



Artículo de revisión

# Ruta crítica en el seguimiento por cardiología del paciente pediátrico con enfermedad oncológica activa.

Critical path in pediatric patient cardiac follow – up with active cancer disease.

Adel Eladio González Morejón,<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Cardiocentro Pediátrico William Soler, La Habana, Cuba

## Resumen

La concepción de terapias curativas aplicadas a niños con cáncer presenta considerables logros. La cardio oncología es una nueva disciplina horizontal dedicada al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares inducidas por el tratamiento oncológico; sin embargo, surgen interrogantes relacionadas con las estrategias a desarrollar en el paciente pediátrico durante el momento de actividad tumoral con independencia de la recepción terapéutica.

La cardio oncología pediátrica se particulariza respecto a su contraparte en el adulto mediante diferencias relacionadas con las entidades oncohematológicas que enfrenta, las comorbilidades sistémicas y cardiovasculares identificadas, las aproximaciones medicamentosas aplicadas, la caracterización del miocardio en el niño y las respuestas del organismo ante el tratamiento. La adopción de estrategias de seguimiento destinadas a pacientes pediátricos en actividad tumoral precisa del enfoque multidisciplinario dedicado a la monitorización cardiovascular desde la etapa previa al tratamiento.

El análisis de cada uno de los detalles y peculiaridades inherentes a la mencionada modalidad de monitoreo establece su ruta crítica que se sustenta en la prevención sistemática, la estratificación de riesgo en conjunción al diagnóstico precoz de cardiotoxicidad y la medicación protectora del sistema cardiovascular.

**Palabras Clave:** Cardio oncología pediátrica, ecocardiografía, tratamiento oncológico.

## Abstract

The conception of curative therapies applied to children with cancer presents considerable achievements. Cardio - oncology is a new horizontal discipline dedicated to the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases induced by cancer treatment; however, questions arise related to the strategies to be developed in the pediatric patient during the time of tumor activity regardless of therapeutic reception.

Pediatric cardio - oncology is particularized with respect to its counterpart in the adult through differences related to the onco - hematological entities it faces, the systemic and cardiovascular co - morbidities identified, the drug approaches applied, the characterization of the myocardium in the child and the therapeutic responses of the organism. The adoption of follow-up strategies for pediatric patients in tumor activity requires the multidisciplinary approach dedicated to cardiovascular monitoring from the pre - treatment stage.

The analysis of each details and peculiarities inherent to the aforementioned monitoring modality establishes its critical route that is based on systematic prevention, risk stratification in conjunction with the early diagnosis of cardiotoxicity and the protective medication of the cardiovascular system.

**Key Words:** Pediatric cardio - oncology, echocardiography, oncological treatment.

## Introducción

El cáncer es definido como el grupo de enfermedades caracterizadas por alteraciones genéticas que conducen a la proliferación celular desordenada. Se estiman en más de cien las variedades reconocidas como integrantes del conjunto que engloba a estas afecciones; desde el punto de vista epidemiológico diversos autores reportan el origen hereditario en 10 % de los pacientes diagnosticados y 90 % de expresiones esporádicas. La incidencia de cáncer infanto – juvenil es similar en diversas partes del mundo a pesar de los diferentes niveles de desarrollo social y económico; es considerada infrecuente si se compara con lo que acontece en la adultez al oscilar entre 1 y 3 % de todos los tumores malignos que ocurren en la mayor parte de las poblaciones. La probabilidad de que un recién nacido desarrolle cáncer antes de los 20 años de edad es de 0,32 %. 1, 2

Los avances tecnológicos y el desarrollo científico experimentado por el accionar médico en las últimas décadas han permitido el control o la erradicación de enfermedades que constituían verdaderos azotes para la humanidad en épocas pretéritas y han propiciado la actual transición epidemiológica hacia la caracterización del cáncer como una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Sin embargo, con la emergencia de nuevas modalidades terapéuticas, más efectivas y menos tóxicas, la supervivencia de los pacientes aquejados por enfermedades malignas ha alcanzado cifras nunca antes observadas. La concepción de terapias curativas aplicadas a niños con cáncer presenta considerables logros; en la actualidad 80 % de los pacientes pediátricos afectados por la dolencia alcanzan cinco años de vida posterior a su diagnóstico gracias a la integración de los fundamentos farmacológico, radioactivo y quirúrgico que componen las bases de la conducta adoptada. La población de sujetos menores de 45 años que sobreviven al cáncer diagnosticado durante la niñez presenta proporción actual de 1:1000. El objetivo trazado, más allá del concepto curativo, se dirige a la obtención de calidad de vida satisfactoria y adecuadas posibilidades de integración social. 2, 3

La mayor parte de los agentes farmacológicos y radiantes aplicados pueden presentar toxicidad por lo que su prevención, diagnóstico temprano y tratamiento de las secuelas son mandatorios. Las situaciones provocadas por el tratamiento impuesto incluyen disfunción respiratoria, infertilidad, trastornos cognitivos, enfermedad cardiovascular y fallo renal. El término “efecto tardío” hace referencia a los eventos físicos o psicológicos que persisten o se generan tras el primer lustro de efectuado el diagnóstico de cáncer. Se estima que dos de cada tres niños supervivientes experimentan un efecto tardío y 40 % del total pueden desarrollar alguna condición grave en las tres décadas

posteriores a la detección de la enfermedad. El deterioro del sistema cardiovascular es la causa más importante de morbilidad y mortalidad en esta población. El riesgo de afectación correspondiente al mencionado sistema es ocho veces mayor en los sobrevivientes por cáncer que en la población general y el riesgo relativo de enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca en los sobrevivientes de cáncer es quince veces mayor que en sus familiares aparentemente sanos. 4

La cardio – oncología es una nueva disciplina horizontal dedicada al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y de la falla orgánica inducida por defectos en la microcirculación de los pacientes con cáncer. El diseño de la cardio – oncología pretende la identificación de los pacientes en riesgo elevado para el desarrollo de cardiotoxicidad; con sus acciones persigue la instauración temprana de la vigilancia, el tratamiento y las estrategias de seguimiento apropiadas a los sujetos en cuestión. La cardio – oncología incluye la evaluación de las complicaciones cardíacas del cáncer o de su tratamiento, de la enfermedad cardíaca en coexistencia con el cáncer y de la estratificación inherente al riesgo cardiovascular previo al tratamiento oncológico. 1, 5, 6

El cáncer infanto – juvenil debe ser estudiado en forma individualizada debido a estar caracterizado por peculiaridades que lo hacen distintivo respecto a sus localizaciones primarias, origen histológico y comportamiento clínico. La denominada cardio – oncología pediátrica posee personalidad propia; es una doctrina emergente, en fase de expansión, que incorpora la mejor evidencia disponible para lograr la evaluación de las complicaciones cardíacas del cáncer o de su tratamiento, el análisis de la enfermedad cardíaca y el cáncer coexistentes, la estratificación de riesgo cardiovascular previo al tratamiento del cáncer así como el estudio sistemático a largo plazo de los sujetos con entidades oncológicas diagnosticadas y tratadas desde la infancia. 7, 8

Reconocida la necesidad de monitorización cardiológica mediata y tardía del paciente pediátrico con sobrevida a partir de alguna enfermedad onco – hematológica tratada surgen interrogantes relacionadas con las estrategias de seguimiento inherentes al paciente pediátrico en el momento de actividad tumoral para la cual recibe tratamiento específico y con las bases sobre las que debe ser fundamentada la conducta a seguir.

## Desarrollo

La cardio – oncología pediátrica se particulariza respecto a su contraparte en el adulto mediante diferencias relacionadas con las entidades onco – hematológicas que enfrenta, las co

– morbilidades sistémicas y cardiovasculares identificadas, las aproximaciones terapéuticas aplicadas, la caracterización del miocardio en el niño y las respuestas del organismo ante el tratamiento. 9

El miocardio infantil presenta propiedades distintivas hasta la edad pre – escolar que se interpretan como signos transitorios de inmadurez vinculados a número reducido y desorganizado de las miofibrillas en la sarcómera, pobre desarrollo del retículo sarcoplásmico, elevada dependencia funcional a partir de la migración trans – sarcolémica de calcio y proceso transicional hiperplasia / hipertrofia en el miocito. 10, 11 El cáncer detectado en el individuo adulto recibe influencias provenientes de factores ambientales y otras tributarias del comportamiento individual del sujeto afectado (tabaquismo, alcoholismo, déficit alimentario, sedentarismo, exposición excesiva al sol) que se asocian al proceso fisiológico de envejecimiento. Las enfermedades oncológicas infanto – juveniles presentan menores periodos de latencia, crecimiento más rápido y mayor agresividad general; sin embargo, son respondedoras a la quimioterapia y exhiben mejor pronóstico. La mayor parte de las neoplasias que se detectan en las etapas infantil o juvenil de la vida poseen patrones histológicos que semejan tejidos embrionarios en diferentes etapas de desarrollo; esta situación genera gran diversidad morfológica resultante de las constantes transformaciones celulares acaecidas por lo que pueden ser identificados grados variables de diferenciación celular. En la adolescencia las variantes histológicas tumorales se asemejan más a las que se producen en la niñez que a las acontecidas durante la vida adulta por lo que merecen atención especial en los protocolos terapéuticos a utilizar. 10 – 12

#### I. Definición básica de cardiotoxicidad.

El reconocimiento inicial de la disfunción cardíaca ocasionada por estrategias terapéuticas aplicadas contra el cáncer fue realizado en la sexta década del pasado siglo tras la incorporación de las antraciclina al arsenal farmacológico disponible. Las manifestaciones cardiovasculares detectadas en los pacientes tratados generaron el impacto necesario para el establecimiento de estrictas políticas regulatorias relacionadas con las dosificaciones a administrar y el desarrollo de los medios diagnósticos útiles para enfrentar el problema con previsión. 1

La biopsia endomiocárdica demostró gran sensibilidad y especificidad en la identificación del daño ventricular izquierdo inducido por antraciclina y se convirtió, de inicio, en el método de elección añorado. Sin embargo, el interés actual por su ejecución es escaso debido a la proverbial naturaleza invasiva del procedimiento y al progreso

tecnológico en ascenso experimentado por los medios desarrollados para el tratamiento de imágenes. La evaluación incruenta de la fracción de eyección correspondiente al ventrículo izquierdo (FE VI) emerge hoy como el examen médico más usado para monitorear cambios en la funcionalidad local durante y en etapas posteriores a la administración de sustancias potencialmente cardiotoxícas. 13

El desarrollo de la disfunción ventricular izquierda presenta particularidades condicionadas por el agente utilizado; la administración de antraciclina genera daño inmediato tras la exposición mientras que otros fármacos muestran diferencias en el periodo que transcurre entre la administración de la droga y la ocurrencia detectable del fallo cardiovascular. La amplitud de la reserva cardíaca determina la expresión del daño existente el cual no se pone de manifiesto hasta que pasan años o quizá décadas tras la administración del fármaco cardiotoxico. Este fenómeno es observable en adultos supervivientes de procesos oncológicos diagnosticados durante la niñez. 14 – 17

La disfunción cardíaca relacionada con la terapia oncológica (Cancer Therapeutics – Related Cardiac Dysfunction o CTRCD por sus siglas en inglés) se define como la disminución de la FE VI en rango mayor a 10 % respecto a cuantificación basal de inicio o el registro de su valor neto inferior a 53 %. Las cifras mencionadas corresponden a mensuraciones efectuadas por medio de ecocardiografía 2D. Las variaciones en decremento deben ser confirmadas con la repetición del examen en el periodo comprendido entre 2 – 3 semanas posteriores a la pesquisa detectora del suceso. Al margen de estos conceptos generales establecidos es necesario enfatizar, como fue expresado con anterioridad, que la definición de CTRCD puede presentar amplia variación en dependencia del agente terapéutico utilizado y la edad del paciente; así en Pediatría y en fase posterior al uso de antraciclina se enmarca como el declive de la FE VI  $\geq 10\%$  o la presencia de valor absoluto  $< 50\%$ . Además, se asume la evaluación del acortamiento fraccionario correspondiente al ventrículo izquierdo (AF VI) como elemento protagónico en términos de declive de la AF VI  $> 10\%$  o la existencia de valor absoluto  $< 29\%$ . 18, 19

El evento descrito puede ser categorizado en atención a criterios de reversibilidad. 18, 19

- Reversible. Disminución de la FE VI menor a 5 % respecto al valor basal cuantificado en etapa previa a la terapia aplicada.
- Parcialmente reversible. Disminución mantenida de la FE VI en rango mayor a 5 % respecto al valor basal cuantificado en etapa previa a la terapia aplicada pero que ha experimentado mejoría evolutiva de 10 %.

- Irreversible. Disminución mantenida de la FE VI en rango mayor a 5 % respecto al valor basal cuantificado en etapa previa a la terapia aplicada y que ha experimentado mejoría evolutiva menor a 10 %.

## II. Clasificación de CTRCD según los mecanismos de toxicidad. 16, 20, 21

- CRTCD tipo I. El grupo de agentes asociados a la presencia de esta variante clasificatoria incluye a todas las antraciclina (doxorubicina, epirubicina e idarubicina) y a la mitoxontrona; estas sustancias favorecen la presencia de disfunción cardíaca a largo plazo e incrementan la mortalidad atribuible a trastornos hemodinámicos.

El mecanismo fisiopatológico que genera daño en el miocardio depende de la dosis del agente que ha sido administrado. La CTRCD inducida por doxorubicina está condicionada por el nivel de topoisomerasa IIb presente en los cardiomiocitos y la formación de complejos ternarios (topoisomerasa IIb – antraciclina – ácido desoxirribonucleico); estos complejos provocan roturas del ADN y cambios en su transcripción que afectan la génesis mitocondrial. El daño causado por antraciclina depende de la acumulación en las dosis administradas y su expresión se encuentra relacionada con el estado de la reserva cardíaca al momento de aplicación del agente, la existencia de comorbilidades o la variabilidad individual de origen genético. La reserva cardíaca se conceptualiza como el conjunto de acciones que se desarrollan en el miocardio y el sistema vascular para garantizar el gasto cardíaco e incluye eventos cronotrópicos, inotrópicos y diastólicos que pueden ser expresados como trabajo local. 22

El estudio de las biopsias del miocardio por microscopía electrónica demuestra la presencia de tumefacción vacuolar progresiva, desorganización en las miofibrillas y muerte celular. Los cardiomiocitos tienen mínimo potencial regenerativo por lo que el daño celular puede adquirir carácter irreversible, aunque la función cardíaca permanezca preservada o compensada a través de terapias, de naturaleza farmacológica o intervencionista, capaces de combatir el proceso de remodelación. 23

- CRTCD tipo II. La administración de trastuzumab configura el ejemplo clásico promotor de CRTCD tipo II. Este fármaco no causa daño celular directo, no genera alteraciones debido a la aplicación de dosis acumulativas y exhibe regresión a la normalidad de la función en el miocardio tras su interrupción. No obstante, estas expectativas pueden estar sujetas a cambio si el medicamento es administrado como parte de esquemas terapéuticos que lo conjugan a las antraciclina. 16, 20, 21

## III. Clasificación de CTRCD acorde al periodo de ocurrencia. 24, 25

- Cardiotoxicidad aguda. Presente tras escasos días de iniciada la terapia antitumoral y siempre dentro de la primera semana de ésta. La cardiotoxicidad aguda es infrecuente.

- Cardiotoxicidad crónica temprana. Ocurre dentro del primer año consecutivo a la instauración del tratamiento oncológico, sobre todo tras los primeros seis meses. Involucra a la cuarta parte de los pacientes tratados.

- Cardiotoxicidad crónica tardía. Se manifiesta después de cumplido el primer año de aplicada la medicación específica, con mayor frecuencia durante el primer lustro. Comprende 75 % del total de individuos sometidos a tratamiento que presentan algún episodio compatible con toxicidad cardíaca.

Los eventos inherentes a cardiotoxicidad aguda o crónica temprana poseen idéntico modo de presentación mediante la ocurrencia de miocarditis, pericarditis, trombosis, isquemia vaso espástica, arritmias o prolongación aislada del intervalo QT. La cardiotoxicidad crónica tardía se manifiesta de acuerdo a la existencia de hipertensión arterial sistémica, síndrome coronario agudo, cardiomiopatías o fallo cardíaco. 16, 20

## IV. Disfunción diastólica de ventrículo izquierdo. 18, 19

El análisis de la funcionalidad diastólica ventricular izquierda en los pacientes sometidos a terapia oncológica constituye una asignatura pendiente; algunos reportes señalan que los resultados obtenidos de los parámetros evaluadores pueden ser imprecisos como consecuencia de cambios en las condiciones de carga propiciados por efectos colaterales relacionados con la quimioterapia aplicada más que por auténticas variaciones en el llenado ventricular.

## V. Estrategias de seguimiento enfocadas a pacientes pediátricos en actividad tumoral y que se encuentran enfrentados al tratamiento oncológico.

Se encuentran fundamentadas en diversos pilares terapéuticos que interactúan entre ellos de manera espontánea.

- Monitorización cardiovascular desde la etapa pre – terapéutica. El cardiólogo dedicado a la atención del niño con enfermedades onco – hematológicas debe sistematizar el contacto con el paciente y su entorno en la etapa inmediata y consecutiva al diagnóstico. El control periódico es mandatorio para la posible detección de fallo cardíaco en etapas de silencio clínico, el reconocimiento de probables signos o síntomas atribuibles a otros trastornos cardiovasculares de naturaleza primaria o secundaria al tratamiento oncológico aplicado durante el periodo de actividad tumoral, la evaluación integral inherente al desarrollo del enfermo, la orientación familiar respecto a los cuidados higiénico o alimentario y el apoyo a la terapia

psicológica implementada sobre el niño y su familia. 26 - 28

Los argumentos que apoyan la necesidad de la monitorización cardiovascular temprana sobre estos pacientes tienen fundamento en la comprobada relación bidireccional que se establece entre cáncer y fallo cardíaco con independencia del tratamiento antitumoral impuesto; la neoplasia posee capacidad intrínseca para desencadenar mecanismos generadores de toxicidad directa, fibrosis e infiltración en el miocardio mediante la inhibición del ciclo de Krebs y la secreción excesiva de serotonina o inmunoglobulinas de cadena ligera. Estos eventos afectan la reserva cardíaca por el daño causado a la población de cardiomiocitos y deterioran el proceso facilitador de la deformidad sistólica en el miocardio durante el lapso previo al inicio del tratamiento. 26, 27

- **Prevención de la cardiotoxicidad.** Cáncer y corazón comparten múltiples factores de riesgo de modo que su manejo conjunto plantea enormes retos y requiere el abordaje multidisciplinario con el objetivo de minimizar el impacto de la cardiotoxicidad a corto y largo plazos. La coordinación de la actividad asistencial necesita concientizar la importancia de la monitorización sistemática vinculada al tratamiento antitumoral en los especialistas involucrados con el proceso del cáncer y en los pacientes; éstos deben conocer los efectos beneficiosos del esquema terapéutico propuesto y sus posibles complicaciones como vías de apego a las estrategias de prevención. 8, 29

No existe disponibilidad de escalas prospectivas actuales que valoren, de forma conjunta, el riesgo cardiovascular y la cardiotoxicidad como elemento tangible. La metodología tradicional subestima estas variables asociadas al tratamiento del cáncer. A pesar de las limitaciones se recomienda estratificar el riesgo cardiovascular antes de iniciar la terapéutica antitumoral y evaluar la presencia de factores capaces de generar eventos cardiovasculares durante la mencionada etapa. 29

La profilaxis exitosa de la cardiotoxicidad en la niñez requiere la aplicación de un enfoque multifactorial. Las estrategias de prevención primaria contemplan el tránsito de los protocolos terapéuticos hacia la reducción en las dosis farmacológicas aplicables, la exposición reducida a radiaciones y el desarrollo de métodos efectivos para la protección cardíaca. La prevención secundaria se dirige a los individuos aquejados por alguna enfermedad onco – hematológica en fase de supervivencia y expuestos a la acción de agentes cardiotoxícos pero que se mantienen asintomáticos; sus directrices están enfocadas al empleo de agentes capaces de ralentizar o revertir el proceso de remodelación en el miocardio, a la promoción de cambios en el estilo de vida y a la práctica controlada de ejercicios. Por último, la prevención terciaria se dirige a los sujetos con enfermedad estructural cardíaca

documentada pero que persisten aún libres de sintomatología; la conducta a seguir en estos casos hace énfasis en los aspectos preconizados para la prevención secundaria. 29, 30

La figura 1 muestra, de manera gráfica, la estratificación de riesgo cardiovascular aplicable a los pacientes afectados por enfermedades onco – hematológicas y su integración a las estrategias de prevención que han sido enunciadas.

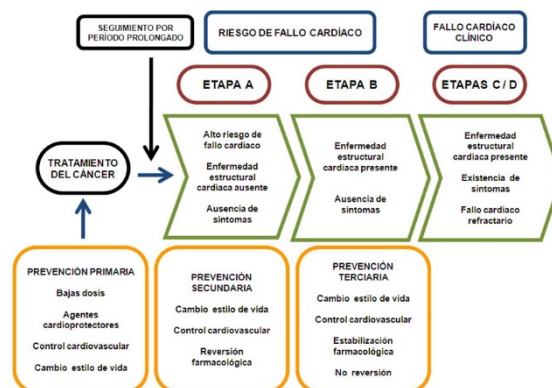


Figura 1. Estratificación de riesgo cardiovascular aplicable a los pacientes afectados por enfermedades onco – hematológicas y su integración a las estrategias de prevención.

- **Aplicación de fármacos cardio – protectores** en pacientes susceptibles de candidatura a alto riesgo cardiotoxico. El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la cardiotoxicidad inducida por antraciclínicos es importante para determinar la terapéutica más eficaz y el desarrollo de agentes protectores novedosos. El conjunto de fármacos empleados en la actualidad con esos propósitos incluye, entre otros, dexrazoxano, elementos inhibidores del sistema renina - angiotensina, agentes  $\beta$  bloqueadores y sustancias antagonistas de la aldosterona. Los productos mencionados no poseen suficiente efecto cardio – protector de manera aislada; sin embargo, se encuentran en proceso de ejecución diversas investigaciones que monitorean su accionar combinado durante la etapa de tratamiento oncológico con el propósito de diseñar futuras estrategias terapéuticas al respecto. 31, 32

La toxicidad cardíaca promovida a partir del tratamiento antitumoral depende de procesos definidos que provocan aumento del estrés oxidativo, incremento de radicales libres, destrucción acelerada de mitocondrias y elevada apoptosis de cardiomiocitos; estos hechos se fundamentan en diversos estudios experimentales cuyos resultados apuntan a la participación reactiva del oxígeno, consecutiva a la terapéutica oncológica, como elemento generador del evento tóxico y propugnan el uso de agentes antioxidantes para reducir el mencionado acontecimiento adverso sin



**Tabla 1.** Agentes antioxidantes y sus respectivos mecanismos de acción.

| <b>Agentes antioxidantes</b> | <b>Mecanismos de acción</b>  |
|------------------------------|--|
| <b>N - acetilcisteína</b>    | <b>El precursor del glutathion y su resto tiol reducen los oxidantes biológicos.</b>   |
| <b>Amifostina</b>            | <b>Profármaco del tiofosfato inorgánico que se desfosforila, por intermedio de fosfatasas alcalinas, a un metabolito activo que contiene tiol con propiedades antioxidantes.</b>   |
| <b>L – carnitina</b>         | <b>Facilita el transporte de ácidos grasos a la matriz mitocondrial y desempeña papel en la disminución de la peroxidación lipídica en el miocardio.</b>   |
| <b>Carvedilol</b>            | <b>B bloqueador cardiosselectivo con propiedades antioxidantes.</b>  |
| <b>Coenzima Q10</b>          | <b>La coenzima Q es parte importante de la cadena respiratoria mitocondrial. La suplementación con coenzima Q previene la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas.</b>  |
| <b>Dexrazoxano</b>           | <b>Es un agente quelante que se une al hierro por vía intracelular, se vincula al mencionado elemento en el interior de las células del miocardio y lo separa de los complejos antraciclinas – hierro.</b>   |
| <b>Melatonina</b>            | <b>Hormona que regula el ciclo sueño – vigilia. Es liberada por la glándula pineal. Muchos de sus efectos se originan a través de la activación de receptores específicos mientras que otros se deben al papel que juega como antioxidante. La melatonina protege contra el daño celular inducido por la radiación.</b>    |
| <b>Estatinas</b>             | <b>Los efectos antiinflamatorios y antioxidantes de las estatinas ofrecen futuro promisorio respecto a una posible terapia cardioprotectora contra la disfunción cardíaca vinculada a la terapéutica oncológica.</b>   |
| <b>Glutathión</b>            | <b>El glutathión es un tripéptido tiol con propiedades antioxidantes que elimina los radicales libres. Actúa como sustrato para la glutathión peroxidasa cuya actividad es interferida por las antraciclinas. La terapéutica con glutathión puede proteger al corazón de los efectos provocados por las antraciclinas.</b> |

afectaciones en la eficacia farmacológica. No obstante, con la excepción del dexrazoxano, la información disponible respecto al empleo farmacológico o dietético de agentes antioxidantes en la protección eventual contra la toxicidad cardiovascular es aún limitada. 33

La tabla 1 enumera diversos agentes antioxidantes y sus respectivos mecanismos de acción.

- Diagnóstico temprano de la cardiotoxicidad. La detección del mencionado evento adverso se sustenta en la selección del método diagnóstico de imagen más adecuado; éste debe ser capaz de detectar cambios precoces en el miocardio del paciente asintomático, predecir signos tóxicos a corto, mediano o largo plazos en sujetos sobrevivientes de cáncer y poseer los prerrequisitos elementales para la evaluación de la FE VI en términos de precisión, reproducibilidad y rapidez. 18, 24

No existe medio diagnóstico ideal a tales efectos; todos tienen bondades y limitaciones. La ventriculografía nuclear es reproducible, independiente del operador y con capacidad probada para la cuantificación de la FE VI, la función diastólica o los volúmenes ventriculares; como limitante exhibe la presencia de radiaciones ionizantes. La resonancia magnética nuclear es considerada el patrón de referencia para el cálculo de la FE VI, no utiliza radiaciones y aporta información útil sobre el miocardio en conjunción a estructuras aledañas; sin embargo, es costosa y poco disponible. La ecocardiografía 2D / 3D es la modalidad de imagen más reproducible, no genera radiaciones y aporta información sobre afectaciones valvulares o del pericardio; su gran limitante radica en la gran variabilidad interobservador que presenta para el cálculo de la FE VI. 24

A pesar de permanecer conceptualizado como elemento fundamental para la documentación de cardiotoxicidad, el

cálculo de la FE VI se ha tornado insuficiente a la luz de los propósitos actuales en ese sentido. El análisis de la deformación global del miocardio mediante las técnicas de speckle tracking comienza a tomar protagonismo. La evaluación de la deformidad en el miocardio (strain) y su tasa (strain rate) exhibe adecuada sensibilidad para identificar la disfunción correspondiente al ventrículo izquierdo de los pacientes vírgenes aún de tratamiento o tratados por cáncer en etapa previa al surgimiento de las manifestaciones clínicas. El estudio en estos pacientes de la deformidad longitudinal global (global longitudinal strain o GLS por sus siglas en inglés) o circunferencial (global circumferential strain o GCS) mediante aplicación de speckle tracking aporta resultados muy prometedores para la cardio – oncología pediátrica pero constituye un reto en relación con la práctica clínica; la necesidad de operadores entrenados para su ejecución, la carencia de información válida disponible fuera de los grandes centros académicos y las diferencias observadas en los resultados obtenidos debido al origen diverso del equipamiento instalado dificultan el estudio de la variabilidad entre observadores así como la comparación individual de cada paciente en el tiempo. El acometimiento de la función auricular izquierda a partir del análisis correspondiente a la deformidad longitudinal (left atrial longitudinal strain o LALS) se ha colocado en la primera línea dentro del concierto actual de modalidades diagnósticas útiles para la estratificación de riesgo previo a la implantación de la terapéutica y la detección de toxicidad cardíaca precoz en los pacientes pediátricos con cáncer. 34, 35

El estudio mediante uso de biomarcadores posee elevado potencial para la identificación temprana y monitorización de CTRCD. Los biomarcadores presentan mínimo carácter invasivo y elevada ejecutividad libre de riesgos. Las troponinas cardíacas son los marcadores de elección para el diagnóstico de injuria en el miocardio; el registro de elevación correspondiente a la troponina I puede identificar pacientes en riesgo para el desarrollo ulterior de CTRCD. La utilización de otros biomarcadores como el péptido natriurético tipo B (BNP) o el N – terminal pro BNP (NT – pro – BNP) también resulta válida. 36

La ecocardiografía de estrés es la modalidad diagnóstica recomendada para la evaluación de sujetos con alta sospecha clínica de presentar enfermedad coronaria previa al tratamiento debido a la acción tumoral directa o tras la aplicación de regímenes terapéuticos asociados a la aparición de isquemia en el miocardio por la inclusión de fluorouracilo, sunitinib, sorafenib o bevacizumab. La ecocardiografía de estrés puede ser también eficaz para evaluar la presencia de disfunción ventricular izquierda silente en pacientes con cáncer y reserva contráctil deprimida. 37

VI. Condicionamiento y personalización de la terapia

multimodal. La llegada del presente y el avance hacia el futuro.

La validación de marcadores genéticos con potencialidad para la predicción de cardiotoxicidad mediada por antraciclina en el paciente pediátrico, el desarrollo reciente de sistemas concebidos para la promoción de variantes terapéuticas multimodales basadas en la manipulación de células madre derivadas de cardiomiocitos y la modificación de poblaciones genéticas responsables de la proliferación tumoral con el propósito de diseñar nuevas drogas han dado inicio a la era de la medicina personalizada contra el cáncer infantil. En el marco de lo expuesto la vinculación, mediante material proteico específico, de drogas y ADN modificado con productos direccionales de contraste sensibles a los trenes de ondas ultrasónicas reviste a la ecografía de perfiles terapéuticos inéditos como vehículo ideal para la aplicación de tratamientos selectivos eficaces y exentos de reacciones adversas. 38, 39

## Conclusiones

La ruta crítica por cardio – oncología en relación con el paciente pediátrico enfrentado a tratamiento antitumoral se sustenta en la prevención sistemática, la estratificación de riesgo en conjunción al diagnóstico precoz de cardiotoxicidad y la medicación protectora del sistema cardiovascular.

Todos los pacientes deben ser sometidos a evaluación del riesgo, previa a la aplicación medicamentosa, que contempla la pesquisa de antecedentes específicos, la práctica del examen físico dirigido a la detección de signos precoces atribuibles a afectación cardiovascular y la práctica ecocardiográfica como elemento fundamental para el análisis funcional integral del corazón mediante procedimientos tradicionales y el estudio de la deformidad global longitudinal y circunferencial inherente a la aurícula y al ventrículo izquierdos. No existe claridad actual en cuanto a la recomendación necesaria respecto a los intervalos para la revisión.

Los sujetos receptores de medicación cardiotoxica deben ser incluidos en la etapa A correspondiente a la clasificación del riesgo para fallo cardíaco.

La promoción de estilos de vida saludables con programas de ejercicio físico regular es mandatoria desde la etapa previa a la instauración del tratamiento; la formulación liposomal de doxorubicina puede ser considerada en pacientes con alto riesgo de cardiotoxicidad así como la aplicación de métodos capaces de reducir el campo de radiaciones en zonas próximas al corazón. El dexrazoxano es el único medicamento recomendado en la actualidad para la prevención de la disfunción ventricular izquierda; el resto de los fármacos antioxidantes puede ser utilizado, pero exhibe resultados

ambiguos. Los inhibidores del sistema renina – angiotensina y los agentes  $\beta$  bloqueadores pueden ser beneficiosos al ser aplicados en pacientes de alto riesgo.

## Referencias bibliográficas

1. López – Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero LA, García Sanz R, Mazón Ramos P. Cardio – Onco – Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol*. 2017; 70:474 – 86.
2. Miller KD, Siegel RL, Lin CC. Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer J Clin*. 2016; 66:271 – 89.
3. Jain D, Russell RR, Schwartz RG, Panjra GS, Aronow W. Cardiac complications of cancer therapy: pathophysiology, identification, prevention, treatment, and future directions. *Curr Cardiol Rep*. 2017; 19:36 – 9.
4. Xinqiang H, Zhou Y, Liu W. Precision cardio – oncology: understanding the cardiotoxicity of cancer therapy. *npj Precision Oncology*. 2017; 31:1 – 11.
5. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio – oncology. *Mayo Clin Proc*. 2014; 89:1287–1306.
6. Nholá LF, Villarraga HR. Rationale for Cardio – Oncology Units. *Rev Esp Cardiol*. 2017; 70:583 – 89.
7. Ryan TD, Nagarajan R, Godow J. Pediatric Cardio – Oncology: Development of Cancer Treatment – Related Cardiotoxicity and the Therapeutic Approach to Affected Patients. *Curr. Treat. Options in Oncol*. 2019; 20: 56 – 63.
8. Chow EJ, Leger KJ, Bhatt NS, Mulrooney DA, Ross CJ. Paediatric cardio – oncology: epidemiology, screening, prevention, and treatment. *Cardiovascular Research*. 2019; 115: 922 – 34.
9. Getz KD, Sung L, Ky B, Gerbing RB, Leger KJ, Leahy AB, Sack L. Occurrence of treatment – related cardiotoxicity and its impact on outcomes among children treated in the AAML0531 clinical trial: a report from the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2019; 37:12 – 21.
10. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD. Long – term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 128:1927 – 95.
11. Ganame J, Claus P, Uyttendaele A. Myocardial dysfunction late after low – dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20:1351 – 8.
12. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017; 35:893 – 1.
13. Barry E, Alvarez JA, Scully RE, Miller TL, Lipshultz SE. Anthracycline – induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management. *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8:1039 – 58.
14. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D. Cancer therapy – related cardiac dysfunction and heart failure: part 1: definitions, pathophysiology, risk factors, and imaging. *Circ Heart Fail*. 2016; 9:e002661.
15. Van Dalen EC, Van der Pal HJ, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in people with cancer receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 3:CD005008.
16. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz D. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37:2768 – 801
17. Armenian SH, Hudson MM, Chen MH. Rationale and design of the Children’s Oncology Group (COG) study ALTE1621: a randomized, placebo – controlled trial to determine if low – dose carvedilol can prevent anthracycline – related left ventricular remodeling in childhood cancer survivors at high risk for developing heart failure. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016; 16:187 – 9.
18. Planas JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer – Crosbie M. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2014; 15:1063 – 93.
19. Bossi G, Lanzarini L, Laudisa ML, Klersy C, Raisaro A, Aric M. Echocardiographic evaluation of patients cured of childhood cancer: a single center study of 117 subjects who received anthracyclines. *Medical and Pediatric Oncology*. 2001; 36:593 – 600.
20. Chang HM, Moudgil R, Scarabelli. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 1. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70:2536 – 51.
21. Kenigsberg B, Wellstein A, Barac A. Left Ventricular Dysfunction in Cancer Treatment. Is it Relevant ? *J Am Coll*



Cardiol. 2018; 6: 87 – 95.

22. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure European Heart Journal. 2016; 37, 2129 – 2200.

23. Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, Daniels JR. Doxorubicin cardiomyopathy: evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy, and cardiac catheterization. Ann Intern Med. 1978; 88:168 – 75.

24. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. Circulation. 2015; 131:1981 – 1988.

25. Gibson TM, Mostoufi – Moab S, Stratton KL, Barnea D, Chow EJ, Donaldson SS, Howell RM et al. Temporal patterns in the risk of chronic health conditions among survivors of childhood cancer diagnosed 1970 – 1999: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Lancet Oncol. 2018; 19:1590 – 1601.

26. Tilemann LM, Heckmann MB, Katus HA, Lehmann LH, Muller OJ. Cardio – oncology: conflicting priorities of anticancer treatment and cardiovascular outcome. Clinical Research in Cardiology. 2018; 107:271 – 80.

27. Teskle AJ, Linschoten M, Kamphuis JAM. Cardio – oncology: an overview on outpatient management and future developments. Neth Heart J. 2018; 26:521 – 32.

28. Fisher RS, Rausch JR, Ferrante AC. Trajectories of health behaviors across early childhood cancer survivorship. Psychooncology. 2019; 28:68 – 75.

29. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio – oncology and cardio – oncological prevention. J Natl Cancer Inst. 2010; 102:14 – 25.

30. Chung WB, Youn HJ. Pathophysiology and preventive strategies of anthracycline – induced cardiotoxicity. Korean J Intern Med. 2016; 31:625 – 33.

31. Vincent DT, Ibrahim YF, Espey MG, Suzuki YJ, The role of antioxidants in the era of cardio – oncology. Cancer Chemother Pharmacol. 2013; 72:1157 – 68.

32. Lipshultz SE, Sambatakos P, Maguire M, Karnik R. Cardiotoxicity and cardioprotection in childhood cancer. Acta Haematol. 2014; 132:391 – 9.

33. Schwartz CL, Wexler LH, Krailo MD. Intensified chemotherapy with dexrazoxane cardioprotection in newly diagnosed nonmetastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer. 2016; 63:54 – 61.

34. Stefani L, Pedrizzetti G, Galanti G. Clinical

Application of 2D speckle tracking strain for assessing cardiotoxicity in Oncology. J Funct Morphol Kinesiol. 2016; 1:343 – 54.

35. Tadic M, Genger M, Cuspidi C, Belyavskiy E. Phasic left atrial function in cancer patients before initiation of anticancer therapy. J Clin Med. 2019; 8:421 – 8.

36. Jiménez – Cotes EA, Meyer – Martínez WS, Gallego – González D. Biomarcadores en la detección temprana de Cardiotoxicidad Inducida por quimioterapia; estado actual. Arch Med (Manizales). 2015; 15:126 – 37.

37. Jarfelt M, Kujacic V, Holmgren D, Bjarnason R, Lannergren B. Exercise echocardiography reveals sub – clinical cardiac dysfunction in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2007; 49:835 – 40.

38. Sheng CC, Amiri – Kordestani L, Palmby T, Force T. 21ST. century cardio – oncology. Identifying cardiac safety signals in the era of personalized medicine. J Am Coll Cardiol. Basic Trans Science. 2016; 1:386 – 98.

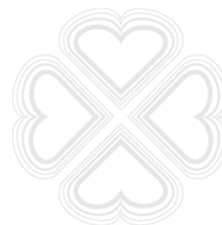
39. Kostakou PM, Kouris NT, Kostopoulos VS, Damaskos DS, Olympios CD. Cardio – oncology: a new and developing sector of research and therapy in the field of cardiology. Heart Fail Rev. 2019; 24:91 – 100.

---

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Adel Eladio

González Morejón, Cardiocentro Pediátrico "William Soler". Laboratorio de Ecocardiografía. San Francisco y Perla. Altahabana. Municipio Boyeros. Habana, Cuba. CP 10800. E-mail: [adelgonzalez@infomed.sld.cu](mailto:adelgonzalez@infomed.sld.cu)

**El autor firmante del manuscrito declaran no poseer Conflicto de intereses.**



**Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).**