientes que recibieron tratamiento con antraciclicos.

Con los resultados obtenidos, podríamos plantear las siguientes recomendaciones:

- Llevar una vigilancia cardiológica en todos los niños y niñas que inician tratamiento con antraciclicos (o cualquier medicamento o procedimiento cardiotóxico), para poder valorar las variaciones de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- Garantizar un seguimiento cardiológico en todos los niños sobrevivientes a cáncer, para poder mejorar la calidad de vida.
- Se necesita continuar con la cuantificación y valoración estadística de estos pacientes mediante estudios prospectivos de mayor duración, para obtener datos más específicos y con mejor correlación estadística, evitando sesgos.
- Resaltar el manejo integral oncológico, cardiológico y pediátrico que multidisciplinariamente estos pacientes necesitan.

VII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cáncer en la Infancia y la Adolescencia 2013-2018 **Programa Sectorial de Salud**
Disponible en:
<http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/transparencia/especiales>
2. Castro JMA, Rueda AD, Cabrera RD; ***Aproximación a la semiología Clínica pre diagnóstica de la leucemia linfoide aguda pediátrica***; Arch Argent Pediatr 2015;113(4):331-33
3. Vargas L; ***Cáncer en pediatría aspectos generales***, Revista chilena en pediatría, v.71 n.4 Santiago jul. 2014.
4. Vicente HB, Sarre AD, Rodríguez-WFL, Díaz G, EJ. ***Cardiotoxicidad por antracíclicos***. Medicina Interna de México Volumen 31, Núm. 5, Septiembre-Octubre, 2015.
5. Valcovici M, Andrica F, Serban C, Dragan S, ***Cardiotoxicity of anthracycline therapy: current perspectives***. Arch Med Sci 2016; 12, 2:428–435
6. Velásquez CA, González M, Berrouet C, Jaramillo N. ***Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica***; Rev. Colomb Cardiol. 2016;23(2):104-111.
7. Pecoraro M, Rodríguez SA, Marzocco S,. ***Cardiotoxic Effects of Short-Term Doxorubicin Administration: Involvement of Connexin in Calcium Impairment*** International Journal of Molecular Sciences Received: 8 September 2017.

8. Vargas NJL , Castelán M OD , Estrada LMJ , Betanzos-CY , Rivas-RR. ***Cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. Reporte de casos fatales.*** Rev. Mes Instó Mes Seguro Soc. 2016;54(3):404-8.
9. Ghag A, Yinchuan L, Hirsh E, ***New signal transduction paradigms in anthracycline-induced cardiotoxicity.*** *Biochimica et Biophysia*; Accepted 28 January 2016
10. Villasmil-CJK, Escudero E. ***Evaluación ecocardiográfica de la función ventricular derecha para la detección temprana de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas*** . Artículo de revisión, Insuf Card 2017;12(2): 62-90.
11. Cappetta D, De Angeles A , Sapio L, Prezioso L., et al . ***Oxidative Stress and Cellular response to Doxorubicin: A Common Factor in the complex Milieu of Anthracycline Cardiotoxicity.*** *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2017, July 2017
12. Kricske M, Hempel G, Voller SG., et al . ***Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of doxorubicin in children with cancer: results of a “ European pediatric Oncology off-patents Medicines consortium” trial*** ; Ther (2016) 21, 17 Junio 2016
13. Manrique CR, Park M, Tiwari N, et al. ***Diagnostic Strategies for Early Recognition of Cancer Therapeutics–Related Cardiac Dysfunction*** *Clinical Medicine Insights: Cardiology* Volume 11: 1–12 2017.
14. Lian LS, Chaiyakun N. Wen HS.. ***Candidate Gene Association Studies of Anthracycline- induced Cardiotoxicity.*** *Scientific Reports.* January 2017.
15. McGowan J, Chung R, Maulik A, et al ***Chemotherapy and Cardiotoxicity Cardiovasc Drugs*** Ther (2017) 31:63–75 , 9 February 2017.

16. Levis B , Binkley P , Shapiro C. ***Cardiotoxic effects of anthracycline-based therapy: what is the evidence and what are the potential harms?***, Lancet Oncol 2017; 18: e445–56.
17. Navarrete REN , Zapata TMM , Vizcaíno A, et al. ***El ecocardiograma y su papel en niños con cáncer.*** Bol Med Hosp Infant Mex 2015 ;70:133-137
18. Menna P, Salvatorelli E. ***Primary Prevention Strategies for Anthracycline Cardiotoxicity.*** Chemotherapy 2017: 62: 159-168
19. Valenzuela-RG, Pacheco MJ, Mezones HE. ***Actualización en Cardio-Oncología para el Oncólogo Clínico*** CarcinosisKapivp Volumen 6, Junio 2016.
20. Ham CE , Bloom MW, Cardinal D , Bonnie KY, Baer L . et al ***Cancer Therapy- Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure*** Febrero 21.2018.
21. Lustber M, Zareba K. ***Diagnosis of Anthracycline How Do We Move From Diagnosis to Prediction? . Circulation Cardiovasc imaging.*** Dallas Texas 2016;9