



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TESIS

**“CARDIOTOXICIDAD CRÓNICA TARDÍA INDUCIDA POR
ANTRACICLINAS EN PACIENTES SUPERVIVIENTES A CÁNCER INFANTIL
EN AMÉRICA LATINA: REVISIÓN SISTEMÁTICA”**

***QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA***

PRESENTA

DIANA PAULA HERNÁNDEZ HILARIO



CDMX

2023



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: CASTRO TORRES NELLY NORMA**
VOCAL: **Profesor: VARGAS NERI JESSICA LILIANA**
SECRETARIO: **Profesor: CRUZ TRUJILLO ARELI**
1er. SUPLENTE: **Profesor: ALVAREZ ALCANTARA HAIDEE**
2° SUPLENTE: **Profesor: FRANCO RODRIGUEZ CECILIA**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Unidad de Epidemiología Clínica del Hospital Infantil de México Federico Gómez

ASESOR DEL TEMA: Dra. Jessica Liliana Vargas Neri

SUSTENTANTE: Diana Paula Hernández Hilario

Índice

1.0. Resumen estructurado.....	7
2.0. Introducción	9
3.0. Marco teórico	10
3.1 Cáncer infantil.....	10
3.2 Epidemiología en América Latina	12
3.3 Tratamiento oncológico infantil en América Latina	14
3.3.1 Cirugía	14
3.1.1. Radioterapia	14
3.1.2. Quimioterapia	14
3.2. Antraciclinas	15
3.2.1. Mecanismo de acción	17
3.3. Cardiotoxicidad	18
3.4. Factores de riesgo de cardiotoxicidad subclínica	23
3.5. Diagnóstico de cardiomiopatías inducidas por cardiotoxicidad.....	25
3.5.1. Ecocardiografía.....	25
3.5.2. Electrocardiogramas (ECG).....	27
3.5.3. Angiocardigrafía con radionúclidos (ACRN)	28
3.5.4. Biopsia endomiocárdica.....	28
3.5.5. Resonancia Magnética	29
3.5.6. Troponinas.....	29
3.5.7. Péptidos nutriuréticos	30
3.6. Estrategias de prevención	30
3.6.1. Dexrazoxano.....	30
3.6.2. Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.....	31
3.7. Supervivientes de cáncer infantil en América Latina.....	31
4.0. Antecedentes.....	33
5.0. Planteamiento del problema	35
6.0. Justificación	35
7.0. Pregunta de investigación.....	36
8.0. Objetivo general.....	36
9.0. Objetivos específicos	36
10.0. Metodología	36

11.0. Criterios de inclusión.....	36
12.0. Criterios de exclusión.....	37
13.0. Definición de variables.....	39
14.0. Descripción general del estudio.....	41
15.0. Análisis estadístico.....	42
16.0. Aspectos éticos.....	42
17.0. Resultados.....	42
17.1. Flujograma PRISMA.....	42
17.2. Características de los estudios incluidos.....	44
17.3. Cardiotoxicidad como un resultado binario.....	52
17.4. Función cardíaca evaluada mediante mediciones continuas.....	54
17.5. Mortalidad específica por eventos cardíacos.....	56
18.0. Evaluación de la calidad de la información.....	57
19.0. Discusión.....	59
20.0. Conclusiones.....	62
21.0. Bibliografía.....	64

Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación internacional de cáncer Infantil.....	12
Tabla 2. Derivados de ANT, indicación terapéutica y principales reacciones adversas. α No aprobado para uso pediátrico.....	17
Tabla 3. Clasificación de cardiotoxicidad por temporalidad.....	20
Tabla 4. Grados de cardiotoxicidad por INC.....	22
Tabla 5. Cardiotoxicidad relativa de ANT a la incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o frecuencia cardíaca.....	23
Tabla 6. Modalidades de ecocardiografía para la evaluación de cardiotoxicidad, ventajas y desventajas.....	27
Tabla 7. Definición de variables.....	40
Tabla 8. Tabla de evidencia.....	47
Tabla 9. Resumen de la determinación /definición de cardiotoxicidad, factores de riesgo, uso de agentes cardioprotectores y radioterapia.....	51
Tabla 10. Evaluación de la calidad de la información estudios observacionales.....	58
Tabla 11. Evaluación de la calidad de la información estudios clínicos aleatorizados.....	58

Índice de figuras

Figura. 1 Número estimado de nuevos casos de cáncer en 2020 en la Región América Latina y el Caribe, ambos sexos A) 0-14 años; B)15-19 años.....	13
Figura. 2A) Uniones electrostáticas de DOX entre las dos cadenas de ADN. B) Intercalación de DOX entre las dos cadenas de ADN.	17
Figura. 3. Características del corazón normal y de los tres tipos principales de miocardiopatía.	21
Figura. 4 Diagrama de diseño del estudio (basado en los criterios de PRISMA)	43
Figura. 5. Grado de Cardiotoxicidad acorde al INC.	56

Glosario

ACRN	Angiocardiografía con radionúclidos
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ALC	América Latina y el Caribe
AMI	Amifostina
ANT	Antraciclinas
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ATP	Del inglés <i>Adenosine Triphosphate</i> / Trifosfato de adenosina
BNP	Péptido natriurético cerebral
CI	Cáncer Infantil
CIA	Cardiotoxicidad inducida por antarciclinas
CTCAE	Del inglés <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DAU	Daunorrubicina / Daunomicina
DdVI	Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo
DOX	Doxorrubicina / Adriamicina
DSAVI	Disfunción sistólica asintomática del ventrículo izquierdo tardía
DsVI	Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo
DVI	Disfunción del ventrículo izquierdo
DXZ	Dexrazoxano
ECG	Electrocardiograma
EEDBB	Ecocardiografía de estrés con dosis bajas de dobutamina
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPI	Epirubicina
ERNA	Angiocardiografía con radionúclidos de equilibrio
ESWS	Del inglés <i>End systolic wall stress</i> / Tensión de la pared sistólica final
FA	Fracción de acortamiento
FAVI	Fracción de Acortamiento del Ventrículo Izquierdo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FE	Fracción de eyección

FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FSVI	Fracción sistólica del ventrículo izquierdo
GLS	Del inglés <i>global longitudinal strain</i> / Deformación Longitudinal Global
IC	Insuficiencia cardíaca
ICCC-3	Del inglés <i>International Classification of Childhood Cancer, third edition</i> / Clasificación Internacional del Cáncer Infantil, tercera edición
IDA	Idarrubicina
LDDSE	Ecocardiografía de estrés con dobutamina a dosis bajas
LLA	Leucemia linfoide aguda
LMA	Leucemia linfoide aguda
MTX	Mitoxantrona
NCI	Del inglés <i>National Cancer Institute</i> / Instituto Nacional del Cáncer
NT-proBNP	Péptido natriurético de tipo N-terminal pro-B
RAM	Reacciones adversas a medicamentos
SNC	Sistema Nervioso Central
TnI	Troponina I
Top2	Topoisomerasa II
Top2cc	Del inglés <i>Top2 cleavage complex</i> / complejo de escisión
Top2 α	Topoisomerasa II alfa
Top2 β	Topoisomerasa II beta

1.0. Resumen estructurado

Objetivo

Describir la frecuencia de cardiomiopatías en pacientes supervivientes a cáncer infantil en América Latina y el Caribe, tratados con antraciclinas como quimioterapia, a través de una revisión sistemática de la literatura.

Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura científica considerando bases de datos como: Pubmed, SCIELO, Biblioteca Virtual en Salud, Medigraphic y Redalyc. Las estrategias de búsquedas se realizaron hasta el 25 de mayo de 2021; una vez definidos los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron los estudios por título y resumen, y posteriormente por estudio completo de manera independiente por dos revisores principales a través de la plataforma Covidence®. Para aquellos estudios cuya selección no estaba definida, se solicitó la intervención de un tercer revisor independiente. Una vez finalizada la resolución de conflictos, se extrajeron las referencias de los estudios seleccionados para su análisis y evaluación de la calidad de la información.

Resultados

Se identificó una frecuencia de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en América Latina y el Caribe del 0 % - 86.67 % determinada por: (I) Fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 50 % al 53 % o disminución > 20 % comparados con valores basales, frecuencia: 0 % - 13.33 %; (II) Disminución de la fracción de eyección frecuencia: 4 % - 48.7 %; (III) Definición grados de cardiotoxicidad conforme a la Organización Mundial de Salud e Instituto Nacional de Cáncer, frecuencia: 0 % - 7.14 %; (IV) Exclusivamente como alteraciones electrocardiográficas, frecuencia: 0 % al 86.67 %; (V) Porcentaje fraccional de acortamiento sistólico: 16.36 %.

Se identificaron 9 estudios descriptivos, 3 cohortes (con grupo control), 2 (sin grupo control), 2 estudios clínicos no aleatorizados y 1 estudio clínico aleatorizado, en Argentina, Brasil, Cuba, Chile, Colombia, México y Uruguay. Diez de los diecisiete estudios seleccionados poseen limitaciones metodológicas. El rango de uso de antraciclinas es de 21.4 mg/m² – 4000 mg/m². La variación entre los factores de conversión se detectó en daunorrubicina y mitoxantrona, ambas antraciclinas utilizadas en el esquema para leucemia mieloide aguda, donde los autores consideraron

daunorrubicina 0.75 y 0.83; mientras que para mitoxantrona, 2.5 y 0.5. El periodo de tiempo entre el término del tratamiento y el periodo máximo de seguimiento fue de 30 años, y la identificación de la cardiotoxicidad fue mayor de 20 años. En relación con las determinaciones ecocardiografías, figuran principalmente parámetros de la función sistólica fracción de eyección del ventrículo izquierdo, fracción de eyección y *global longitudinal strain* y la fracción de acortamiento sobre la función diastólica, a pesar de que la ecocardiografía *speckle tracking* y la determinación de *global longitudinal strain* parece ser la mejor medida de determinación de cardiotoxicidad debido a que la deformación miocárdica se produce antes que un cambio en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Conclusiones

Se identificó un rango del 0% al 86.67% de supervivientes a cáncer infantil en América Latina y el Caribe que presentan cardiotoxicidad inducida por antraciclinas cuyo tratamiento finalizo hace más de 20 años, a partir de una dosis acumulada de antraciclinas de 180 mg. La variabilidad en los rangos es heterogénea debido a que no hay un consenso en la definición de cardiotoxicidad en la región, puesto que algunos autores lo consideran únicamente como la alteración de electrocardiograma, mientras otros consideran la alteración en la terminación conjunta de electrocardiografía y ecocardiografía. Dado que la población estudiada alcanzará la vida adulta es de suma importancia concientizar a los profesionales sanitarios sobre la vigilancia no sólo a corto plazo sino también durante al menos 30 años tras la finalización del tratamiento, estableciendo estrategias que eviten la pérdida del seguimiento de estos pacientes al alcanzar la edad adulta e integrar la determinación de *global longitudinal strain* como marcador para la detección precoz de la cardiotoxicidad, marcador poco implementado en América Latina y el Caribe.

2.0. Introducción

Cada año se espera que alrededor de 429.000 niños y adolescentes de 0 a 19 años a nivel mundial desarrollen algún tipo de cáncer infantil, siendo los de mayor frecuencia: Leucemias, Neoplasias Encefálicas y Tumores del Sistema Nervioso Central, Linfoma No-Hodgkin, Riñón y Linfoma de Hodgkin. El tratamiento de cáncer infantil (CI) es una de las más importantes historias de éxito en el siglo XX en medicina, un ejemplo de estos avances se obtuvo en el tratamiento de leucemia linfocítica aguda (LLA), cuya supervivencia global mostró un incremento durante la década de los ochenta, de un inicial aproximado de 54 % a 70 % a un final de hasta 85 %. Sin embargo, el pilar de múltiples protocolos clínicos son el uso de antraciclinas, las cuales representan un grupo de potentes agentes anticancerígenos: doxorubicina (adriamicina), epirubicina, daunorubicina (daunomicina), idarubicina y mitoxantrona; desde el año 1971 han demostrado desarrollar cardiotoxicidad como reacción adversa. Entre las manifestaciones más comunes se ha documentado una disfunción del ventrículo izquierdo (DVI) e insuficiencia cardíaca (IC). La aparición de la cardiotoxicidad puede desarrollarse como (1) cambios agudos, que se producen a la semana de la infusión; (2) cardiotoxicidad crónica progresiva de inicio temprano, que se produce en el plazo de un año tras finalizar el tratamiento; y (3) cardiotoxicidad crónica progresiva de inicio tardío, que se produce después del primer año de la exposición a antraciclinas.

La disfunción de aparición tardía es el resultado de los daños causados durante el tratamiento, los cuales no son lo suficientemente graves como para causar síntomas inmediatamente, desarrollándose hasta 30 años después del término del tratamiento. La prevalencia global de cardiotoxicidad crónica en pacientes supervivientes a cáncer infantil es heterogénea puesto que se ha reportado en un rango de 0 % – 56 %, implicada por la diversidad de métodos para diagnosticarla: por mencionar las diferentes modalidades en ecocardiografía (Modo M, bidimensional 2-D, tridimensional 3-D, doppler tisular y speckle tracking), e indicadores (deformación miocárdica de la función sistólica y diástolica, deformación ventricular y volúmenes ventriculares), angiocardiografía con radionúclidos, la medición de biomarcadores plasmáticos como troponinas I, péptido natriurético cerebral (BNP) y el péptido natriurético de tipo N-terminal pro-B (NT-proBNP). Aunado a la fractura en los sistemas de salud para continuar con la vigilancia después de la fase de tratamiento oncológico curativo, la frecuencia de cardiotoxicidad por

antraciclinas en América Latina y el Caribe es incierta, así como la efectividad de las estrategias para prevenir la cardiotoxicidad como la implementación de agentes cardioprotectores (dexrazoxano). Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es describir la frecuencia de cardiomiopatías en pacientes supervivientes a cáncer infantil en América Latina y el Caribe, tratados con antraciclinas como quimioterapia a través de una revisión sistemática de la literatura.

3.0. Marco teórico

3.1 Cáncer infantil

El cáncer es un amplio grupo de enfermedades que puede comenzar en casi cualquier órgano o tejido del cuerpo cuando las células anormales crecen de forma incontrolada, sobrepasan sus límites habituales para invadir partes del cuerpo contiguas y/o se extienden a otros órganos. Este último proceso se denomina metástasis y es una de las principales causas de muerte por cáncer. Neoplasia y tumor maligno son otros nombres comunes del cáncer. (1)

El término cáncer infantil (CI) generalmente se utiliza para designar distintos tipos de cáncer que pueden aparecer en los niños antes de cumplir los 14 años; sin embargo, la actualización del volumen III de la Clasificación Internacional del Cáncer Infantil incluye la edad de 15-19 años motivada por la escasez de datos internacionalmente comparables en esta edad de transición entre la infancia y la edad adulta. Incluso el rango de edad de 0-19 años ha sido considerado en estudios estadounidenses y europeos sobre la incidencia y la supervivencia del cáncer infantil (2). Cada año se espera que alrededor de 429.000 niños y adolescentes de 0 a 19 años a nivel mundial desarrollen algún tipo de cáncer. La Clasificación Internacional del Cáncer Infantil (ICCC-3) enumera las 12 principales categorías de acuerdo con la morfología y topología. (Tabla No.1) (3) (4)

Los cánceres más frecuentes en los niños son leucemias agudas, tumores cerebrales, linfomas, sarcomas óseos y de tejidos blandos y tumores de células germinales. Los "tumores embrionarios" (neuroblastoma, tumores renales y retinoblastoma) se limitan en gran medida a los niños más pequeños, mientras que los cánceres en adolescentes incluyen un mayor número de tumores epiteliales (como el carcinoma de tiroides y el melanoma). (5)

	Grupos	Subgrupos
I	Leucemias, enfermedades mieloproliferativas y enfermedades mielodisplásicas	Leucemias linfoides Leucemias mieloides agudas Enfermedades mieloproliferativas crónicas Síndrome mielodisplásico y otras enfermedades mieloproliferativas Leucemias no especificadas y otras leucemias especificadas
II	Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales	Linfomas Hodgkin Linfomas no Hodgkin Linfoma de Burkitt Neoplasias linfóricas diversas Linfoma no especificado
III	SNC y neoplasias intracraneales e intraespinales diversas	Ependimomas y tumor del plexo coroideo Astrocitomas Tumores embrionarios intracraneales e intraespinales Otros gliomas Otras neoplasias intracraneales e intraespinales especificadas. Neoplasias intracraneales e intraespinales no especificadas
IV	Neuroblastoma y otros tumores de células nerviosas periféricas	Neuroblastoma y ganglioneuroblastoma Otros tumores de células nerviosas periféricas
V	Retinoblastoma	
VI	Tumores renales	Nefroblastoma y otros tumores renales no epiteliales Carcinomas renales Tumores renales malignos no especificados.
VII	Tumores hepáticos	Hepatoblastoma Carcinomas hepáticos Tumores hepáticos malignos no especificados
VIII	Tumores óseos malignos	Osteosarcomas Condrosarcomas Tumor de Ewing y sarcomas óseos relacionados Otros tumores óseos malignos especificados. Tumores óseos malignos no especificados
IX	Tejidos blandos y otros sarcomas extra óseos	Rabdomiosarcomas Fibrosarcomas, tumores de la vaina del nervio periférico y otras neoplasias fibrosas Sarcoma de Kaposi Otros sarcomas de tejidos blandos especificados Sarcomas de tejidos blandos no especificados
X	Tumores de células germinales, tumores trofoblásticos y neoplasias de las gónadas	Tumores de células germinales intracraneales e intraespinales Tumores germinales extracraneales y extragonadales malignos Tumores germinales gonadales malignos. Carcinomas gonadales Otros tumores gonadales malignos y no especificados
XI	Otras neoplasias epiteliales malignas y melanomas malignos	Carcinomas adrenocorticales Carcinomas de tiroides Carcinomas nasofaríngeos

Grupos		Subgrupos
		Melanomas malignos
		Carcinomas cutáneos
		Otros carcinomas no especificados
XII	Otros carcinomas no especificados	Carcinomas nasofaríngeos
		Melanomas malignos

Tabla 1. Clasificación internacional de cáncer Infantil

Adaptado de International classification of childhood cancer, third edition. Cancer. 2005;103(7):1457–67.

3.2 Epidemiología en América Latina

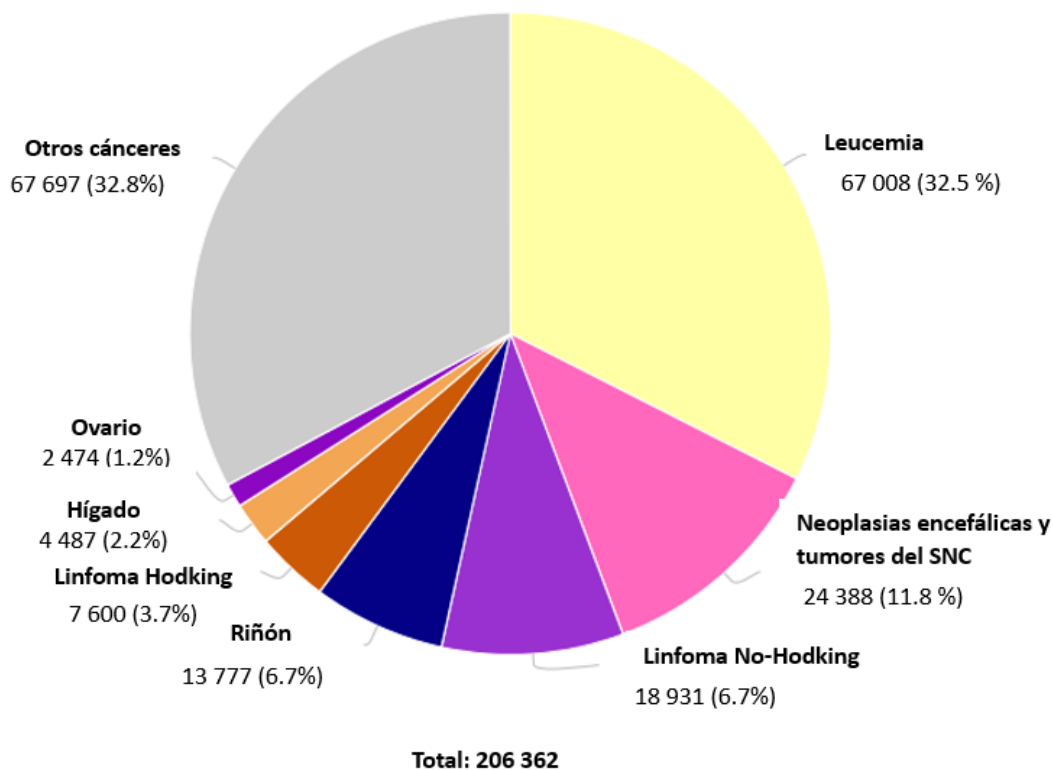
La región de América Latina y el Caribe (ALC), que corresponde a 650 millones de habitantes y el 9 % de la población mundial, representa 31 naciones, enlistadas abajo.

América del Sur: Argentina, Estado Plurinacional de Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Guayana Francesa, Guyana, Paraguay, Perú, Surinam, Uruguay y República Bolivariana de Venezuela; América Central: Belice, Costa Rica, El Salvador, Honduras, Guatemala, México, Nicaragua y Panamá; Y El Caribe: Bahamas, Barbados, Cuba, República Dominicana, Guadalupe, Martinica, Haití, Jamaica, Puerto Rico y Trinidad y Tobago.

La Agencia Internacional de Investigación en Cáncer a través del *Observatorio Global de Cáncer*, indica que el número estimado de nuevos casos en pacientes de 0-19 años, ambos sexos, durante el año 2020 a nivel global fue de 279 419, donde el 10.4 % corresponde a ALC. Mientras que la mortalidad a nivel global fue de 107 833, y el 9.3% corresponde a ALC. (3)

Leucemias, Neoplasias Encefálicas y Tumores del Sistema Nervioso Central, Linfoma No-Hodgkin, Riñón, Linfoma de Hodgkin fueron los 5 tipos de cáncer con mayor incidencia en ALC en el año 2020 en niños de 0-14 años. Mientras que Leucemia, Tiroides, Neoplasias Encefálicas y Tumores del Sistema Nervioso Central y Linfoma No Hodgkin y Linfoma de Hodgkin fueron los 5 tipos de cáncer con mayor incidencia en ALC en el año 2020 en niños de 15-19 años. (Figura No.1)(3)

A



B

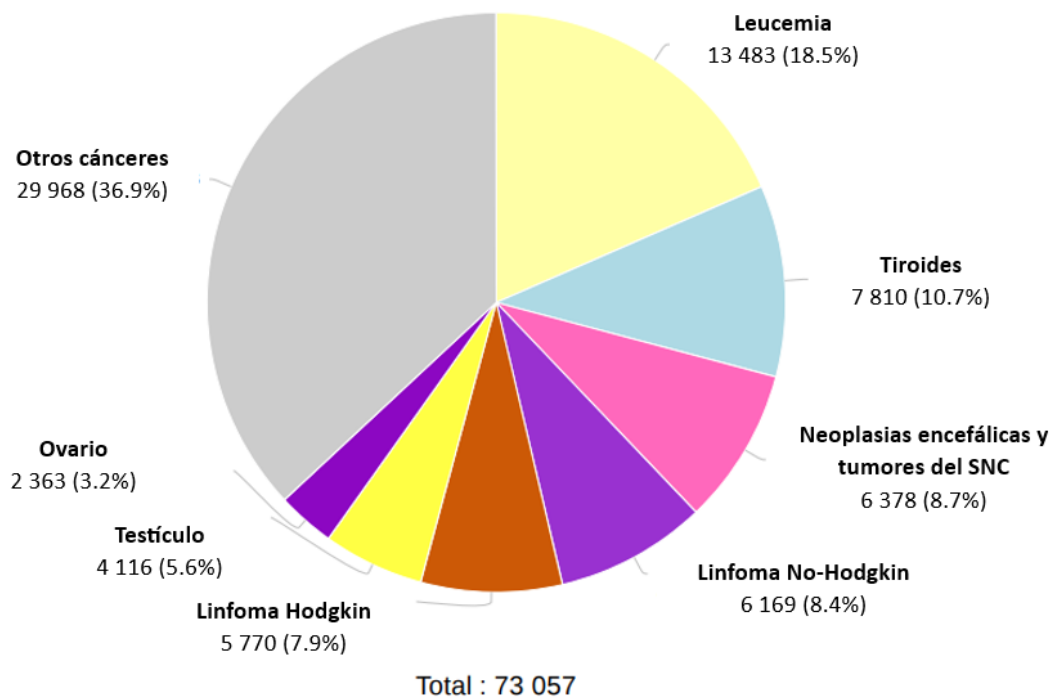


Figura. 1 Número estimado de nuevos casos de cáncer en 2020 en la Región América Latina y el Caribe, ambos sexos A) 0-14 años; B) 15-19 años.

Adaptado de international Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today. [Online].; 2020 [cited 2023 Enero 15. Available from <https://gco.iarc.fr/today/>

3.3 Tratamiento oncológico infantil en América Latina

El tratamiento de CI es una de las más importantes historias de éxito en el siglo XX en medicina. Un ejemplo de estos avances se obtuvo en el tratamiento del cáncer con mayor frecuencia, la leucemia linfoblástica aguda (LLA), cuya supervivencia global mostró un incremento durante la década de los ochenta, de un inicial aproximado de 54 % a 70 % a un final de hasta 85 %. (6)

El tratamiento de CI es complejo, ya que difiere al de los adultos (edad, síntomas y estado de salud en general). Inicialmente, el paciente puede ser tratado con cirugía, radioterapia y quimioterapia, o las combinaciones de estos tratamientos cuyo nombre es terapia multimodal.

3.3.1 Cirugía

El papel tradicional de la cirugía en el tratamiento del cáncer ha sido el de la extirpación tumoral; sin embargo, en ocasiones los tumores en CI suelen ser vascularizados o tumores irresecables que comprometen estructuras vitales. Es en estos casos cuando el niño puede beneficiarse de la reducción de la masa tumoral mediante resecciones parciales o casi totales, es decir, practicando una citorreducción del tumor. Indicaciones quirúrgicas varían entre tumores, las más comunes son osteosarcoma, tumor de Wilms, rhabdomyosarcomas y neuroblastoma. (7)

3.1.1. Radioterapia

La radioterapia es el uso de la radiación ionizante para romper los enlaces dentro del ADN nuclear de las células, tanto sanas como malignas. Las bases biológicas de la radioterapia se fundamentan en las diferentes respuestas del tejido sano y tumoral a las radiaciones ionizantes, en función de la dosis y los tiempos de administración. Principalmente en los tumores del sistema central, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, rhabdomyosarcomas, tumores de células germinales, enfermedad de Hodgkin, retinoblastoma y en ocasiones, afectación leucémica del sistema nervioso central, son los cánceres donde se implementa la radioterapia. (7) (8)

3.1.2. Quimioterapia

La quimioterapia es la principal modalidad de tratamiento utilizada para curar cánceres pediátricos, tratamiento que consiste en el uso de fármacos citotóxicos para destruir las

células cancerosas, cuyo objetivo es reducir el tamaño del tumor primario y evitar las metástasis o la propagación microscópica de la enfermedad. Los fármacos quimioterapéuticos interfieren en todas las células que se están dividiendo y no pueden distinguir entre la división de las células sanas normales y la división de las células cancerosas. Por lo tanto, además de la destrucción de las células cancerosas, se destruyen muchas células normales, lo que provoca una amplia gama de efectos secundarios. (7)

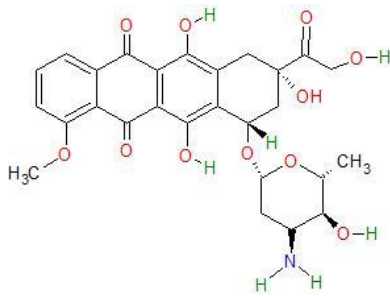
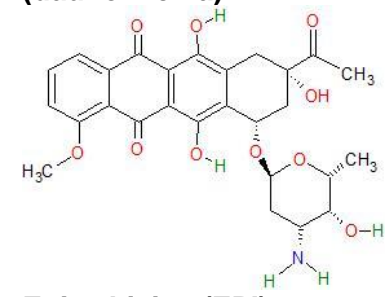
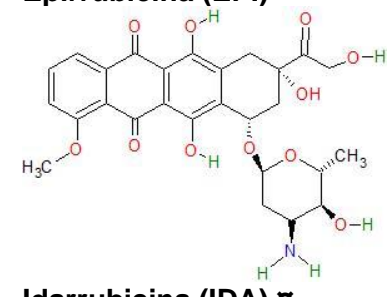
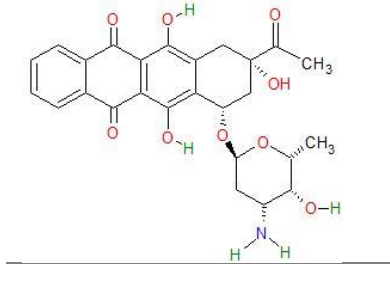
La administración de diferentes clases de fármacos quimioterapéuticos garantiza una mayor probabilidad de lograr la destrucción completa de las células cancerosas y alcanzar la remisión. Entre los fármacos más utilizados en la quimioterapia incluyen agentes alquilantes (mostazas nitrogenadas, compuestos de platino, carbazinas), los antimetabolitos análogos del ácido fólico (metrotexato), antimetabolitos de pirimidina (5-fluorouracilo), antimetabolitos de purina (6-mercaptopurina), antibióticos (antraciclinas, bleomicina, actinomicina D), anticuerpos monoclonales (rituximab, nimutuzumab), inhibidores de enzimas (imatinib), entre otros.

3.2. Antraciclinas

Las antraciclinas (ANT) representan un grupo de potentes agentes anticancerígenos con un amplio espectro de actividad contra los tumores sólidos y las neoplasias hematológicas, además de ser pilar de un gran número de protocolos clínicos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas en adultos y niños. La estructura básica de las ANT consiste en un glucósido formado por una aglicona tetracíclica que posee un cromóforo de antraquinona sustituido y por el aminoazúcar, daunosamina. Las ANT de primera generación fueron la daunorrubicina (daunomicina) y doxorubicina (adriamicina), se aislaron a partir de *Streptomyces peucetius* a principios de la década de 1960. Mientras que las ANT sintéticas incluyen: epirubicina y idarubicina. Mitoxantrona pertenece al grupo de antracendiona, con frecuencia se relaciona en el grupo de ANT. (Tabla.2) (9)

Los derivados de ANT que difieren por los patrones de sustitución antraquinona o por la unidad de hidratos de carbono varían en su espectro de actividad antitumoral y en su cardiotoxicidad limitadora de la dosis. Por ejemplo, la doxorubicina (DOX) y su epímero semisintético de azúcar C-4', la epirubicina (EPI), presentan pocas diferencias en cuanto a la eficacia antitumoral (5). La eliminación del grupo 4-metoxi de la antraquinona de la

daunorubicina (DAU) da lugar al análogo semisintético idarrubicina (IDA), que tiene un espectro de actividad antitumoral más amplio que su antraciclina madre. (10)

Antraciclina	Indicación aprobada por FDA	Principales reacciones adversas
<p>Doxorrubicina DOX (adriamicina)</p> 	<p>Leucemia linfocítica aguda Leucemia mielógena aguda Linfoma de Hodgkin Linfoma no Hodgkin Cáncer de vejiga Cáncer de mama metastásico Sarcoma de Ewing Neuroblastoma metastásico Tumor de Wilms</p>	<p>Trastornos de la sangre y del sistema linfático Alteraciones cardíacas Infecciones e infestaciones Desordenes gastrointestinales</p>
<p>Daunorubicina (DAU) (daunomicina)</p> 	<p>Leucemia linfocítica aguda Leucemia mieloide aguda</p>	<p>Trastornos de la sangre y del sistema linfático Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Alteraciones cardíacas</p>
<p>Epirrubicina (EPI)</p> 	<p>Cáncer de mama, terapia adyuvante para la enfermedad de ganglios axilares positivos</p>	<p>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</p>
<p>Idarrubicina (IDA) α</p> 	<p>Leucemia mieloide aguda</p>	<p>Trastornos de la sangre y del sistema linfático Alteraciones cardíacas Infecciones e infestaciones Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</p>

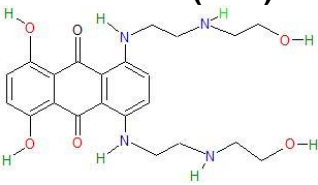
Antraciclina	Indicación aprobada por FDA	Principales reacciones adversas
Mitoxantrona (MXT) α 	Cáncer de mama Leucemia mieloide aguda Esclerosis múltiple, progresiva secundaria, recidivante progresiva o recidivante-remite que empeora Cáncer de próstata	Trastornos de la sangre y del sistema linfático Trastornos generales y condiciones del lugar de administración Alteraciones cardíacas Infecciones e infestaciones

Tabla 2. Derivados de ANT, indicación terapéutica y principales reacciones adversas.
 α No aprobado para uso pediátrico.

Adaptado de <http://www.vigiaccess.org/> y Micromedex

3.2.1. Mecanismo de acción

El mecanismo aún no se encuentra completamente elucidado. Numerosos modelos han sido propuestos para explicar la inducción de muerte celular inducida por DOX, siendo ésta la molécula más estudiada. El principal mecanismo es la formación de un complejo de intercalación fármaco-ADN, resultante de la inserción del cromóforo tetracíclico planar entre pares de bases adyacentes, que se estabiliza mediante interacciones electrostáticas entre los grupos fosfato del ADN y el grupo amino cargado positivamente de la fracción de azúcar. El sitio de intercalación no sólo depende del cromóforo planar, sino también de una serie de propiedades intrínsecas (estéricas y electrónicas) que implican también a los motivos de unión externos. (Figura No.2)(11)

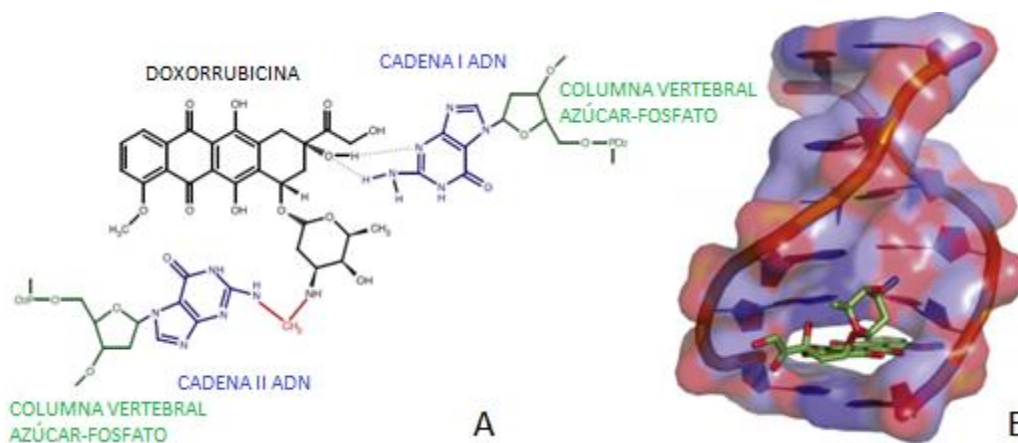


Figura. 2A) Uniones electrostáticas de DOX entre las dos cadenas de ADN. B) Intercalación de DOX entre las dos cadenas de ADN.

Adaptada de Yang F et al. 2014 ¹²

La actividad catalítica de Top2 está mediada por un mecanismo de paso de hebra unidireccional por el que un segmento de ADN es conducido a través de un corte de ADN que resulta en la relajación del ADN, el superenrollamiento negativo del ADN, actividades de anudado/desanudado y de catenación/decatenación, dependiendo de la enzima específica. Las ANT bloquean la reacción enzimática catalítica estabilizando un intermedio en el que una hebra de ADN se corta y se une covalentemente a la enzima. Al romperse el ADN, esta reacción intermedia se denomina complejo de escisión ADN-Top2 (Top2cc), que puede resultar en la apoptosis celular cuando los cortes de ADN se vuelven irreversibles en las regiones genómicas de síntesis activa de ADN. Así pues, las ANT se dirigen a la topoisomerasa II aumentando el daño irreversible del ADN mediado por Top2 preferentemente en las células cancerosas en proliferación en comparación con las células normales post-mitóticas. El argumento más fuerte en apoyo de esta presunción pueden ser los datos que indican que las células tumorales que son resistentes a las ANT tienen niveles reducidos o una actividad alterada de la enzima con una reducción concomitante en el nivel de roturas de hebra asociadas al fármaco en el ADN (o una reducción en la formación de enlaces cruzados ADN-proteína). (12)

La estructura de la quinona permite que la DOX y la DAU actúen como aceptores de electrones en reacciones mediadas por enzimas reductoras como el citocromo P450 reductasa, la NADH deshidrogenasa y xantina oxidasa. Los radicales semiquinona reaccionan rápidamente con el oxígeno para generar superóxido y peróxido de hidrógeno, causando daños en el ADN. Además, la DOX es un quelante del hierro y el complejo DOX-hierro, cataliza la conversión de peróxido de hidrógeno en radicales hidroxilos altamente reactivos. Así, la liberación de radicales libres inducida por la DOX puede causar estrés oxidativo, lo que provoca daños en el ADN y la muerte celular. (13)

3.3. Cardiotoxicidad

El riesgo de muerte no relacionada con el cáncer ha superado el riesgo de muerte por cáncer en los pacientes con este padecimiento; las enfermedades cardíacas son la causa más importante de muerte no relacionada con el cáncer (40%). Esto puede ser el resultado de la cardiotoxicidad que implica efectos directos del tratamiento del cáncer sobre la función y la estructura del corazón, o puede deberse al desarrollo acelerado de enfermedades cardiovasculares, especialmente en presencia de factores de riesgo cardiovascular. El primer caso de cardiotoxicidad inducida por DOX fue identificado en

el año de 1971: paciente femenina de 24 años con osteosarcoma, quien recibió una dosis total de 720 mg/m² de DOX por nueve meses. Al terminar el tratamiento fue ingresada al hospital con el diagnóstico de cardiomegalia y derrames pleurales bilaterales. (14)

En la actualidad aún no existe una definición consensuada de la cardiotoxicidad. Los criterios de diagnóstico de la disfunción cardíaca, definidos por el Comité de Revisión y Evaluación Cardíaca, son cualquiera de los siguientes: (1) cardiomiopatía caracterizada por una disminución global de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI); (2) signos o síntomas de IC; o (3) disminución de la FEVI de al menos 5 % a menos del 55 % con signos o síntomas de insuficiencia cardíaca o disminución de la FEVI de al menos 10 % a menos del 55 % sin signos o síntomas. En un documento conjunto, la Asociación Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular sugieren una definición homogénea de disminución de la FEVI superior al 10 %, hasta un valor inferior al 53 %, confirmada por un estudio repetido entre 2 y 3 semanas después del primer estudio de diagnóstico por imagen. (15)

Adams J & Lipshultz (16) clasifican la cardiomiopatía asociada a las ANT en tres categorías de acuerdo con la temporalidad: (1) cambios agudos, que se producen a la semana de la infusión; (2) cardiotoxicidad crónica progresiva de inicio temprano, que se produce en el plazo de un año tras finalizar el tratamiento; y (3) cardiotoxicidad crónica progresiva de inicio tardío, que se produce después del primer año (*Tabla No.3*). Muchos más supervivientes experimentan disfunciones cardíacas a largo plazo, a diferencia de un año tras la finalización del tratamiento. La disfunción de aparición tardía es el resultado de los daños causados durante el tratamiento, pero que no son lo suficientemente graves como para causar síntomas inmediatamente. (16) (17)

Característica	Cardiotoxicidad Aguda	Cardiotoxicidad crónica progresiva de inicio temprano	Cardiotoxicidad crónica progresiva de inicio tardío,
Inicio	Dentro de la primera semana de tratamiento	<1 año después de la finalización de tratamiento	≥ 1 año de la finalización de tratamiento
Dependencia del factor de riesgo	Desconocido	Sí	Sí
Características clínicas en adultos	Depresión transitoria de la contractilidad miocárdica	Cardiomiopatía dilatada	Cardiomiopatía dilatada
Características clínicas en niños	Depresión transitoria de la contractilidad miocárdica	Miocardopatía restrictiva y/o miocardopatía dilatada	Miocardopatía restrictiva y/o miocardopatía dilatada
Curso	Usualmente reversible con la discontinuación de ANT	Puede ser progresiva	Puede ser progresiva

Tabla 3. Clasificación de cardiotoxicidad por temporalidad.

Adaptada de Adams J & Lipshultz 2005

Lipshultz et al. observaron la hipertrofia junto con una reducción del grosor de la pared y una fibrosis intersticial en muestras de biopsia miocárdica de niños tratados con ANT. Esto sugiere que la insuficiencia cardíaca de aparición tardía tras el tratamiento con ANT puede estar causada por la incapacidad de los miocitos supervivientes de seguir el ritmo de las exigencias impuestas al corazón por el crecimiento corporal normal, el embarazo u otras tensiones cardíacas. Además, en los supervivientes tratados antes de la finalización del crecimiento, el tamaño regular de la cámara puede estar restringido debido a que sobreviven menos miocitos para hipertrofiarse y, por tanto, aumentan el tamaño de la cámara. De hecho, los supervivientes del cáncer infantil tienden a mostrar una enfermedad combinada dilatada y restrictiva, mientras que los tratados en la edad adulta suelen mostrar una enfermedad puramente dilatada. (Figura No.3) (16)

Mulrooney et al. en una corte retrospectiva con 14 358 supervivientes a cinco años de cáncer infantil comparado con el grupo de hermanos de 3 899, demostró que los supervivientes de cáncer fueron significativamente más propensos que los hermanos a presentar insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, enfermedad

pericárdica, o anomalías valvulares. La exposición a 250 mg/m² o más de ANT aumentó el riesgo relativo de insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pericárdica y anomalías valvulares entre dos y cinco veces en comparación con las supervivientes que no habían estado expuestas a ANT. La incidencia acumulada de resultados adversos al corazón en los sobrevivientes de cáncer continuó aumentando hasta 30 años después del diagnóstico. (18)

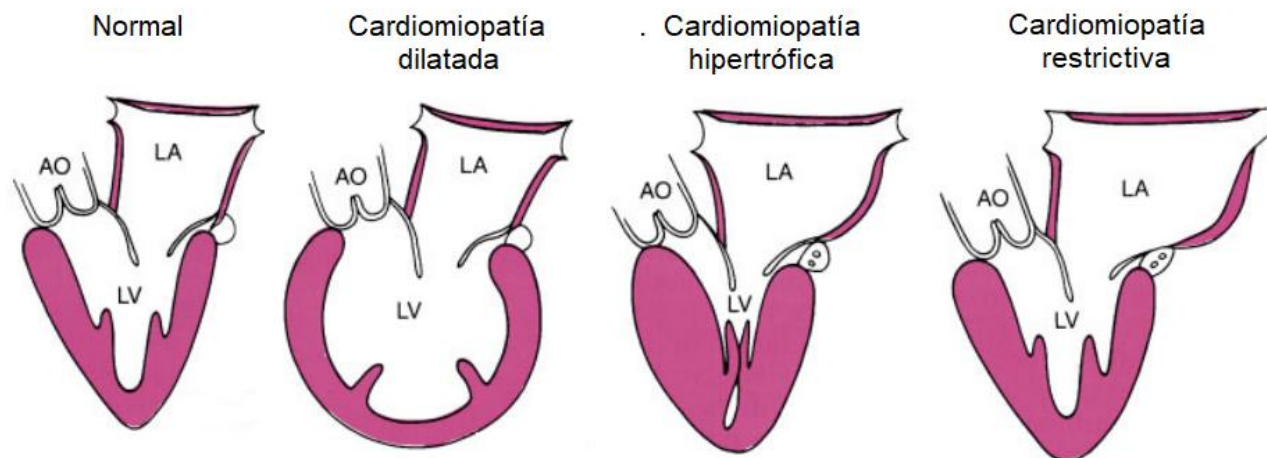


Figura. 3. Características del corazón normal y de los tres tipos principales de miocardiopatía.

Adaptado de Adams J & Lipshultz 2005

Existen otras clasificaciones por mencionar la definición de los grados de cardiotoxicidad asignados por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI por sus siglas en inglés), quien propone los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos en donde términos como DSVI y falla cardíaca en función de su gravedad en grados 1 a 5. (19)

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Falla cardíaca	Asintomáticos con anomalías de laboratorio (por ejemplo, BNP o de imagen cardíaca)	Síntomas con actividad o esfuerzo moderado	Síntomas en reposo o con mínima actividad o esfuerzo; hospitalización; nueva aparición de síntomas	Consecuencias que amenazan la vida; intervención urgente indicada (por ejemplo, terapia intravenosa continua o soporte hemodinámico mecánico)	Muerte
Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo	-	-	Sintomático debido a la caída de la fracción de eyección que responde a la intervención	Insuficiencia cardíaca refractaria o mal Insuficiencia cardíaca controlada debido a caída de la FE intervención como dispositivo de asistencia ventricular, vasopresor intravenoso, o trasplante de corazón	Muerte

Tabla 4 .Grados de cardiotoxicidad por INC (19)

El mecanismo de acción de la cardiotoxicidad inducida por antraciclina (CIA) involucra a Top2, en los mamíferos existen dos isoformas Top2 α y Top2 β . Top2 α tiene un desarrollo esencial en el desenredo de las hélices de ADN hijas y es considerado un marcador de proliferación celular, y en estudios de sobreexpresión en tejidos humanos normales y en cánceres se ha demostrado que suele estar sobre expresado en tumores agresivos o de rápida proliferación, considerando a esta isoforma como la base molecular de la actividad de las ANT; por el contrario Top2 β se expresa predominantemente en cardiomiocitos, hallazgo confirmado por Zhang *et al.* mediante la eliminación del gen Top2 β en ratones quienes demostraron un retraso en la propensión a la muerte de cardiomiocitos inducida por la doxorubicina elucidando que la cardiotoxicidad inducida por la doxorubicina no se debe únicamente al ciclo redox de la doxorubicina. En presencia de Top2 β , la doxorubicina activa las vías de respuesta del ADN y de apoptosis

y desencadena una marcada alteración del transcriptoma que afecta selectivamente a la fosforilación oxidativa y a la biogénesis mitocondrial en los cardiomiocitos. (12) (20) DAU se asoció a un mayor riesgo de cardiomiopatía frente a la DOX, mientras que la EPI fue aproximadamente equivalente. Por el contrario, la actual equivalencia de dosis de doxorubicina basada en la hematología de la mitoxantrona (4:1) pareció subestimar significativamente la asociación de la mitoxantrona con el riesgo de miocardiopatía a largo plazo. (21)

<i>Antraciclina</i>	<i>Cardiotoxicidad relativa</i>	<i>Incidencia de DSVI/ FC</i>
<i>DOX</i>	1	3-5% A 400 mg/m ²
<i>EPI</i>	0.7	0.9-11.4% a 900 mg/m ²
<i>IDA</i>	0.5	5% a 150 mg/m ²
<i>DAU</i>	0.5/0.75 / 0.83	>5% a 800 mg/ mg/m ²
<i>MIT</i>	10 / 2.5	*
<i>Liposomal DOX</i>	0.5	2% a 900 mg/m ²

ND=No disponible

Tabla 5 Cardiotoxicidad relativa de ANT a la incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o frecuencia cardíaca

Adaptado de Mc Gowan JV et al Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity (2017) Cardiovasc Drugs Ther 31:63–75 DOI 10.1007/s10557-016-6711-0 (22)

3.4. Factores de riesgo de cardiotoxicidad subclínica

El factor de riesgo más importante es la dosis total acumulada de ANT. En la década de 1970 se observó una clara correlación entre la aparición de cardiotoxicidad y la dosis total administrada de ANT, lo que llevó a recomendar no superar una dosis de 550 mg/m² para los regímenes basados en la DOX y de 900 mg/m² para la EPI. No se encuentran disponibles estudios que informen que la reducción de la quimioterapia en pacientes con DVI asintomática conduzca a una mejor calidad de vida a lo largo de la vida proporcionando eficacia oncológica por un lado y minimizando las toxicidades y los efectos tardíos por otro. Sin embargo, la identificación de los factores de riesgo de las cardiotoxicidades en los supervivientes de cáncer infantil mediante una estrecha vigilancia es imprescindible para ofrecer las estrategias preventivas actualmente disponibles. (23)

Cada vez hay más pruebas de que cambios subclínicos en la estructura y función del ventrículo izquierdo se producen incluso a dosis a dosis tan bajas como 101 a 150 mg/m². (24) (25)

Los regímenes de infusión también pueden afectar al riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. Las dosis divididas y la infusión continua suelen ser mejor toleradas que la administración en bolo, aunque esto sólo puede ser válido para los adultos, ya que los pacientes pediátricos tratados con ANT para la LLA mostraron una disfunción cardíaca significativa a los 8 años de seguimiento, independientemente del régimen de infusión. Es probable que esto se deba a que los corazones pediátricos en desarrollo son especialmente vulnerables y pueden tener respuestas diferentes a los fármacos cardiotoxicos. (26)

Dado que las ANT se utilizan cada vez más en combinación con otros tratamientos, en vez de ser utilizados como monoterapia, es especialmente relevante el riesgo vinculado al uso concomitante de otros tratamientos contra el cáncer. Del mismo modo, el riesgo de insuficiencia cardíaca crónica y de trastornos valvulares aumenta significativamente cuando se combinan ANT y radioterapia mediastínica, una estrategia que se utiliza habitualmente para el tratamiento del linfoma de Hodgkin. (23)

Diversas variantes genéticas incluidos los polimorfismos en los genes implicados en la farmacodinamia de las ANT, tales como la homocigosis para el alelo G en CBR3 contribuyen al aumento del riesgo de cardiomiopatía asociado a las dosis bajas y moderadas de ANT, de manera que no parece haber una dosis segura para los pacientes homocigotos para el alelo G de CBR3 V244M. (24)

En 2019, un estudio de tres cohortes de pacientes con cáncer tratados con quimioterapia, principalmente con ANT (90 %), reveló un enriquecimiento de variantes de truncamiento de la titina en aquellos que desarrollaron una cardiomiopatía inducida por la terapia del cáncer. Además, los pacientes con variantes de truncamiento de la titina experimentaron más insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, y una recuperación miocárdica deteriorada que aquellos que no las tenían, lo que demuestra que las variantes raras de truncamiento de la titina aumentan el riesgo de cardiotoxicidad. (23)

Pal et al. 2012 demostraron que al recibir tratamiento combinado de ANT y radiación torácica (dosis equivalente en fracciones de 2 Gy por 10 Gy) fue más fuerte que

cualquiera de las dos exposiciones por separado, después de 30 años uno de cada ocho podría desarrollar una cardiopatía grave. La cardiotoxicidad relacionada con el tratamiento del cáncer aumenta cuando los pacientes son más jóvenes (especialmente cuando tienen menos de 7 años), cuando reciben radioterapia torácica y cuando reciben dosis más altas de ANT, así como cuando tienen una mayor composición de grasa corporal. (22)

3.5. Diagnóstico de cardiomiopatías inducidas por cardiotoxicidad

La Asociación Americana del Corazón (AHA) y el Grupo de Oncología Infantil recomiendan que los niños supervivientes de cáncer deben ser examinados regularmente para detectar tempranamente anomalías cardíacas sutiles que puedan ser tratadas, mejoradas o reversibles. La evaluación de la función cardíaca mediante la fracción de eyección (FE) y la fracción de acortamiento (FA, descenso en un valor absoluto de ≥ 10 unidades de percentil o una FA ≤ 29 %) puede ayudar a detectar lesiones miocárdicas, pero este enfoque tiene limitaciones inherentes en cuanto a la precisión y es insatisfactorio para la detección precoz de pacientes con riesgo. (27)

3.5.1. Ecocardiografía

La ecocardiografía transtorácica es una estrategia no invasiva y rentable; es actualmente la piedra angular para el seguimiento de la función cardíaca, antes, durante y después de la exposición a agentes quimioterapéuticos cardiotóxicos y a la radioterapia. Permite medir fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), que es actualmente el índice más utilizado para cuantificar la función cardíaca, la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, y acortamiento fraccional. De acuerdo con variaciones en la codificación de su señal se pueden obtener las modalidades de modo M, bidimensional, tridimensional, Doppler codificado en color y Doppler tisular, *speckle tracking*. (Tabla No.6)

En la ecocardiografía Doppler, las ondas de ultrasonido se utilizan para medir la velocidad y la dirección del flujo sanguíneo en las cámaras del corazón, a través de las válvulas cardíacas y en los vasos sanguíneos. El objetivo son los glóbulos rojos en movimiento en todos estos lugares. Las ondas sonoras se transmiten desde el transductor de ultrasonidos hacia el objetivo (los glóbulos rojos) a una determinada frecuencia, y estas ondas inciden en el objetivo y vuelven a una frecuencia diferente al transductor. El movimiento de los glóbulos rojos -el flujo- puede ser perfectamente

paralelo a las ondas de ultrasonido incidentes o el ángulo puede no ser perfectamente paralelo a las ondas de ultrasonido transmitidas y puede haber un ángulo de incidencia. (28)

La ecocardiografía *speckle tracking* es una técnica de imagen ecocardiográfica en la que las “motas miocárdicas” (el brillo que emiten los píxeles miocárdicos al ser golpeados por los ultrasonidos) se rastrean de un fotograma a otro a lo largo del ciclo cardíaco. El seguimiento del desplazamiento (movimiento) de estos píxeles miocárdicos puede representarse de varias maneras, en la que la longitud de las flechas es proporcional a la magnitud del desplazamiento y la dirección en la que apuntan representa la dirección predominante del movimiento miocárdico, de ahí el término de imagen vectorial de velocidad. El movimiento o desplazamiento es del músculo y, por tanto, la ecocardiografía de seguimiento de manchas es esencialmente una deformación miocárdica. Esta última se denomina deformación, y el cambio en la deformación recibe el nombre de tasa de deformación. El strain puede medirse para todo el miocardio (strain), para una región (strain regional) o para un segmento (strain segmentario). El strain miocárdico medido mediante ecocardiografía *speckle tracking* se ha validado con respecto a las imágenes de resonancia magnética para el miocardio normal y enfermo. La aplicación más interesante de la ecocardiografía de seguimiento de manchas para las mediciones de deformación es su capacidad para detectar la disfunción miocárdica subclínica no detectable por los índices actuales de la función de la cámara, específicamente para el ventrículo izquierdo. Existe la esperanza de que el strain miocárdico pueda sustituir o perfeccionar la fracción de eyección como índice de disfunción ventricular izquierda. Sin embargo, existen desafíos técnicos en el seguimiento. (28)

Modalidad	Evaluación	Ventajas	Desventajas
Modo M	FSVI Relación tensión- velocidad	Disponibilidad Bajo coste	Requiere mucho tiempo y habilidad del observador.
Bidimensional 2-D	FEVI GLS	Disponibilidad Repetitividad Bajo coste No exposición a radiación	Precisión limitada por la calidad de la imagen. Detección de alteraciones sutiles en la contractilidad. Variabilidad intra o interobservador.
Tridimensional 3-D	FEVI Volúmenes ventriculares	Valores fidedignos Reproducibilidad Ninguna presunción geométrica	Empleado sólo en investigación Escaso personal entrenado. Resolución disminuye con la profundidad.
Doppler tisular	Deformación miocárdica (función sistólica y diastólica) FEVI Acortamiento fraccional Velocidad miocárdica	Medición del ventrículo derecho	Variabilidad intreobservador. Dependencia del ángulo de incidencia del haz de ultrasonido. Incapacidad de realizar mediciones en más de una dimensión Tiempo
Speckle tracking	Deformación miocárdica bidimensional (<i>strain</i>) Tasa (<i>strain rate</i>) Deformación ventricular	Sensibilidad Reproducibilidad	Técnica no unificada Depende del equipo y software empleado

Tabla 6 Modalidades de ecocardiografía para la evaluación de cardiotoxicidad, ventajas y desventajas (29) (30) (31) (28) (32)

3.5.2. Electrocardiogramas (ECG)

Los ECG son una herramienta no invasiva y económica en la evaluación de las anomalías de la conducción que pueden desarrollarse después de la radiación y durante la administración de ciertos agentes quimioterapéuticos; además, los ECG pueden mostrar signos de cardiomiopatías. No proporcionan ninguna información sobre la FEVI y la interpretación del estudio varía entre los observadores. Hay algunas pruebas que

sugieren que los intervalos QT corregidos y prolongados pueden predecir enfermedades cardíacas. Por las razones anteriores, se recomienda obtener un ECG como parte de la monitorización de la disfunción cardíaca en algunos protocolos y como parte del seguimiento a largo plazo. (33)

3.5.3. Angiocardiografía con radionúclidos (ACRN)

La ACRN se considera el estándar de oro para estimar la FEVI, incluye ventriculografía con radionúclidos. A diferencia de los ecocardiogramas, existe una baja variación intraindividual e intraobservador a la hora de obtener y analizar los resultados, pero sólo se obtiene información limitada sobre la función diastólica; además, las ACRN exponen a los pacientes a la radiación. Otro problema que plantea el uso de la FEVI como herramienta de cribado es su capacidad para predecir con exactitud qué pacientes desarrollarán un deterioro cardíaco. *Steinherz et al.* Incluyeron las pruebas de ACRN junto con un ecocardiograma como parte de sus recomendaciones para el seguimiento del deterioro de la función durante el tratamiento con ANT. A pesar de estas recomendaciones, la ACRN no se utiliza de forma generalizada en los protocolos que incluyen a pacientes pediátricos con cáncer para controlar la cardiotoxicidad del tratamiento. Para minimizar las variables de confusión, se recomienda obtener ACRN o ecocardiogramas. (33)

3.5.4. Biopsia endomiocárdica

Se ha cuestionado el valor de la biopsia endomiocárdica para evaluar la cardiotoxicidad de las ANT ya que los datos son contradictorios. En algunos estudios, el examen histológico de una muestra de biopsia endomiocárdica es una prueba moderadamente sensible en adultos para los efectos de las ANT, muestra una correlación lineal con la cardiotoxicidad y es predictiva de la aparición de insuficiencia cardíaca temprana. Sin embargo, en otros estudios, se observaron anomalías en las biopsias de la mayoría de los pacientes que habían recibido tan sólo 200 mg/m² de DOX y la extensión de las anomalías se correlacionaba aproximadamente con la dosis. Sin embargo, las anomalías se observaron mucho antes de que aparecieran los síntomas y, de hecho, se observaron en muchos pacientes que no desarrollaron síntomas tras un seguimiento prolongado. (34)

La vigilancia mediante biopsia endomiocárdica tiene muchas limitaciones. Además de ser invasiva, puede implicar un riesgo de complicaciones en los niños con cáncer, de

riesgo de hemorragia excesiva, infección y deterioro de la cicatrización de la herida. El error de muestreo es muy posible, ya que sólo es muestreada la porción apical del tabique ventricular derecho. Dado que el ventrículo izquierdo no se muestrea, la relevancia de los resultados para la disfunción del ventrículo izquierdo puede ser limitada. Actualmente, este método de monitorización no es para muchos niños o incluso para la mayoría de los adultos. (34)

3.5.5. Resonancia Magnética

La resonancia magnética es un método de elección para la evaluación de la masa cardíaca, los volúmenes y la fracción de eyección. Se usa principalmente cuando las imágenes de ecocardiografía son subóptimas o cuando hay discrepancia en la medición de la FEVI. (35)

3.5.6. Troponinas

Los biomarcadores plasmáticos específicos de lesión miocárdica podrían ser una herramienta útil para la detección y la evaluación precoz de la cardiotoxicidad, permitiendo la identificación de los pacientes vulnerables al desarrollo de disfunción ventricular izquierda e implementar un tratamiento preventivo de ésta. Esto es de suma importancia, ya que una vez presente la recuperación de la disfunción ventricular, se da en menos de la mitad de los casos a pesar de la instauración de un tratamiento adecuado. Por otro lado, es una herramienta mínimamente invasiva, su determinación puede repetirse de manera confiable y no requieren la experiencia del operador para interpretar el resultado, lo cual los hace atractivos para el uso clínico. Las troponinas son las proteínas reguladoras de la maquinaria de contracción en la miofibrilla y se utilizan como marcadores de lesión miocárdica que reflejan el daño a las miofibrillas y los cardiomiocitos forman un complejo de tres unidades (troponina I, T y C) que, junto con la tropomiosina, se encuentran en el filamento de actina y resultan esenciales para la contracción del músculo esquelético y del cardíaco, regulada por calcio. *Cardinale et al.* publicaron un estudio sobre la troponina I (TnI) en pacientes que recibían altas dosis de quimioterapia. De 204 pacientes, 65 tenían valores elevados de TnI. Los autores demostraron que un aumento de la TnI era un predictor de un futuro deterioro de la FEVI; por lo tanto, la TnI es un marcador sensible para el daño cardiotóxico. (36)

3.5.7. Péptidos natriuréticos

El péptido natriurético cerebral (BNP) y el péptido natriurético de tipo N-terminal pro-B (NT-proBNP) se simula que son secretados por los cardiomiocitos por aumento de la tensión transmural y la estimulación neurohormonal (especialmente por la noradrenalina y la angiotensina II). El BNP se deriva de la escisión del pre-proBNP que da lugar al BNP y al biológicamente inactivo que contiene el fragmento N-terminal (NTproBNP). El NTproBNP también se ha utilizado por derecho propio como biomarcador para la detección de la IC. *Hu et al.* 2018, en una cohorte de 131 niños con tumores malignos bajo tratamiento de ANT, demostraron que el NT-proBNP mostró cambios significativos cuando la dosis de ANT era >200 mg/m². Por lo tanto, los BPN son biomarcadores importantes de la sobrecarga de presión y del estiramiento miocárdico, estas características los convierten en importantes marcadores de cardiotoxicidad, así como para la vigilancia a largo plazo en el tratamiento de la de la insuficiencia cardíaca. Los PN también pueden utilizarse para detectar la cardiotoxicidad aguda, ya que los niveles aumentan en las 24 horas siguientes a la exposición a quimioterapia con ANT. (17) (37)

3.6. Estrategias de prevención

Las estrategias para prevenir la IC inducida por ANT pueden clasificarse como primarias o secundarias. Lo ideal sería prevenir el daño cardíaco en el momento del tratamiento del cáncer (prevención primaria) y, de hecho, las estrategias basadas en la evidencia pueden reducir el riesgo de dicho daño. La prevención secundaria se utiliza para evitar la progresión hacia una enfermedad sintomática, como la insuficiencia cardíaca, después de que se haya detectado una disfunción asintomática del ventrículo izquierdo. (38)

3.6.1. Dexrazoxano

El dexrazoxano (DXZ) pertenece a la clase de compuestos de la bisdioxopiperazina tras la hidrólisis y se convierte en su forma similar al EDTA, que es un fuerte quelante del hierro con la capacidad de desplazar el hierro unido a una ANT, reduciendo así el daño de los radicales libres de oxígeno inducido por ANT. (39)

El DXZ es el único fármaco aprobado por la FDA para prevenir la cardiotoxicidad inducida por las ANT. En agosto de 2014, la FDA lo designó como medicamento huérfano para la "prevención de la cardiomiopatía en niños y adolescentes de 0 a 16 años tratados con ANT". Sin embargo, citando informes donde se menciona que podría causar neoplasias

malignas secundarias y reducir la eficacia de la DOX, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) lo aprobó sólo para las mujeres que recibieran DOX para el cáncer de mama avanzado y que requirieran una dosis acumulada > 300 mg/m². Luego, en 2017, después de una cuidadosa revisión del perfil de riesgo-beneficio del DXZ, en un movimiento poco común, la EMA revocó su decisión anterior y ahora autorizó su uso en niños y adolescentes que puedan ser tratados con altas dosis acumuladas de ANT (> 300 mg/m² de DOX). (40)

3.6.2. Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

El enalapril se ha propuesto como posible agente cardioprotector en supervivientes que ya han recibido tratamiento con ANT. El primer estudio de control aleatorio que evaluó su eficacia descubrió que el enalapril, con un seguimiento a largo plazo, no preservaba ni mejoraba el rendimiento del ejercicio en los supervivientes expuestos a las ANT en comparación con los supervivientes que no recibieron enalapril. Sin embargo, el tratamiento con enalapril dio lugar a una disminución temprana de la tensión de la pared sistólica final del ventrículo izquierdo. Además, un estudio retrospectivo realizado por Lipshultz *et al.* determinó que los efectos beneficiosos del enalapril sobre la función cardíaca eran transitorios y podían estar relacionados en gran medida con los cambios en la presión arterial, más que con el defecto primario, la reducción del grosor de la pared ventricular. (41)

3.7. Supervivientes de cáncer infantil en América Latina

La supervivencia de los pacientes con cáncer suele medirse como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte. La supervivencia a 5 años ha sido reconocida por los clínicos como un índice de la eficacia del tratamiento del cáncer desde hace más de 60 años. Cuando se aplica a las series de casos hospitalarios, a menudo se denomina tasa de curación a los 5 años, puesto que "con una enfermedad tan mortal como el cáncer, los que sobreviven durante este periodo de tiempo pueden considerarse curados". La supervivencia a los 5 años ha aumentado en diversos tipos de cáncer desde la década de 1950, y continúa siendo una referencia muy utilizada, aunque no pueda interpretarse directamente como la proporción de pacientes que se curan. Las tasas de supervivencia a cinco años superan el 80 % para los 45.000 niños con cáncer en los

países de altos ingresos, pero son inferiores al 30 % para los 384.000 niños de los países de bajos-medianos ingresos. (42)

La tasa de supervivencia al padecimiento en la región de América Latina y el Caribe es de 55%, por lo que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) trabaja en la región con el propósito de lograr para el 2030 una tasa de curación del 60% (43).

El enfoque actual del tratamiento en CI se orienta a curar con los mínimos efectos indeseables posibles, en ALC aun cuando en los servicios de salud implementan protocolos de países desarrollados, los niños con signos o síntomas no reciben el tratamiento oportuno influenciado por factores y debilidades en:

- Política en Salud de Cáncer Pediátrico. A pesar de que en la mayoría de los países de ALC, la atención del cáncer pediátrico está cubierta y es gratuita para todos los pacientes, la inequidad en el acceso al diagnóstico y tratamiento del cáncer pediátrico es un problema que se atribuye al contraste entre la capacidad de diagnóstico en regiones urbanas y rurales. Aunado a la competencia con otras prioridades sanitarias y la falta generalizada de continuidad en las políticas.
- Sistemas de Salud. La diferencia entre la calidad de atención entre sistemas de salud impacta directamente en la supervivencia, originado por factores como la escasez de especialistas, trabajadores de la salud sobreexplotados, personal de atención insuficiente y/o incapacitado, número de camas insuficientes, insuficiencia en la capacidad de diagnóstico, servicios de radiología, acceso a medicamentos. (44)
- La fiabilidad de datos sobre la incidencia y la mortalidad de los cánceres infantiles en la mayoría de los países son escasos debido a la falta de cobertura de registros exhaustivos, con la excepción de algunos países que tienen registros de cáncer razonablemente completos (por ejemplo, Argentina, Brasil y Colombia).
- Accesibilidad a cuidados paliativos; es decir, el cuidado holístico del niño y la familia, que incluye el cuidado de apoyo de los pacientes en cualquier etapa del tratamiento del cáncer, por lo tanto, debe comenzar cuando se diagnostica la enfermedad. Algunos modelos de atención en ALC los consideran relevante sólo después de la fase de tratamiento curativo.
- Rechazo/abandono de la terapia (que afecta hasta al 60 % de los niños con cáncer) y a menudo sigue a las fases intensivas de la terapia y precede a la cirugía

radical para los tumores sólidos es una de las principales causas de mortalidad asociada al cáncer en países de medianos altos y altos ingresos. Y los factores que conducen al abandono incluyen las dificultades para acceder a la atención debido al bajo nivel socioeconómico, la distancia geográfica, la mala comunicación del personal sanitario con las familias y el escaso apoyo.

- Estigmas culturales asociados al uso de opioides.

Las barreras a las que ALC se enfrenta en cuestión de pacientes supervivientes a CI incluyen la falta de datos sobre los efectos tardíos en las poblaciones de CI, débil consenso sobre la asignación de recursos a la atención de supervivencia y la rigidez de los límites de edad para los sistemas de atención pediátrica. (45)

En septiembre de 2018 la OMS anunció la -Iniciativa Mundial de la OMS para el Cáncer Infantil- con el objetivo de alcanzar al menos una tasa de supervivencia del 60 % de los niños con cáncer para 2030, salvando así un millón de vidas más. Este nuevo objetivo representa una duplicación de la tasa mundial de curación de niños con cáncer.

Los objetivos de la iniciativa son: a) aumentar la prioridad del cáncer infantil mediante la sensibilización a nivel mundial y nacional; y b) ampliar la capacidad de los países para ofrecer las mejores prácticas en la atención del cáncer infantil. (46)

4.0. Antecedentes

Kremer *et al.* en 2002 reportaron una frecuencia de cardiotoxicidad subclínica entre el 0 % y el 57 % en 25 estudios entre 1966 a mayo del 2001. Incluyendo estudios de reportes originales, publicados en inglés y con una población de estudio > 50 niños quienes recibieron tratamiento con DOX, DAU o EPI y que reportaron cardiotoxicidad subclínica como resultado, definiéndola como una función sistólica anormal medida por ecocardiografía o angiocardiografía con radionúclidos, o un aumento de la poscarga medido por ecocardiografía. Dosis acumulada alta, un tiempo de seguimiento más largo, la radiación mediastínica, el sexo femenino, una dosis más alta en 3 semanas, el diagnóstico, una edad más baja (dos estudios) y una edad más avanzada (un estudio) en el momento del diagnóstico, se señalaron como factores de riesgo independientes para una disminución de la función sistólica, información obtenida en sólo 10 estudios. (47)

Benetou *et al.* 2019 estudiaron la prevalencia y los factores de riesgo en cardiotoxicidad crónica progresiva de inicio temprano entre supervivientes a linfoma infantil (no linfoma de Hodgkins o Linfoma de Hodgkins) tratados con ANT. Ellos identificaron la prevalencia entre el 0 % y el 40 % en 22 estudios en el periodo de 1991 al 2017. Paciente mayor en el momento de la evaluación de la función cardíaca, mayor duración del seguimiento después de la radioterapia mediastínica, mayor dosis acumulativa de ANT, concurrente radioterapia mediastínica más ANT, la era del diagnóstico del linfoma durante 1980-1989, la edad de los pacientes más jóvenes en el momento del diagnóstico y el tratamiento del linfoma, y la recaída del linfoma del paciente se asociaron con un mayor riesgo de cardiotoxicidad inducida por ANT. Además, incluyeron un estudio clínico aleatorizado que evalúa el efecto protector de dexrazoxano. (48)

Merkx *et al.* 2021 revisaron sistemáticamente la prevalencia y los factores de riesgo de la disfunción sistólica asintomática del ventrículo izquierdo tardía (DSAVI), definida por parámetros ecocardiográficos contemporáneos y más tradicionales en 11 estudios de mayo 2001 a abril 2020, en supervivientes de cáncer infantil asintomáticos a 5 años tratados con ANT. DSAVI se determinó a partir de (i) un enfoque volumétrico (por ejemplo, reducción de la FEVI en biplano o en 3D); (ii) un análisis del *strain* miocárdico (por ejemplo, reducción de la GLS o del *strain global circunferencial*); y (iii) un enfoque lineal (por ejemplo, reducción de la FA o de la FEVI de Teichholz) e identificaron la prevalencia de fracción de eyección 0.6 % – 5.8 %, deformación longitudinal 9 % - 30 %, acortamiento fraccional 0.3 % - 30 %. (49)

5.0. Planteamiento del problema

Leucemias, linfomas, neoplasias encefálicas y tumores del sistema nervioso central son los principales cánceres infantiles. El tratamiento quimioterapéutico con ANT figura entre los esquemas de tratamiento de primera elección en los protocolos debido a su eficacia. No obstante, su uso se asocia a la cardiotoxicidad, una de las reacciones tardías más importantes que sufren los supervivientes de cáncer infantil. La aparición de estas reacciones puede originarse posterior al primer año o hasta 40 años después del término del tratamiento. La frecuencia global de cardiotoxicidad crónica en supervivientes a cáncer infantil es de 0 % a 56 %, de acuerdo con registros de países de medianos altos y altos ingresos.

6.0. Justificación

El seguimiento oportuno de supervivientes a cáncer infantil puede resultar en el aumento de la tasa de supervivencia, así como una mejor calidad de vida. Por lo tanto, determinar la frecuencia de la cardiotoxicidad inducida por ANT en pacientes supervivientes a cáncer infantil en ALC permitirá exponer el tiempo máximo en que se detectan estas RAM's concluido el tratamiento, el estadio en que se detecta el daño miocárdico y las metodologías implementadas para el diagnóstico. Sin embargo, esta información se desconoce debido a que las revisiones sistemáticas disponibles sólo incluyen países de medianos altos y altos ingresos sin considerar pacientes de ALC.

7.0. Pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia de cardiotoxicidad crónica tardía en pacientes supervivientes de cáncer infantil tratados con ANT en América Latina?

8.0. Objetivo general

- Describir la frecuencia de cardiotoxicidad crónica tardía en pacientes supervivientes a cáncer infantil en América Latina, tratados con ANT como quimioterapia, a través de una revisión sistemática de la literatura.

9.0. Objetivos específicos

- Determinar los factores de riesgo asociados a cardiotoxicidad crónica tardía identificados en supervivientes a cáncer infantil en América Latina.
- Determinar cuáles son las estrategias de detención de cardiotoxicidad crónica tardía en pacientes supervivientes a cáncer infantil en América Latina.
- Determinar la inclusión de agentes cardioprotectores.

10.0. Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: Pubmed, SCIELO, Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Medigraphic y Redalyc (Anexo I). La búsqueda se realizó hasta el 25 de mayo de 2021. Una vez definidos los criterios de inclusión y exclusión, la selección de estudios por título y resumen se llevó a cabo de manera independiente por dos revisores principales mediante la plataforma Covidence®. Posteriormente, los estudios seleccionados se evaluaron por estudio completo aplicando los criterios. Para la resolución de conflictos fue necesaria la intervención de un tercer revisor.

11.0. Criterios de inclusión

- Estudios observacionales (cohorte prospectiva y cohorte retrospectiva, transversales, casos y controles).
- Ensayos clínicos.

- Estudios cuyo objetivo sea evaluar la técnica de diagnóstico de cardiomiopatías inducidas por ANT.
- Pacientes con cualquier tipo de cáncer infantil:
 - Leucemias (linfoblástica, mieloide, mieloblástica y monocítica incluidas todas sus variantes).
 - Neoplasias encefálicas y del Sistema Nervioso Central (meninges, cerebro, médula espinal, nervios craneales y otras partes del SNC).
 - Linfomas y otras neoplasias reticuloendoteliales (Linfoma de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin).
 - Neoplasias óseas (osteosarcoma y Sarcoma de Ewing).
 - Neuroblastoma (Tumor de Wilms).
 - Retinoblastoma.
 - Carcinoma de células renales.
- Pacientes que hayan concluido tratamiento con ANT; doxorubicina (adriamicina), epirubicina, daunorrubicina (daunomicina) idarrubicina y mitoxantrona, a cualquier dosis y en cualquiera de sus formas farmacéuticas (pegiladas y liposomal).
- Pacientes con y sin tratamiento cardioprotector (dexrazoxano, enalapril y carvedilol).
- Estudios en pacientes de América Latina y el Caribe.
- Pacientes que presenten cardiomiopatías, cardiotoxicidad crónica, cardiotoxicidad tardía, insuficiencia cardíaca, disfunción cardíaca, disfunción ventricular izquierda, disfunción sistólica o insuficiencia cardíaca.
- Idioma español, inglés y portugués.
- Artículos completos.

12.0. Criterios de exclusión

- Revisiones sistemáticas, Cartas al editor, Reporte de Casos, Series de casos.
- Estudios *in vitro*, en animales.
- Estudios en pacientes adultos.
- Estudios que incluyan pacientes sin datos basales de cardiotoxicidad.

13.0. Definición de variables

Variable	Tipo de variable	Escala	Unidad de medición	Definición operacional
Cáncer Infantil	Cualitativa	Nominal	Clasificación Internacional del Cáncer Infantil	<i>Clasificación Internacional del Cáncer Infantil.</i>
Cardiotoxicidad	Cualitativa	Nominal	Sí No	Daño al corazón o de su función secundaria por la exposición a sustancias tóxicas, como fármacos utilizados en la quimioterapia, inmunoterapia o radiación.
Dosis acumulada total de Antraciclina	Cualitativa	Continúa	Mg/m ²	Total de dosis de ANT que recibió el paciente, sumando las dosis de cada fase del protocolo.
Edad	Cuantitativa	Continua	Años	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	Cualitativa	Ordinal	Normal: >55% Disminuida: <55%	Fracción total del volumen del ventrículo izquierdo al final de la diástole que es expulsado durante la sístole cuantificada por diversos métodos <i>Simpson, Teicholz</i> , entre otros.
Género	Cualitativa	Nominal	Femenino / Masculino	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer.
Insuficiencia cardíaca	Cualitativa	Nominal	Sí No	Afección heterogénea en la que el corazón se torna incapaz de bombear suficiente cantidad de sangre como para mantener las necesidades metabólicas del organismo. El fallo cardíaco puede deberse a defectos estructurales, anomalías funcionales (disfunción ventricular) o a una sobrecarga que supere su capacidad. Confirmada por electrocardiograma y/o ecocardiografía en cualquier modalidad.
Signos asociados a insuficiencia cardíaca	Cualitativa	Nominal	Sí No	Presión venosa yugular elevada; Reflujo hepatoyugular; Tercer sonido cardíaco (ritmo galopante); Impulso apical desplazado lateralmente.
Síntomas de Insuficiencia Cardíaca	Cualitativa	Nominal	Sí No	Disnea; Ortopnea; Disnea paroxística nocturna; Tolerancia al ejercicio disminuida; Fatiga; Cansancio; Mayor tiempo hasta recuperarse del ejercicio; Inflamación de tobillos.

Variable	Tipo de variable	Escala	Unidad de medición	Definición operacional
Tipo de antraciclina	Cualitativa	Nominal	Doxorrubicina Daunorrubicina Epirubicina Idarrubicina Mitoxantrona	
Utilización de dexrazoxano	Cuantitativa	Nominal	Sí No	Administración de dexrazoxano durante el tratamiento con ANT.
Biomarcadores séricos	Cuantitativa	Continua	Troponina I NT-proBNP BNP	Troponina 0.08 ng/ml. NT-proBNP > 125 pg/ml. BNP > 35 pg/ml.
Parámetros ecocardiográficos convencionales para la función del ventrículo izquierdo	Cuantitativa	Continua	Fracción de eyección (FE) Fracción de acortamiento (FA) Volumen telediastólico (VTD) Diámetro diastólico (DD) Diámetro sistólico (DS) Índice de rendimiento miocárdico (TEI) Desplazamiento anular mitral (MAPSE)	Determinadas por los autores.
Parámetros de la función sistólica	Cuantitativa	Continua	FEVI Deformación longitudinal global (DLG)	Determinadas por los autores.
Parámetros de la función diastólica	Cuantitativa	Continua	Relajación del VI Presión de la aurícula izquierda Relación E/e Relación E/A Velocidad máxima de regurgitación tricúspide Volumen de Aurícula izquierda indexado Tiempo de relajación isovolumétrica	Determinadas por los autores.

Tabla 7. Definición de variables

14.0. Descripción general del estudio

- Entrenamiento-ejecución de revisión sistemática. La ejecución del estudio comenzó con la consulta de literatura para diseñar, conducir y publicar exitosamente una revisión sistemática.
- Evaluación de la factibilidad del estudio. Al realizar una búsqueda general de información en bases de datos (PubMed, Google Scholar, BVS, SCIELO, Medigraphic entre otras) relacionadas con los valores de frecuencia de supervivientes de cáncer infantil, se identificó la inexistencia de una revisión sistemática que concentre la frecuencia de cardiotoxicidad crónica tardía inducida por antraciclinas en pacientes supervivientes a cáncer infantil que considere exclusivamente población de LAC.
- Planeación de las estrategias de búsqueda. Se ejecutaron diferentes estrategias de búsqueda incluyendo términos MeSH y la traducción de términos en idioma español, inglés y portugués, mediante la implementación del portal de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS, <https://decs2019.bvsalud.org/>).
- Extracción de la información. Una vez fijadas las estrategias, se extrajeron las citas resultantes de las estrategias de búsqueda de las diferentes bases de datos.
- Gestión de referencias en *Covidence*[®]. Se importaron las referencias en la plataforma *Covidence*[®].
- Ejecución de la revisión. Se fijaron los criterios de inclusión y exclusión para los estudios a seleccionar, posteriormente se llevó a cabo la selección de estudios por título y resumen, por dos revisores de manera independiente (HHDP y BVDD).
- Resolución de conflictos. Para aquellos estudios cuya selección no estaba definida se solicitó la intervención de un tercer revisor independiente (VNJL)
- Revisión de estudio completo. De los estudios seleccionados en el primer filtro se procedió a realizar la revisión de estudio completo sujetos a los criterios de inclusión y exclusión, nuevamente por los 2 revisores de manera independiente, así como la intervención del tercer revisor para la resolución de conflictos.
- Extracción de la información. Finalizada la resolución de conflictos, se extrajeron las referencias de los estudios seleccionados para su análisis.

15.0. Análisis estadístico

Análisis descriptivo, con los resultados mostrados en frecuencias y porcentajes.

16.0. Aspectos éticos

Este trabajo consistió en la revisión y resumen de la literatura disponible. Es por esta razón que, sujeto a las normas establecidas en el Reglamento de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud consignados en el título segundo, capítulo I, artículo 17, fracción I, se clasifica como investigación sin riesgo. (50)

17.0. Resultados

17.1. Flujograma PRISMA

A partir del desarrollo de estrategias de búsqueda con la implementación de operadores booleanos mismas que se describen en el Anexo I, se obtuvieron un total de 1128 registros que derivaron de: SCIELO (161), BVS (327), Pub MED (263), REDALYC (138), MEDIGRAPIC (129), TESUNAM. De los cuales fueron eliminados 295 registros duplicados, quedando un total de 877 registros únicos. Fueron seleccionados por título y resumen un total de 54 (Cohen's Kappa 0.52105). Posteriormente fueron seleccionados por estudios completos finalmente un total de 19 estudios. Mientras que 35 estudios fueron eliminados debido a: 9 No evalúan cardiotoxicidad, 6 Evalúan cardiotoxicidad durante el tratamiento con ANT, 6 No disponible estudio completo, 4 Diagnóstico de cáncer en pacientes adultos, 4 No evalúan cardiotoxicidad previo a tratamiento con ANT, 4 No fue posible estratificar la población de ALC, 1 No define concepto de Cardiotoxicidad inducida por ANT y 1 Salami slicing (Cohen's Kappa 0.9134)

La Figura No.4 muestra el flujograma PRISMA del proceso de selección.

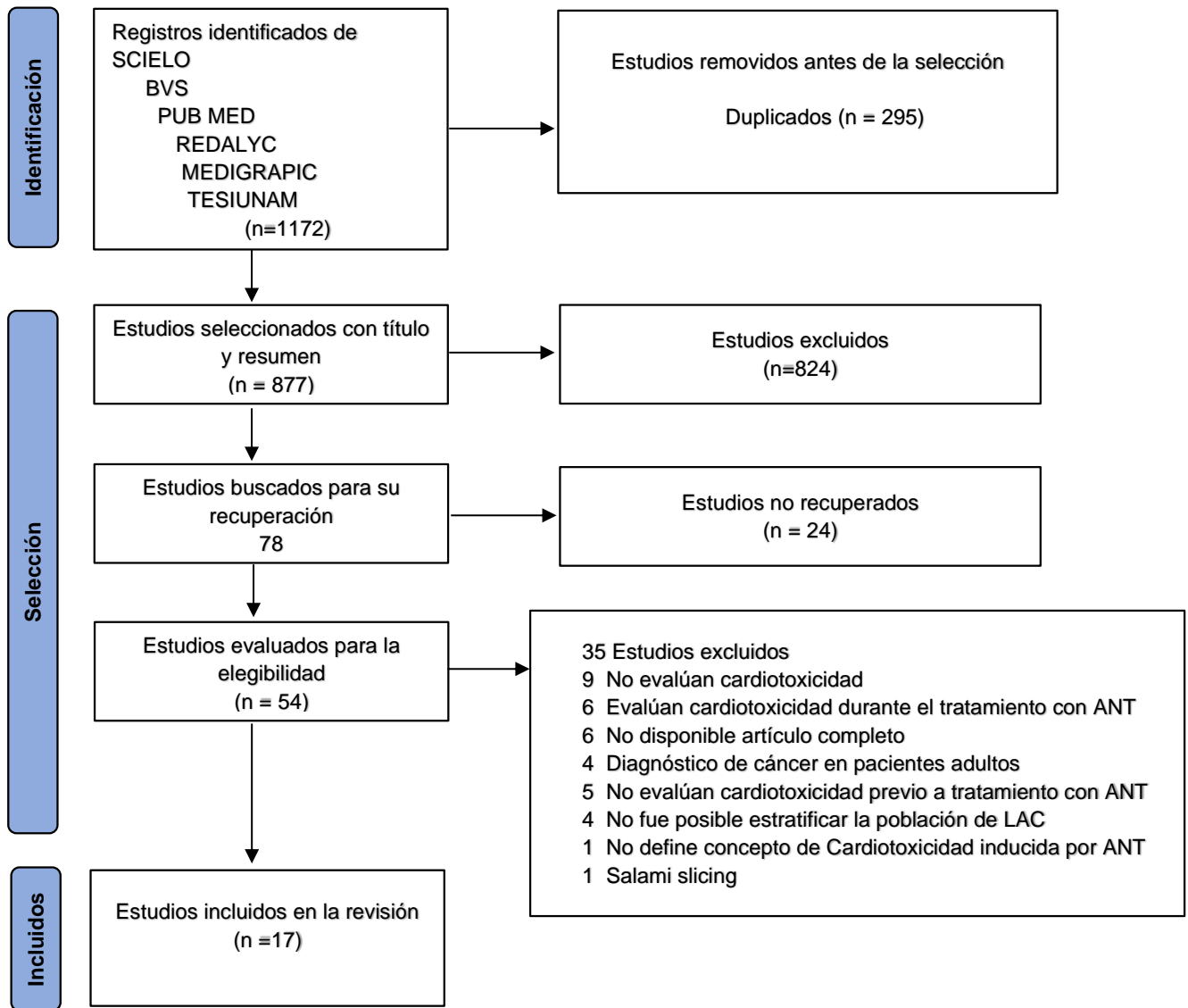


Figura. 4 Diagrama de diseño del estudio (basado en los criterios de PRISMA)

17.2. Características de los estudios incluidos

Primer Autor/ Año de publicación	País/ Región	Diseño	Número de Pacientes/ Edad	% Sexo	Diagnóstico	Periodo de Estudio	Seguimiento	Rango de dosis	% Cardiotoxicidad	Evaluación de Cardiotoxicidad
1. Cafferata 2017 (51)	Argentina	Cohorte Retrospectiva	n=114 X= 38.8 meses (3-115)	H: 47% (n=54) M: 52% (n=60)	TW	Diciembre 2001- diciembre 2013	x=52 meses	100 mg/m ²	2.63% (3/114)	Ecocardiografía
2. Cedré 2013 (52)	Cuba	Cohorte Retrospectiva	n= 82 0-15 años	H: 47.5% (n=39) M: 52.5% (n=43)	LLA	1969 - 2009	x= 10.7 años 2 a 20 años	≤ 300 mg/m ² (n=73) >300 mg/m ² (n=9)	2.44% (8/82)	Ecocardiografía Ecocardiograma
3. Dos santos 2015 (53)	Brasil	Cohorte Retrospectiva	GRUPO I n=89 16.4 ± 6.8 años GRUPO II n=40 22.6 ± 6.9 años, p<0.001	GRUPO I H: 55.1 (n=49) M: 44.9% (n=40) GRUPO II H: 65% (n=26) M: 35% (n=14)	LLA (n=22) OST (n=17) LNH (n=15) TW (n=11) TE (n=9) LH (n=6) LM(n=2) NBM (n=2) Otros (n=5)	NA	>2 años x=4.3 años	257.6 ± 117.1 g/m ² Rango (60-630 g/m ²)	FEVI de pacientes VS FEVI controles (60,4 ± 6,5 frente a 64,1 ± 6,0%) P = 0.03	Ventriculografía de radionúcleos Gammagrafía miocárdica 123I- mIBG
4. Gallegos 2007 (54)	México	Estudio Clínico Aleatorizado	n=28 11.6 años (7-15)	H: 50% (n=14) M: 50% (n=14)	OST	Marzo 1999- diciembre 2002	Evaluación al terminar el tratamiento.	300 mg/m ²	7.14% (2/28)	Ecocardiografía
5. García 2004 (55)	México	Observacional Longitudinal Retrospectivo Retrospectivo Descriptivo	n=56 11±4.2 años	H: 48.2% (n=27) M: 51.8% (n=29)	LLA	1992-2000	0-108 meses	< 450 mg/m ² n=53 450 mg/m ² n=2 480 mg/m ² n=1	0% (0/56)	Ecocardiograma Ecocardiografía Doppler-Color Radiografía de tórax
6. González 2016 (56)	Cuba	Longitudinal Descriptivo Retrospectivo	n= 70 (n=48, <10 años) (n=22, >10 años)	H:60% (n=42) M: 40%(n=28)	LLA	Abril 2002- febrero 2015	2-12 años	< 482 mg/m ²	6.3% (4/70)	Ecocardiografía Doppler

Primer Autor/ Año de publicación	País/ Región	Diseño	Número de Pacientes/ Edad	% Sexo	Diagnóstico	Periodo de Estudio	Seguimiento	Rango de dosis	% Cardiotoxicidad	Evaluación de Cardiotoxicidad
7. Guimarães- Filho 2011 (57)	Brasil	Cohorte Prospectivo Longitudinal	GC n=25 GI n=27	GC H: 56% (n=14) M: 44% (n=11) GRUPO CON DOX H: 51.85 % (n=14) M: 48.15 % (n=13)	LLA (n=25) LLP (n=1) RMS (n=1)	Enero 1998 - mayo 2003	37 ± 15.4 meses	100 mg/m ²	0.0% (0/27)	Ecocardiografía Doppler
8. Linares 2021 (58)	Colombia	Comparativo Cohorte Prospectivo	n=112 6.35 (1.0-17.7) años	H: 59.8% (n=67) M: 40.2% (n=45)	LA LLA	1 octubre 2017 - 31 marzo 2019	Evaluación al término del tratamiento	270 mg/m ²	0.89% (1/112)	Ecocardiografía <i>Strain tracking</i> Biomarcadores
9. Martinez 2019 (59)	México	Descriptivo Transversal	n=12 16.2 años±1.9	H: 33% (n=4) M: 67% (n=8)	LH: (n=3) TW: (n=3) LNH: (n=3) TNP: (n=1) RBD: (n=1) SIH: (n=1)	NA	7±3.1 4-13 años	< 249 mg/m ² SC n=7 (250-550) n=3 >550 n=2 (50- 765 mg/m ²)	0% (0/12)	Ecocardiografía
10. Paiva 2005 (60)	Brasil	Estudio Clínico No aleatorizado	GRUPO I CONTROL n= 21 (15 ±4) años GRUPO II (DOX) n=19 (19.7±4años) años GRUPO III (DOX + DXZ) n=18 (16.8 ±5 años)	GC I H: 66.67 % (n=14) M: 33.33 % (n=7) G II H: 57.90% (n=11) M: 42.10% (n=8) G III H: 77.78% (n=14) M: 22.22% (n=4)	OST	Junio 1996 - marzo 1999	G II 31.5± 7 meses G III 12.5 ± 5 meses	Grupo I Control Sin tratamiento Grupo II DOX 348±18 mg/m ² Grupo III DOX 396.5± 55 mg/m ² + DXZ (10:1)	48.7 % 18/37	Ecocardiografía de estrés con dobutamina a dosis bajas (LDDSE)

Primer Autor/ Año de publicación	País/ Región	Diseño	Número de Pacientes/ Edad	% Sexo	Diagnóstico	Periodo de Estudio	Seguimiento	Rango de dosis	% Cardiotoxicidad	Evaluación de Cardiotoxicidad
11. Pérez 2018 (61)	Argentina (143) España (18) Chile (12) Uruguay (2)	Prospectivo Descriptivo	175 22 (3-100 meses)	H: (n=83) M: (n=92)	RET	1 Julio 2008- 31 diciembre 2014	Evaluación anual al término del tratamiento	21.4 mg/m ²	0% (0/175)	Ecocardiograma
12. Petrilli 1991 (62)	Brasil	Longitudinal Descriptivo Prospectiva	92 x= 13.9 (4-28 años)	H: 53.5.% (n=49) M: 46.7% (n=43)	OST	Enero 1982- diciembre 1982	18-78 meses después del diagnóstico	180 mg/m ²	3.26% (3/92)	Ecocardiografía
13. Pinheiro 2006 (63)	Brasil	Estudio Clínico No aleatorizado	GRUPO I n= 37 X=15.4±4.18 años GRUPO II n=18 x=15.1 ±4.57 años	GRUPO I H: 75.68 % (n=28) M: 24.32 % (n= 9) GRUPO II H: 83.33% (n=15) M: 16.6 %: (n=3)	OST	Mayo 1996- febrero 2001	4 semanas después de la última administración de DOX (evaluación final)	G I DOX 174.05 -345.19 mg/m ² G II DOX 203.79 - 405.17 mg/m ² + DXZ (20:1)	16.36% (9/55)	Ecocardiografía Ecocardiograma
14. Puentes 2019 (64)	Cuba	Descriptivo Cohorte Prospectivo	n=18 (5-18)	H: 38.89% (n=9) M: 61.11% (n=11)	LLA	Septiembre 2015-diciembre 2016	10 años previos al inicio de la investigación	180 - 700 mg/m ²	86.67% (13/15) 13.33% (2/15)	Ecocardiograma Ecocardiografía Modo M bidimensional y Doppler pulsado
15. Sánchez 2006 (65)	México	Descriptivo Longitudinal Observacional Prospectivo	n=40 11 meses - 16 años (x=8.5 años)	M: 23 (57.5%) F: 17 (42.5%)	LMA	Febrero 2003 - diciembre 2005	4-36 meses x=20.13 meses	127.5 - 4000 mg/m ²	5% (2/40)	Ecocardiograma
16. Sánchez 2010 (66)	México	Cohorte Prospectiva	n=50 7.9 (11 meses- 16 años)	H: (n= 26) M: (n=24)	LMA	Febrero 2003- agosto 2007	0- 18 meses después del tratamiento	x= 424 mg/m ² (150 - 850 mg/m ²)	4% (2/50)	Ecocardiografía

Primer Autor/ Año de publicación	País/ Región	Diseño	Número de Pacientes/ Edad	% Sexo	Diagnóstico	Periodo de Estudio	Seguimiento	Rango de dosis	% Cardiotoxicidad	Evaluación de Cardiotoxicidad
17. Santin 2007 (67)	Brasil	Cohorte Comparativo Retrospectivo	GRUPO CONTROL n= 70; (22.86 ±5.06 años) GRUPO PACIENTES n=70; 22.79 ±5.75 edad en tx 7.39 ±4.71	GRUPO CONTROL H: 62.9% n=44 M: 37.1% n=26 GRUPO PACIENTES H: 62.9% n=44 M: 37.1% n =26	OST (n=19) TS (n=13) LEU(n=13) LIN(n=13)	Octubre 2000- octubre 2002	13.89 ±4.09 (7-30 años) años	GRUPO CONTROL Pacientes sanos sin exposición a ANT GRUPO PACIENTES 321.6 ±122.3 mg/m ²	21.42% (15/70)	Ecocardiografía

Tabla 8. Tabla de evidencia

LH: Linfoma de Hodking; TW: Tumor de Willms ; LNH: Linfoma no hodking ; TN.: Tumor neuroectodermico primitivo ; RBD: Rabdomiosarcoma alveolar ;
 LIN: Linfoma (no especifica tipo); LMA: Leucemia Mieloide Aguda; RET: Retinoblastoma; LH III: Linfoma Hodgkin Estado III : LH IV: Linfoma Hodgkin Estado IV;
 OST: Osteosarcoma; TS: Tumores sólidos; LEU: Leucemia (tipo no especificado tipo); LA: Leucemia Aguda; LLA: Leucemia Linfoide Aguda;
 RMS: Rabdomiosarcoma; SE: Sarcoma de Ewing; NA: No aplica; H: Hombres; M: Mujeres NA:
 SIH: Sarcoma indiferenciado hepático; NS: Neoplasias solidas; TH: Tumores hematolinfoide; NH: Neoplasias sólidas; LLP: Leucemia Linfoblastica Aguda;

Autor	Definición de cardiotoxicidad	Mediciones	Factores de riesgo	% Radioterapia	Cardioprotector
1. Cafferata 2017	Disminución en la FEVI >20%	Sólo menciona determinación de la FEVI	No se determinaron factores de riesgo	41.2% (47/114)	0/114
2. Cedré 2013	Alteración de los valores de ecocardiografía y ecocardiograma conforme a manuales prácticos de cardiología pediátrica	FEVI FA Función diastólica (Medición de las ondas E, A y la relación E/A)	No se determinaron factores de riesgo. No hubo diferencias significativas entre la aparición de cardiotoxicidad tardía y las diferentes dosis acumulativas de antraciclinas (p=0.459).	No menciona exposición a RT	0/82
3. Dos Santos 2015	FEVI del grupo control VS FEVI de supervivientes de cáncer infantil	FEVI Tasa de llenado máximo (EDV/ms) Tiempo hasta el pico de la tasa de llenado (ms) Fin del periodo de llenado rápido (ms) Tiempo hasta el final de la sístole (ms) Tasa de vaciado máximo (VES/ms) Parámetros de la gammagrafía miocárdica 123I-mIBG Temprana H/M Tardía H/M	La dosis total acumulada de ATC fue el único predictor independiente de la reducción limitada de la FEVI, explicando aproximadamente el 12% de la variación de la FEVI VS FEVI en controles. (P = 0.01).	No menciona exposición a RT	0/89
4. Gallegos 2017	Grados de cardiotoxicidad asignados por la OMS	No menciona	No se determinaron factores de riesgo	No menciona exposición a RT	15/28 (AMI)
5. García 2004	FEVI < 60% FAVI < 30% Índice Cardiorácico > 0.5	FEVI FAVI Índice Cardiorácico	No se determinaron factores de riesgo	Cranioespinal radioterapia 24000 cGy 1800 cGy. No menciona que porcentaje estuvo expuesto	0/58
6. Gonzalez 2016	Diferencia significativa entre la primer y tercera determinación al finalizar el tratamiento de FEVI y FAVI.	FEVI FAVI Mediciones de auricular izquierda Mediciones de ventrículo derecho	Se encontró que había relación estadísticamente significativa entre el uso de mayores dosis de ANT y las alteraciones ecocardiográficas p=0.00	0/70	0/70

Autor	Definición de cardiotoxicidad	Mediciones	Factores de riesgo	% Radioterapia	Cardioprotector
7. Guimarães-Filho 2011	Cambio en los índices de reserva de contractilidad miocárdica vs Grupo control.	FEVI Diámetro auricular izquierdo Diámetro diastólico del VI Diámetro sistólico del VI Grosor diastólico de la pared posterior Grosor sistólico de la pared posterior Índice de tensión-volumen telesistólico Tensión de la pared telesistólica del VI Pared posterior del VI	No se determinaron factores de riesgo No hallaron evidencia de una disminución progresiva de la reserva sistólica con el tiempo.	No menciona exposición a RT	0/27
8. Linares 2021	FEVI \leq 53% (Por método de Simpson biplano y Teicholz) GSL > 15% respecto al basal. Alteraciones de los biomarcadores séricos: BNP > 100 pg/ml TnI > 0.05 en ng/L TnT > 40 ng/L	FEVI GSL FA TAPSE BNP TnI TnT	Se identifica una diferencia significativa en los cambios de FEVI (S) con una dosis acumulada de 200 mg/m ² (p=0.126, p<0.05) para pacientes LLA de riesgo intermedio y de 300 mg (p=0.019, p<0.05)	No menciona exposición a RT	0/112
9. Martínez 2019	FEVI < 60% por ECOTT.	FEVI	No se determinaron factores de riesgo	1/12 antecedente de radioterapia en tórax	0/12
10. Paiva 2005	Valores anormales de la FE	Diámetro diastólico del VI Diámetro sistólico del VI Grosor diastólico de la pared posterior del VI E/A, relación onda Tiempo de relajación isovolumétrica Tiempo de desaceleración mitral FA Velocidad de acortamiento circunferencial TPSF	Los pacientes de los grupos II y III, con o sin disfunción sistólica y alta TPSF, no tuvieron una dosis acumulada de antraciclina diferente (P=0,23) ni tiempo de seguimiento (P=0.08)	Ningún paciente recibió RT mediastinal	18/58 (DXZ)
11. Pérez 2018	Alteraciones en ecocardiogramas	No menciona detalles	No se determinaron factores de riesgo	Ningún paciente recibió RT mediastinal	0/175
12. Petrilli 1991	Falla cardíaca	No menciona detalles	No se determinaron factores de riesgo	No menciona exposición a RT	0/92

Autor	Definición de cardiotoxicidad	Mediciones	Factores de riesgo	% Radioterapia	Cardioprotector
13. Piheiro 2006	La función sistólica del ventrículo izquierdo se evaluó mediante el porcentaje fraccional de acortamiento sistólico $\leq 29\%$, y/o un descenso en un valor \geq a 10 unidades del valor registrado antes del inicio de la quimioterapia	Porcentaje de acortamiento sistólico, se calculó a partir de: Diámetro diastólico del VI Diámetro sistólico del VI	No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a los factores predisponentes o de riesgo para desarrollar toxicidad miocárdica inducida por la doxorubicina, como la edad, el sexo y la raza, lo que indica que ambos fármacos son comparables en estos aspectos	Ningún paciente recibió RT mediastinal	18/55
14. Puentes 2019	Alteración electrocardiográfica y/o ecocardiográfica.	FEVI FA Tabique interventricular Pared posterior del VI Volumen telesistólico del VI Diámetro sistólico del VI Índice E/A Diámetro diastólico del VI Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo Ritmo FC Desviación axial del complejo QRS, Voltaje y duración del complejo QRS y del intervalo QT, y duración del segmento PR	No se determinaron factores de riesgo, no obstante se identificó que los pacientes con las dosis acumulativas más bajas de antraciclina (180 mg/m ² SC y 480 mg/m ² SC) presentaron alteraciones electrocardiográficas como signos de cardiotoxicidad. Sin embargo, las alteraciones ecocardiográficas aparecieron en los pacientes que recibieron las dosis más elevadas (600 mg/m ² SC y 700 mg/m ² SC).	No menciona exposición a RT	0/15
15. Sánchez 2010	CTCAE conforme al INC	FEVI	Las dosis acumuladas de antraciclina no se correlacionaron significativamente con la cardiotoxicidad (P=0.815).	Cranioespinal radioterapia 24000 cGy 1800 cGy. 7/50	50/50 (DXZ) La dosis de dexrazoxano de 1 g/m ² se administrada previamente a la daunorubicina y al dexrazoxano 100 mg/m ² dosis previa a la mitoxantrona

Autor	Definición de cardiotoxicidad	Mediciones	Factores de riesgo	% Radioterapia	Cardioprotector
16. Sánchez 2006	Disminución de FE vs FE basal previo al inicio del tratamiento	FE	No se determinaron factores de riesgo. En dichos casos, la dosis acumulada, se traduce en un índice de cardiotoxicidad de 298mgm2sc y 312mgm2sc.	No menciona exposición a RT	40/40
17. Santin 2007	Comparación de los valores vs los controles	FE FA Pared posterior del VI diastólico Diámetro diastólico final del VI Pared posterior del VI sistólica Diámetro final sistólico del VI %Fracción de acortamiento Índice E/A Tiempo de desaceleración Índice de rendimiento miocárdico Tasa de flujo de la vena pulmonar en sístole/diástole Índice de duración auricular/inversa Tiempo de relajación isovolumétrica	La dosis mediana de antraciclina en pacientes con FE disminuida fue mayor que en aquellas con FE normal (368 y 308 mg/m ² , respectivamente; P= 0,045). La disminución de la FE se correlacionó con la dosis acumulada de antraciclina (r= 0,306; P= 0,010) y con el tiempo transcurrido desde la última dosis (r= 0,281; P= 0,019)	Radioterapia mediastinal 7/70. Sólo 5 reportaron síntomas o signos cardiovasculares	0/70

AMI: Amifostina ; ATC: Antraciclina; BNP: Péptido natriurético cerebral; cGy: Grays; CTCAE: Criterios Comunes para Eventos Adversos ; INC: Instituto Nacional de Cáncer; DLG: deformidad longitudinal global; DXZ: Dexrazoxano ; ECOTT: Ecocardiograma transtorácico; FA: Fracción de acortamiento; FAVI: Fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo; FC: Frecuencia cardíaca; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; OMS: Organización Mundial de Salud; RT: radioterapia; DSPAT: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo; Tnl: Troponina I; TnT: Troponina T; TPSF: tensión de la pared sistólica final ; VI: ventrículo izquierdo

Tabla 9. Resumen de la determinación /definición de cardiotoxicidad, factores de riesgo, uso de agentes cardioprotectores y radioterapia.

17.3. Cardiotoxicidad como un resultado binario

El estudio 4 de Gallegos *et al.* corresponde al único estudio clínico aleatorizado cuyo objetivo fue evaluar el efecto cardioprotector de amifostina en pacientes con osteosarcoma (DOX 300 mg/m²). En él se reportan 2 pacientes en el grupo control con cardiotoxicidad grado 1 acorde a la definición de los grados de cardiotoxicidad asignados por la OMS. No hubo significancia estadística del efecto al reductor de ototoxicidad y nefrotoxicidad de amifostina (p=0.175). (54)

El estudio 10 de Paiva *et al.* en Brasil (estudio clínico no aleatorizado) evaluó el efecto cardioprotectivo de dexrazoxano asociado a DOX como tratamiento para osteosarcoma mediante ecocardiografía de estrés con dosis bajas de dobutamina (EEDBB) en pacientes asintomáticos no recidivantes dividido en tres grupos: GRUPO I: 21 pacientes con diagnóstico reciente de osteosarcoma sin inicio de tratamiento; GRUPO II: 19 pacientes libres de enfermedad que recibieron DOX de rápida infusión 348±18mg/m²; GRUPO III: 18 pacientes libres de enfermedad que recibieron DOX de rápida infusión de 396.5± 55 mg/m² con DXR en una proporción de 10:1. Las dimensiones del ventrículo izquierdo fueron normales en todos los individuos. Al comparar los valores de la FE en reposo y durante la EEDBB, se identificó que un total de 13 pacientes del grupo II (69.4 %) y 5 pacientes (27.7 %) en el Grupo III presentaban disfunción sistólica (P=0.02). La función diastólica se evaluó mediante el patrón de llenado diastólico, expresado por el índice E/A (eyección y acortamiento, que relaciona la onda de llenado rápido precoz E con la onda de llenado debida a la contracción auricular A), el valor del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DdVI), y el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (VTDVI), concluyendo que los pacientes tratados con doxorubicina asociada a dexrazoxano tuvieron un mejor rendimiento sistólico y TPSF durante la EEDBB, lo que sugiere un efecto cardioprotector de este fármaco.

El estudio 13 de Pinheiro *et.al* (estudio clínico no aleatorizado y prospectivo) en pacientes con diagnóstico de osteosarcoma tratados con DOX (Grupo 1: DOX 360 mg/m² y Grupo II: DOX: 420 mg/m² + DXZ) evaluó el efecto cardioprotector de DXZ mediante la FSVI y determinando el porcentaje fraccional de acortamiento sistólico, 4 semanas después del término del tratamiento. Reportaron a 7/37 del Grupo I y a 2/18 pacientes, porcentaje total de 16.36 %. La incidencia de la disfunción sistólica del VI no fue significativamente

diferente ($p=0.248$) entre los pacientes del grupo I (18.92 %) y los del grupo II (11.1 %). (63).

Bajo la premisa de que la liberación de norepinefrina (NE), en combinación con una disminución de la recaptación pre-simpática de NE estimulada a partir de la muerte de los miocitos, conduce a un aumento de la concentración de NE en la sinapsis de NE en la hendidura sináptica, la evaluación de la metaodobenzilguanidina (mIBG) como análogo del NE sintético, podría proporcionar una medida para la detección temprana de cardiotoxicidad inducida por ANT, el estudio 3 de Dos Santos *et al.* evaluó en un grupo de 116 supervivientes a cáncer infantil la relación entre la FEVI y los parámetros derivados de la gammagrafía con ^{123}I -mIBG (determinando la relación corazón-mediastino [H/M] temprana y tardía y la tasa de lavado [WR]), el sexo, la edad la dosis de ATC, y el tiempo de la finalización del tratamiento. Los pacientes tratados con ATC tenían una FEVI inferior pero clínicamente normal en comparación con los controles (60.44 ± 6.5 frente a $64.1 \pm 6.0\%$, $p=0.03$). El análisis multivariado mostró que, de las posibles variables explicativas sólo la dosis acumulada de ATC fue un predictor independiente de la FEVI en los supervivientes de cáncer infantil. El modelo pudo explicar aproximadamente el 12% de la variación de la FEVI medida 5 años después de finalizar la quimioterapia ($p= 0.001$), en cuanto a la evaluación de ^{123}I -mIBG para detectar posible cardiotoxicidad tardía inducida por ATC no demostró ser útil, debido a que no fue posible discriminar los pacientes de los controles basados en la actividad miocárdica simpática. (53)

Se identificaron dos estudios descriptivos en grupos con supervivientes a LLA en Cuba: el estudio 2 de Cedré *et al.*, el cual identificó un 9.7 % de pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad tardía identificada como la alteración de los valores de FEVI, FA, medición de las ondas E, A y la relación E/A, con un seguimiento entre uno y cinco años ($n=2$), entre seis y diez años ($n=1$), entre 11 y 15 años ($n=1$) y más de 20 años ($n=3$); y el estudio 14 de Puentes *et. al*, desarrollado en un grupo de 18 pacientes, que evaluó signos subclínicos de cardiotoxicidad mediante electrocardiograma hallando 13 pacientes con alteraciones de ritmo cardíaco, de los cuales diez fueron diagnosticados con taquicardia sinusal, y tres con bradicardia sinusal. No obstante, también evaluaron por ecocardiografía modo M bidimensional y Doppler pulsado, reportando en 2/18 pacientes con disminución de la FEVI, FA, índice E/A e incremento del DdVI. Se identificó que los pacientes con las dosis acumulativas más bajas de ANT ($180 \text{ mg/m}^2 \text{ SC}$ y $480 \text{ mg/m}^2 \text{ SC}$)

presentaron alteraciones electrocardiográficas como signos de cardiotoxicidad. Sin embargo, las alteraciones ecocardiográficas aparecieron en los pacientes que recibieron las dosis más elevadas (600 mg/m² SC y 700 mg/m² SC). (52) (64)

El estudio 1 de Cafferata *et al.* en Argentina, evaluó los resultados de pacientes con TW reportando una disminución de FEVI en reposo >20 % respecto al valor basal en 3/114 pacientes, clasificando a la toxicidad relacionada al tratamiento basado en CTCAE. (51)

El objetivo del estudio multicéntrico 11 de Pérez *et al.* fue evaluar la implementación de estrategias de manejo de pacientes pediátricos con retinoblastoma unilateral no metastásico, estableciendo un seguimiento anual de ecocardiogramas no reportaron algún caso de cardiotoxicidad (0 %). (61)

En el estudio 9 de Martínez *et al.* de tipo trasversal, descriptivo y ambilectivo de un grupo de pacientes supervivientes a LH, TW, LNH, Tumor neuroectodérmico primitivo, rhabdomiosarcoma alveolar y sarcoma indiferenciado hepático, al evaluar la FEVI por ECOTT, todos los pacientes registraron una FEVI >60 %. (59)

El estudio 17 de Santin *et al.* evaluó la función ventricular y función diastólica. Función sistólica evaluada mediante el Modo M, la fracción de acortamiento y fracción de eyección, registrando 21.4 % de pacientes con FE anormal comparado con el grupo control (0.67 frente a 0.59, p<0.001). La disminución de la FE se correlacionó con la dosis acumulada de Antraciclina (r= 0.306; p= 0.010) y con el tiempo transcurrido desde la última dosis (r= 0.281; p= 0.019). (67)

17.4. Función cardíaca evaluada mediante mediciones continuas

El estudio 7 de Guimarães-Filho *et al.* realizaron un estudio de cohorte cuyo objetivo fue evaluar el cambio en los índices de reserva de contractilidad miocárdica en niños con uso previo de bajas dosis de ANT antes y después de hacer ejercicio al T1 (37 ±15.4 meses al finalizar el tratamiento con ANT) y T2 (101 ± 24 meses al finalizar el tratamiento), demostró que el grupo de intervención (DOX, dosis acumulada de 100 mg/m²) tuvo un grosor sistólico de la pared posterior significativamente menor (T1, p= 0.023 ; T2, p=0.033) y un cambio significativamente bajo en las dimensiones internas del diámetro sistólico del VI y AI antes y después del ejercicio al T1. Resultados que se traducen en disminución de la reserva sistólica al T1, lo que sugiere resultados positivos en la cardiotoxicidad crónica en pacientes con deterioro leve tras el tratamiento con antraciclina. (57)

El estudio 5 de García et al., en México mediante un estudio comparativo, observacional, retrospectivo y con supervivientes a LLA comparó la FEVI, FAVI e ICT vs sus valores basales al momento de diagnóstico sin encontrar cambios significativos (0 %). No obstante, realizaron un análisis de regresión lineal múltiple considerando variables de desenlace el cambio de FEVI, FAVI e ICT, y como variables explicativas edad, género, dosis total acumulada, tipo de leucemia y el riesgo, evidenciando que la dosis acumulada podría explicar el cambio del ICT. (55)

El estudio 6 de González *et al.* en Cuba, un estudio longitudinal descriptivo que incluyó a supervivientes de LLA, evaluando por ecocardiografía Doppler (FEVI, FAVI y mediciones de aurícula izquierda) al suspender el tratamiento, alrededor de dos años después del diagnóstico y posteriormente cada tres años, siendo 12 años el mayor periodo de seguimiento en al menos 3 sujetos, comparando las medidas de AI del primer y tercer ecocardiograma se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.00$). Mientras que en el tercer ecocardiograma se obtuvo una mayor modificación de la FEVI (6.3 %) y de la FAVI (9.4 %). (56)

El estudio 8 de Linares *et al.* de tipo prospectivo en pacientes con diagnóstico de LLA y LMA determinó cardiotoxicidad mediante ecocardiograma, electrocardiograma y biomarcadores previo al inicio del tratamiento, fase de inducción, fin intensificación temprano y al final de reinducción tardía/fin del tratamiento (considerado esta última evaluación para nuestra investigación). Registrando un acumulado de 17 pacientes con alteraciones electrocardiográficas y 1 paciente con FEVI > 53 % asintomática. Respecto a la evaluación de biomarcadores séricos se identificaron 5 pacientes con BNP > 100 y el mismo paciente con FEVI > 53 % asintomática presentó TnT > 0.05. No obstante, no se encontró asociación en la determinación de biomarcadores en ningún grupo. (58)

El estudio 16 de Sánchez et al., en México mediante un estudio prospectivo con evaluaciones de la FE continuas (al inicio del tratamiento, previo a cada ciclo de ANT, al final del tratamiento cada 6 meses) en una cohorte de 50 pacientes con LMA, evaluó el efecto cardioprotector del DXZ, registrando 12 pacientes con cardiotoxicidad grado 1, y 2 de grado 2 (cardiotoxicidad acorde al INC). Los pacientes con grado 2 recibieron dosis totales acumuladas de 390 y 475 mg/m², respectivamente, esto se detectó a los 12 y 18 meses de seguimiento tras el tratamiento. Dos pacientes recibieron 800 y 850 mg/m² y presentaron grado 0 de cardiotoxicidad con un seguimiento de 38 y 40 meses,

respectivamente. Añaden que el efecto cardioprotector de DXZ fue eficaz para prevenir la insuficiencia cardíaca sintomática y permitió una terapia de alta dosis y alta intensidad de ANT; sin embargo, enfatizan que al no tener un grupo control, sus resultados deben tomarse con precaución. (66)

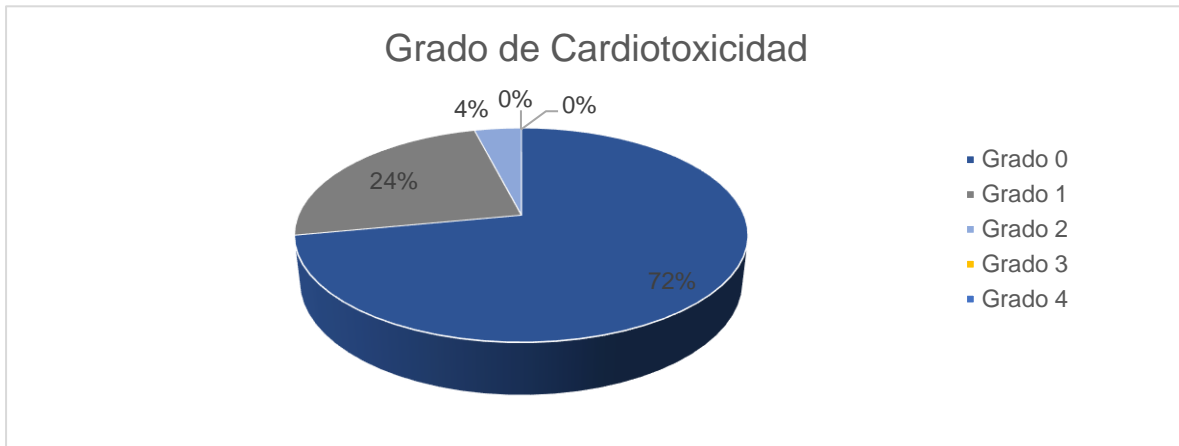


Figura. 5. Grado de Cardiotoxicidad acorde al INC.

Adaptado de Sánchez et al. 2010

17.5. Mortalidad específica por eventos cardíacos

El estudio 12 de Petrilli et al. en Brasil, que incluyó pacientes con diagnóstico de OST durante un seguimiento de 18-78 meses después del diagnóstico, registró la muerte de 2 de 3 pacientes diagnosticados con insuficiencia cardíaca congestiva, incidencia del 3% de cardiotoxicidad. Mientras que el estudio 15 de Sánchez *et al.* en México determinó la cardiotoxicidad en 2 pacientes (5 %) en una cohorte de 40 pacientes con LMA, evaluada mediante la reducción de la FE mayor al 25 % respecto al basal. La muerte de un paciente fue causada por un choque cardiogénico asociado al uso de ANT. (62) (65)

18.0. Evaluación de la calidad de la información

Se utilizó la herramienta de Evaluación de la Calidad de la información The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool para evaluar estudios observacionales y risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) para estudios clínicos incluidos en la revisión.

● Bajo ● Moderado ● Grave ● Crítico ● No información

ROBINS-I	Sesgo debido a la confusión	Sesgo en la selección de los participantes en el estudio	Sesgo en la clasificación de las intervenciones	Sesgo debido a las desviaciones de las intervenciones previstas	Sesgo debido a la falta de datos	Sesgo en la medición de los resultados	Sesgo en la selección del resultado comunicado	Sesgo global
1. Cafferata 2017	●	●	●	●	●	●	●	●
2. Cedré 201	●	●	●	●	●	●	●	●
3. Dos santos 2015	●	●	●	●	●	●	●	●
5. García 2004	●	●	●	●	●	●	●	●
6. González 2016	●	●	●	●	●	●	●	●
7. Guimarães-Filho 2011	●	●	●	●	●	●	●	●
8. Linares 2021	●	●	●	●	●	●	●	●
9. Martínez 2019	●	●	●	●	●	●	●	●
10. Paiva 2005	●	●	●	●	●	●	●	●
11. Pérez 2018	●	●	●	●	●	●	●	●
12. Petrilli 1991	●	●	●	●	●	●	●	●
13. Pinheiro 2006	●	●	●	●	●	●	●	●
14. Puentes 2019	●	●	●	●	●	●	●	●
15. Sánchez 2006	●	●	●	●	●	●	●	●
16. Sánchez 2010	●	●	●	●	●	●	●	●

ROBINS-I	Sesgo debido a la confusión	Sesgo en la selección de los participantes en el estudio	Sesgo en la clasificación de las intervenciones	Sesgo debido a las desviaciones de las intervenciones previstas	Sesgo debido a la falta de datos	Sesgo en la medición de los resultados	Sesgo en la selección del resultado comunicado	Sesgo global
17. Santin 2007	●	●	●	●	●	●	●	●

Tabla 10. Evaluación de la calidad de la información estudios observacionales

RoB 2	Proceso de aleatorización	Desviaciones de las intervenciones previstas	Medición de los resultados	Selección del resultado notificado	Sesgo global
4. Gallegos 2007	●	●	●	●	●

● Bajo
 ● Algunas preocupaciones
 ● Alto
 ● No información

Tabla 11. Evaluación de la calidad de la información estudios clínicos aleatorizados

19.0. Discusión

Esta revisión sistemática expone la variación en la definición de la cardiotoxicidad inducida por ANT en América Latina::

- (I) FEVI menor de 50 % al 53 % o disminución > 20 % comparados con valores basales
Frecuencia: 0 % - 13.33 %
- (II) Disminución de la FE
Frecuencia: 4 % - 48.7 %
- (III) Definición grados de cardiotoxicidad conforme a la OMS e INC:
Frecuencia: 0 % - 7.14 %
- (IV) Exclusivamente como alteraciones electrocardiográficas:
Frecuencia: 0 % al 86.67 %
- (V) Porcentaje fraccional de acortamiento sistólico: 16.36%

Cifras contrastantes a las reportadas en una revisión sistemática del año 2021 en países de medianos-altos ingresos (11 estudios que representan 3840 supervivientes a cáncer infantil) cuyos registros al evaluar la disfunción sistólica asintomática detallan una frecuencia de: FEVI < 50 %: 1 al 6 % (mayor que en ALC) y fracción de acortamiento del 0.3 al 30 % (menor que en ALC) (49). No obstante, en 2002 una revisión sistemática reportó una cardiotoxicidad subclínica del 0 % al 57 %. (15/25 estudios definieron cardiotoxicidad como valores anormales de la fracción de acortamiento). (47)

Se identificaron 9 estudios descriptivos, 3 cohortes (con grupo control), 2 (sin grupo control), 2 estudios clínicos no aleatorizados y 1 estudio clínico aleatorizado en Argentina, Brasil, Cuba, Chile, Colombia, México y Uruguay (Tabla 9). Diez de los diecisiete estudios seleccionados poseen limitaciones metodológicas al tratarse de cohortes retrospectivas, estudios clínicos no aleatorizados y longitudinales que por su naturaleza incluyen un alto riesgo de sesgo en la selección de los grupos de estudio. Sólo 3 estudios mencionan el

control del sesgo respecto a la reproducibilidad de las mediciones ecocardiográficas haciendo referencia a que éstas fueron realizadas por una sola persona para asegurar la correcta interpretación de la ecocardiografía, tratándose de una limitación entre interobservador . (67) (57) (63)

Los tipos de cáncer considerados en los estudios seleccionados fueron: Linfomas de Hodgkin, Osteosarcoma, Leucemia Aguda, Leucemia Linfocítica Aguda, Leucemia linfoblástica, Rhabdomyosarcoma, Tumor de Wilms, Linfoma No-Hodgkin, Retinoblastoma, Neoplasias sólidas, Tumores hematolinfocíticos, Leucemias mieloides agudas, Sarcoma de Ewing y Neuroblastoma; debido a la variabilidad de los diagnósticos y esquemas de tratamiento (Tabla 9), las dosis acumuladas fueron expresadas con base a DOX utilizando los factores de conversión; DAU 0.85, IDA 5, EPI 0.7 y MIT 10. El rango de uso de ANT es de $21.4 \text{ mg/m}^2 - 4000 \text{ mg/m}^2$. Cabe mencionar que los factores de conversión varían conforme al estudio que los autores emplearon como referencia (riesgo relativo de CDT con base a DOX). La variación entre los factores de conversión se detectó en DAU y MIT, ambas ANT utilizadas en el esquema para LMA, donde los autores consideraron DAU 0.75 y 0.83, mientras que para MIT 2.5 y 0.5. (65) (66) (56).

Al menos sólo un estudio (estudio 14) determinó que la mediana de ANT en pacientes con FE disminuida fue de 368 mg, hallando una correlación de la disminución de la FE con la dosis acumulada de antraciclina ($r= 0,306$; $P= 0,010$) (67) . No obstante Linares et.al identifican una diferencia significativa en los cambios de FEVI (S) al terminar el tratamiento desde una dosis acumulada de 200 mg/m^2 ($p=0.126$, $p<0.05$) (58). Respecto a hallazgos de alteraciones electrocardiográficas como signos de cardiotoxicidad, el artículo 11 identificó alteraciones con dosis acumulativas desde 180 mg/m^2 (64).

Lipshultz y colaboradores plantean que ninguna dosis está libre de producir cardiotoxicidad al aumentar el tiempo de seguimiento, así mismo la mayoría de los investigadores atribuyen gran importancia al tiempo de seguimiento de los pacientes entre los factores que influyen en el hallazgo de la cardiotoxicidad subclínica (68); se plantea que a mayor tiempo de seguimiento, mayor número de pacientes presentarán daño cardíaco, hallazgo que se comprueba puesto que el periodo de tiempo entre el término del tratamiento y el periodo máximo de seguimiento fue de 30 años (63), y la identificación de la cardiotoxicidad fue mayor de 20 años, hallazgo identificado en una población cubana (52). Sólo un estudio menciona la pérdida de seguimiento de pacientes (58).

Respecto a las alteraciones electrocardiográficas exclusivamente (taquicardia sinusal y bradicardia sinusal) difieren al hecho de que una ecocardiografía normal no descarta un ECG anormal, y viceversa; no es sorprendente, puesto que la ecocardiografía es la modalidad más utilizada para diagnosticar la cardiotoxicidad subclínica inducida por ANT, pero es una herramienta deficiente para detectar arritmias y las anomalías de la conducción, hallazgo que confirmaron Pourier et al., al encontrar una baja concordancia entre los patrones de ECG y las anomalías ecocardiográficas. (69)

En relación a las determinaciones ecocardiográficas (Tabla No. 10) figuran principalmente parámetros de la función sistólica FEVI, FE y GLS y la fracción de acortamiento sobre la función diastólica. Una revisión sistemática en 2014 señaló que todos los estudios incluidos mostraron uniformemente que los cambios en la deformación miocárdica se producen antes que un cambio en la FEVI y a dosis de antraciclina inferiores a las que históricamente se consideraban cardio tóxicas (por ejemplo, 200 mg/m² de EPI). Utilizando imágenes de deformación basadas en el Doppler tisular, la tasa de deformación longitudinal sistólica máxima ha detectado de forma más consistente los cambios miocárdicos tempranos durante la terapia. Al menos 4 estudios incluidos en este trabajo mencionan la implementación de estas modalidades en las ecocardiografías, puesto que su uso es una limitante por factores como: variabilidad intraobservador, técnica no unificada, dependencia del equipo y software empleado.

La Sociedad Americana de Ecocardiografía y Asociación Europea de Imagen Cardiovascular determinaron que una reducción de >15% en el GLS con respecto al valor basal inmediatamente después o durante el tratamiento con antraciclina puede ser predictiva de cardiotoxicidad; una reducción <8% puede no ser clínicamente significativa. Sólo 1 estudio implementa la determinación de GLS como medición. (70)

El efecto cardioprotector contra de AMI no fue demostrado, hallazgo que coincide con estudios in vivo contra la cardiotoxicidad inducida por MIT (71). Respecto al uso de radioterapia mediastinal sólo en el 10% de los pacientes en una cohorte reportaron síntomas o signos cardiovasculares (67). Los pacientes tratados con DOX y DXZ tuvieron mejor rendimiento sistólico y la tensión de la pared sistólica final durante la EEDBB, lo

que sugiere un efecto cardioprotector de este fármaco; sin embargo, van Dalen *et al.* a través de una revisión sistemática y en concordancia a las directrices clínicas actualizadas de ASCO concluyen que a pesar del claro efecto cardioprotector del DXZ, no se utiliza de forma rutinaria debido a su potencial interferencia con la eficiencia antitumoral. (72)

Coincidiendo con Linares *et al.* quienes recalcan las barreras a las que los profesionales de la salud se enfrentan para el manejo de los supervivientes a cáncer infantil, mencionando la falta de recursos y la variabilidad intra o inter-observador en las ecocardiografías son algunas de las limitantes con las que se enfrentan la mayoría de los sistemas de salud en ALC, exponiendo no sólo un problema exclusivo para estas reacciones adversas, sino para el seguimiento global de supervivientes a cáncer infantil. Por ejemplificar el caso particular de México, en donde la fragmentación del sistema de salud impacta en los límites de edad, puesto que el seguimiento se ve obstaculizado una vez que los pacientes pediátricos alcanzan la edad, impidiendo la estratificación de los supervivientes que presenten indicios de cardiotoxicidad subclínica, reacciones adversas que aumentan la aparición al prolongar el tiempo de seguimiento posterior al finalizar el tratamiento. Aunado a este impedimento se suman la falta de infraestructura para el correcto diagnóstico, más allá del sesgo entre ecocardiografías; y la diversidad en la definición de cardiotoxicidad. Este trabajo pretende resaltar la importancia de desarrollar clínicas de seguimiento para este grupo pacientes.

20.0. Conclusiones

Se identificó un rango del 0% al 86.67% de supervivientes a cáncer infantil en América Latina y el Caribe que presentan cardiotoxicidad inducida por antraciclinas cuyo tratamiento finalizó hace más de 20 años, a partir de una dosis acumulada de antraciclinas de 180 mg. La variabilidad en los rangos es heterogénea debido a que no hay un consenso en la definición de cardiotoxicidad en la región, puesto que algunos autores lo consideran únicamente como la alteración de electrocardiograma, mientras otros utilizan la determinación conjunta de electrocardiograma y ecocardiograma. Dado que la población estudiada alcanzará la vida adulta es de suma importancia concientizar a los profesionales sanitarios sobre la vigilancia no sólo a corto plazo sino también durante al menos 30 años tras la finalización del tratamiento, estableciendo estrategias que eviten la pérdida del seguimiento de estos pacientes al alcanzar la edad adulta e integrar la

determinación de la *global longitudinal strain* como marcador para la detección precoz de la cardiotoxicidad, marcador poco implementado en LAC.

21.0. Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Cáncer. [Online].; 2021. Acceso 10 de Junio de 2021.
Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/cancer#tab=tab_1.
2. Steliarova-Foucher , Colombet , Ries LAG, Moreno , Dolya A, Bray , et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. [Online].; 2017. Acceso 14 de Junio de 2021. Disponible en: [10.1016/S1470-2045\(17\)30186-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30186-9).
3. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today. [Online].; 2018. Acceso 14 de Feb de 2023. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>.
4. Steliarova-Foucher E SCLBKP. International classification of childhood. Cáncer. 2005; ;103(7).
5. Lam C G, Scott CH. Science and health for all children with cancer. [Online].; 2019. Acceso 15 de Junio de 2021. Disponible en: [10.1126/science.aaw4892](https://doi.org/10.1126/science.aaw4892).
6. Rendón-Macías M, Reyes-Zepeda N, Villasís-Keever M, Meneses J, Núñez AE. A. Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica. Boletín Médico del Hospital Infantil de. 2012.
7. Fernández-Plaza S, Reques Llorente B. Tratamiento del cáncer en pediatría: Principios de la terapia multimodal. Pediatría Integral. 2012;(540–51).
8. Alcoser P, Rodgers C. Treatment strategies in childhood cancer. Journal of Pediatric. 2003; 18(3): p. 102-12.
9. Arcamone F, Cassinelli G, Faktin G, Grein A, Orezzi P, Pol C. Adriamycin, 14-Hydroxydaunomycin, a New Antitumor Antibiotic from *S. peucetius* var. *caesius*. Biotechnology and Bioengineering. 1969; 11.

10. Shaul P, Frenkel M, Briner Goldstein E, Mittelman L, Grunwald , Ebenstein , et al. The Structure of Anthracycline Derivatives Determines Their Subcellular Localization and Cytotoxic Activity. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2013; 4: p. 323-328.
11. Yang , Teves SS, Kemp CJ, Henikoff S. Doxorubicin, DNA torsion, and chromatin dynamics. [Online].Acceso 15 de Junio de 2021.
12. Marinello , Delcuratolo , Capranico G. Anthracyclines as Topoisomerase II Poisons: From Early Studies to New Perspectives. [Online].; 2018. Acceso 20 de Enero de 2022. Disponible en: [10.3390/ijms19113480](https://doi.org/10.3390/ijms19113480).
13. Gewirtz DA. A Critical Evaluation of the Mechanisms of Action Proposed for the Antitumor Effects of the Anthracycline Antibiotics Adriamycin and Daunorubicin. *Biochemical Pharmacology*. 1999; 57(727-741).
14. Lefrak E, Pi'ha J, Rosenheim S, Gottlieb J. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*. 1973; 32(2): p. 302–14..
15. Kang Y, Scherrer-Crosbie M. Echocardiography Imaging of Cardiotoxicity. *Cardiology Clinics*. 2019; 37: p. 419–27.
16. Adams M, Lipshultz S. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: Implications for screening and prevention. *Pediatric Blood and Cance*. 2005; 44(7): p. 600 - 6006.
17. Berliner , Beutel , Bauersachs J. Echocardiography and biomarkers for the diagnosis of cardiotoxicity. *Herz*. 2020; 45: p. 637–644.
18. Mulrooney D, MW, Mertens AC. , Mertens A. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. [Online].; 2009. Acceso 16 de Junio de 2022. Disponible en: [10.1136/bmj.b4606](https://doi.org/10.1136/bmj.b4606).

19. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events. [Online]; 2017. Acceso 13 de Mayode 2022. Disponible en:
https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
20. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nature Medicine*. 2012; 18(11).
21. Feijen E, Leisenring W, Stratton K. Derivation of Anthracycline and Anthraquinone Equivalence Ratios to Doxorubicin for Late-Onset Cardiotoxicity. *JAMA Oncol*. 2019.
22. McGowan JV, Chung , Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther..* 2017.
23. Bansal N, Adams M, Ganatra S, Colan S, Aggarwal S, Steiner R, et al. Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors. *Cardiooncology*. 2019; 2;5:18.
24. Blanco J, Sun CL, Landier W, Chen L, et al. Anthracycline-Related Cardiomyopathy after childhood cancer: Role of Polymorphism in Carbonyl Reductasa Genes-A Report From the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 30.
25. Leger K, Slone T, Lemler M, Leonard D, Cochran C, Bowman W, et al. Subclinical cardiotoxicity in childhood cancer survivors exposed to very low dose anthracycline therapy.. *Pediatric Blood & Cancer*. 2012; 30(13).
26. Lipshultz S, Miller T, Lipsitz S, Neuberg D, Dahlberg S, al e. Continuous versus bolus infusion of doxorubicin in children with ALL: long-term cardiac outcomes. *Pediatrics*. 2012; 130(1003–11).
27. Alexandre J, Cautela J, Damaj GLD, al e. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology

Guidelines. Journal of the American Heart Association.

2020;(https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018403).

28. IAEA. Integrated Non-Invasive Cardiovascular Imaging: a Guide for the Practitioner. International Atomic Energy Agency. 2021; ProQuest Ebook Central(<http://ebookcentral.proquest.com/lib/unam/detail.action?docID=6985999>).
29. Zavaleta N, Herrera E. El papel del ecocardiograma en la valoración de la cardiotoxicidad por quimioterapia. An Med (Mex). 2015;(2015; 60 (3): 199-205).
30. Espinola Zavaleta , Javier Roldán , Yánac Chávez , Romero Cardenas Á, Vargas Barrón. Ecocardiografía tridimensional: Técnica, Aplicaciones clínicas y perspectivas. Archivos de Cardiología de México. 2001; 71.
31. Durán-Alemán M, Freire Barrezueta I. Estudio de la función miocárdica mediante ecocardiografía con speckle-tracking valores normales en una población pediátrica. Rev Med-Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. 2015; 19(1).
32. Joseph G, Zaremba T, Johansen MB, Ekeloef S, Heiberg E, Engblom H, Jensen SE, Sogaard P. Echocardiographic global longitudinal strain is associated with infarct size assessed by cardiac magnetic resonance in acute myocardial infarction. Echo Res Pract.. 2019 .
33. Fulbright JM. Review of Cardiotoxicity in Pediatric Cancer Patients: During and after Therapy. Cardiology Research and Practice. 2011; 2011.
34. Giantris , Abdurrahman L, Hinkle , Asselin. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. Crit Rev Oncol Hematol. 1998; 27(1).
35. Jiménez-Carbajal M. Estudio y seguimiento cardiovascular de niños y adolescentes sometidos a tratamientos oncohematológicos. ¿Por qué, cómo y cuándo? Archivos de cardiología de México. 2022; 90(4).

36. Ananthan K, Lyon AR. The Role of Biomarkers in Cardio-Oncology. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2020; 13.
37. Hu , Zhang , Huang D, Yang , Li , Gao. Cardiotoxicity of anthracycline (ANT) treatment in children with malignant tumor. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 35(2).
38. Bansal N, Adams MJ, Ganatra S, Colan SD, Aggarwal , Steiner , et al. Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors. *Cardiooncology*.. 2019; 5(18).
39. Hasinoff BB, Kuschak TI, Yalowich JC, Creighton AM. A QSAR study comparing the cytotoxicity and DNA topoisomerase II inhibitory effects of bisdioxopiperazine analogs of icrf- 187(dexrazoxane). *Biochemical Phamtaology*. 1995; 50(7).
40. Bansal N, Adams MJ, Ganatra , Colan D, Aggarwal S, Steiner R, et al. Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors. *Cardio-Oncology*. 2019; 5(18).
41. Armstrong G, Ross J. Late Cardiotoxicity in Aging Adult Survivors of Childhood Cancer. *Prog Pediatr Cardiol*. 2014; 36(1-2).
42. Dickman P, Adami H. Interpreting trends in cancer patient survival. *J Intern Med*. 2006.
43. Naciones Unidas. El 55% de los niños con cáncer infantil en América Latina sobrevive. [Online]; 2022. Acceso 28 de enede 2023. Disponible en:
<https://news.un.org/es/story/2022/02/1504092#:~:text=El%2055%25%20de%20los%20ni%C3%B1os%20con%20c%C3%A1ncer%20infantil%20en%20Am%C3%A9rica%20Latina%20sobrevive,-15%20Febrero%202022&text=El%20c%C3%A1ncer%20es%20la%20segunda%20causa%20de%20muerte%20entre%20>

44. PAHO /IRIS. Meeting of the Pediatric Cancer Working Group (Washington, D.C., 2-3 February 2017). [Online].; 2017. Acceso 24 de Junio de 2021. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34024>.
45. Denburg A, Wilsonb MG, iJohnson , Kutluk T, Torode J, Guptaagh S. Advancing the development of national childhood cancer care strategies in Latin America. Journal of Cancer Policy. 2017.
46. Organización Panamericana de la Salud. Implementación de la Inicitiva Mundial de la OMS contra el Cáncer Infantil en América Latina y el Caribe. [Online].; 2020. Acceso 30 de Agosto de 2022. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53921/OPSNMHMH210006_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
47. Kremer LCM, van der Pal HJH, Offringa , van Dalen EC, Voûte PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. Ann Oncol. 2002; 13(6).
48. DR , Stergianos E, Geropeppa M, Ntinopoulou E, Tzanni M, Pourtsidis A, et al. Late-onset cardiomyopathy among survivors of childhood lymphoma treated with anthracyclines: a systematic review. Hellenic J Cardiol. 2019; 60(3).
49. Merkx R, Leerink J, de Baat E, Feijen E, Kok W, Mavinkurve-Groothuis A, et al. Asymptomatic systolic dysfunction on contemporary echocardiography in anthracycline-treated long-term childhood cancer survivors: a systematic review. J Cancer Surviv. 2022; 16(2).
50. Diario Oficial de la Federación. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Invetsigación para la Salud..

51. Cafferata , Cacciavillano , Galluzzo ML, Flores , Rose , Zubizarreta. Outcome of Nephroblastoma Treatment According to the SIOP-2001 Strategy at a Single Institution in Argentina. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017; 39(1).
52. Cedré Hernández , Martínez Cárdenas , García Carabaloso MB, González Díaz , González Ojeda , Castillo Villocht. Cardiotoxicidad tardía por antraciclinas en pacientes tratados por leucemia linfoblástica aguda infantil. *Acta Médica del Centro.* 2013; 7(3).
53. Dos Santos MJ, da Rocha ET, Verberne HJ, Tinois da Silva E, Casale Aragon D, Soares. Assessment of late anthracycline-induced cardiotoxicity by 123I-mIBG cardiac scintigraphy in patients treated during childhood and adolescence. *Journal of Nuclear Cardiology.* 2015.
54. Gallegos-Castorena S, Martínez-Avalos A, Alejandro MB, Guerrero-Avendano , Zapata-Tarrés , Medina-Sansón A. Toxicity prevention with amifostine in pediatric osteosarcoma patients treated with cisplatin and doxorubicin. *Pediatr Hematol Oncol.* 2007; 24(203-408).
55. Garcia Ruiz VG. Impacto de las Antraciclinas sobre la función cardiaca en niños con leucemia. UNAM. Tesis; 2004.
56. González Otero A, Machín García S, Arencibia Núñez , Collazo Acosta J, Rivera Keeling C, Perez de Ordaz LB, et al. Evaluación ecocardiográfica longitudinal en pacientes con leucemia linfocítica aguda que recibieron antraciclinas durante la edad pediátrica. *Revista Cubana de Hematología, Inmunol y Hemoter.* 2016; 32(4).
57. Guimaraes-Filho FV, Tan DM, Braga JCF, Rodrigues A, Waib PH, Matsubara BB. Ventricular Systolic Reserve in Asymptomatic Children Previously Treated With Low Doses of Anthracyclines: A Longitudinal, Prospective Exercise

Echocardiography Study. [Online].; 2011. Acceso 20 de Diciembre de 2022.

Disponible en: [10.1002/pbc.24000](https://doi.org/10.1002/pbc.24000).

58. Linares Ballesteros A, Sanguino Lobo R, Villada Valencia JC, Arévalo Leal O, Plazas Hernández DC, Aponte Barrios , et al. Evaluación de la cardiotoxicidad temprana asociada al tratamiento con antraciclinas en niños con Leucemia. Estudio prospectivo. Colombia Médica. 2021; 52(1).
59. Martinez Tagle M. Capacidad funcional, esfuerzo percibido, calidad de vida y fracción de eyección en pacientes supervivientes del Cáncer infantil tratados con Antraciclinas. UNAM. 2019.
60. Paiva MG, Petrilli A, Moisés VA, Donato Macedo CR, Tanaka C, Campos O. Cardioprotective Effect of Dexrazoxane During Treatment With Doxorubicin: A Study Using Low-Dose Dobutamine Stress Echocardiography. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;(902-908).
61. Pérez V, Sampor , Rey G. Treatment of Nonmetastatic Unilateral Retinoblastoma in Children. *JAMA Ophthalmology*. 2018; 136(7).
62. Petrilli AS, Gentil FC, Epelman S, Fernando Lopes L, Bianchi A, Lopes A, et al. Increased Survival, Limb Preservation, and Prognostic Factors for Osteosarcoma. *Cancer*. 1991; 68(8).
63. Pinheiro de Matos Neto R, Petrilli AS, Campos Silva CM, Campos Filho , Oporto VM, Gonçalves Gomes LdF, et al. Left Ventricular Systolic Function Assessed by Echocardiography in Children and Adolescents with Osteosarcoma Treated with Doxorubicin Alone or in Combination with Dexrazoxane. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87(6).
64. Puentes Infante Y, Garcías López V, Betancourt Valladares M, Plá del Toro MJ, Oliva de Céspedes CM, Lamezón SL. Cardiotoxicidad tardía por antraciclinas usadas en el

- tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en la edad pediátrica. MEDICIEGO. 2019; 25(1).
65. Sánchez Medina J. Cardiotoxicidad relacionada al tratamiento con Antraciclinas en pacientes pediátricos con Leucemia Mieloblastica Aguda en el Hospital Infantil de México Federico Gomez. Tesis. 2006 México.
66. Sánchez-Medina J, Gonzalez-Ramella O, Gallegos Castorena S. The Effect of Dexrazoxane for Clinical and Subclinical Cardiotoxicity in Children with Acute Myeloid Leukemia. 2010; 32(4).
67. Santin C, Deheinzelin D, P.C. S, Lopes LF, de Camargo B. Late Echocardiography Assessment of Systolic and Diastolic Function of the Left Ventricle in Pediatric Cancer Survivors After Anthracycline Therapy. J Pediatr Hematol Oncol. 2007; 29(11).
68. Lipshultz SE, Adams. Cardiotoxicity After Childhood Cancer: Beginning With the End in Mind. American Society of Clinical Oncology. 2010.
69. Pourier M, Mavinkurve-Groothuis AC, Loonen J, Bökkerink J, Roeleveld N, al: e. Is screening for abnormal ECG patterns justified in long-term follow-up of childhood cancer survivors treated with anthracyclines? Pediatr Blood Cancer. 2016; 00: 1–8; 00(1-8).
70. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo , Marwick TH. Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer Chemotherapy. Journal of the American College of Cardiology. 2014; 63(25).
71. Vefki GK, İbrahim M, Süleyman D, Hülya A, Mete K. The protection of the myocardium by amifostine against mitoxantrone-induced acute cardiotoxicity in rats. Turk J Hematol. 2010; 27: 62-9.

72. van Dalen E, CH, Dickinson H, Kremer L. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 16 (2).
73. Renu , V G , P B TP, Arunachalam. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy - An update. [Online].; 2018. Acceso 20 de Junio de 2022. Disponible en: [10.1016/j.ejphar.2017.10.043](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.10.043).
74. Van der Pal HJ, Van Dalen EC, Van Delden , Van Dijk IW, Kok WE, Geskus RB, et al. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. [Online].; 2012. Acceso 18 de Junio de 2022. Disponible en: [10.1200/JCO.2010.33.4730](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.4730).
75. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy Pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions. [Online].; 2013. Acceso 25 de Julio de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182a88099>.
76. Adão R, Keulenaer Gd, Leite-Moreir , Brás-Silva. Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. *Revista Portuguesa de Cardiologia.* 2013; 32(5).
77. WHO Toxicity Grades. [Online]; 2022. Disponible en: <https://redbook.streamliners.co.nz/5802.pdf>.
78. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). [Online]; 2010. Acceso 20 de Mayode 2022. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60.
79. Von Hoff D, Layard M, Basa PD,J, Von Hoff A, al e. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.* 1979; 91(710–17).

80. Tan C, Denlinger C. Cardiovascular Toxicity in Cancer Survivors: Current Guidelines and Future Directions. Cardio-Oncology Connection. ;(<https://www.medpagetoday.com/clinical-connection/cardio-oncology/74042>).

ANEXO I

Base de Datos	Búsquedas	No. de estudios
SCIELO	<p>Expression: ("antraciclinas" OR "doxorubicina" OR "adriamicina" OR "epirubicina" OR "idarrubicina" OR "mitoxantrona" OR "daunorrubicina" OR "daunomicina")</p> <p>Filters: (Collection: Brazil) (Collection: Colombia) (Collection: Mexico) (Collection: Argentina) (Collection: Peru) (Collection: Chile) (Collection: Bolivia) (Collection: Public Health) (Collection: Costa Rica) (Collection: Paraguay) (Collection: Uruguay)</p>	161
BVS	<p>("Latin America" OR "South America" OR "América del sur" OR "Central America" OR "América centra" OR "Argentina" OR "Brazil" OR "Brasil" OR "Chile" OR "Colombia" OR "Costa Rica" OR "Cuba" OR "Republica Dominicana" OR "Ecuador" OR "El salvador" OR "Guatemala" OR "Honduras" OR "Mexico" OR "México" OR "Nicaragua" OR "Panamá" OR "panama" OR "Paraguay" OR "Peru" OR "perú" OR "Puerto Rico" OR "Uruguay" OR "Venezuela") AND ("antraciclina" OR "antraciclinas" OR "doxorubicina" OR "adriamicina" OR "epirubicina" OR "idarrubicina" OR "mitoxantrona" OR "daunorrubicina" OR "daunomicina")</p>	327
PUB MED	<p>((((("Anthracyclines/adverse effects"[Mesh] OR "Anthracyclines/toxicity"[Mesh])) OR ("Daunorubicin/adverse effects"[Mesh] OR "Daunorubicin/toxicity"[Mesh])) OR ("Doxorubicin/adverse effects"[Mesh] OR "Doxorubicin/toxicity"[Mesh])) OR ("Epirubicin/adverse effects"[Mesh] OR "Epirubicin/toxicity"[Mesh])) OR (anthracycline OR anthracyclines OR doxorubicin OR adriamycin OR epirubicin OR idarubicin OR mitoxantrone OR daunorubicin OR daunomycin)) AND ("Latin America" OR "América Latina" OR "Latinoamérica" OR "South America" OR "América del sur" OR "Central America" OR "América central" OR "Argentina" OR "Brazil" OR "Brasil" OR "Chile" OR "Colombia" OR "Costa Rica" OR "Cuba" OR "República Dominicana" OR "dominican republic" OR "Ecuador" OR "El salvador" OR "Guatemala" OR "Honduras" OR "Mexico" OR "México" OR "Nicaragua" OR "Panamá" OR "panama" OR "Paraguay" OR "Peru" OR "perú" OR "Puerto Rico" OR "Uruguay" OR "Venezuela") Filters: Child: birth-18 years, Adolescent: 13-18 years</p>	263
REDALYC	<p>#1 antraciclinas</p> <p>#2 cardiotoxicidad por antraciclinas</p>	132 6
MEDIGRAPIC	<p>#1 cardiotoxicidad</p> <p>#2 antraciclinas</p> <p>#3 cardiotoxicidad por quimioterapia</p>	44 35 50
TESIUNAM	<p># Antraciclinas</p> <p>#Cardiotoxicidad</p>	3 2