

Cardio-oncología pediátrica: lo que debemos saber

Pediatric cardio-oncology: What we need to know

Angélica Grullón¹ • Leandry Valdez Dilsa De Ventura² • Rosy Paula Núñez Gómez³
Vanessa Marlyn Frías Medina⁴ • Vianela Altagracia Dalmasi Duval⁵
Wendy Cristhyna Gómez García⁶

Cómo citar: Grullón A, Valdez Disla de Ventura L, Núñez Gómez RP, Frías Medina VM, Dalmasi Duval VA, Gómez García WC. Cardio-oncología pediátrica: lo que debemos saber. ADOPA. 3(2):51-9. Disponible en: <https://adopa.pediatriadominicana.org/index.php/adopa/article/view/70>

Introducción

Tener un equipo multidisciplinario con los conocimientos actuales en el seguimiento para los pacientes con cáncer infantil es vital para la sobrevida. El cardiólogo pediatra es actualmente una pieza clave tanto para el tratamiento como para la sobrevida en estos pacientes.

Los recientes avances en oncología pediátrica mantienen una tasa de sobrevida de hasta un 85 % en países desarrollados¹.

El corazón es afectado por tratamiento oncológico, sea este quimioterapia o radioterapia, por lo que se tiene que mantener una evaluación, tanto para reconocer los factores de riesgo asociados como las complicaciones en el sistema cardiovascular. Estudios anteriores han asociado la cardiotoxicidad en niños tratados con antraciclinas, agentes alquilantes, radiación e inhibidores

¹ Cardióloga Pediatra. Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez Tavares (INCART). Santo Domingo República Dominicana.

ORCID: 0000-0002-2506-4786 • E-mail: angelicagrullon@yahoo.com

² Pediatra. INCART. ORCID: 0000-0002-5025-3386 • E-mail: leandry16@gmail.com

³ Pediatra. INCART. ORCID: 0000-0002-9057-4985 • E-mail: paola1223@gmail.com

⁴ Oncóloga pediatra. INCART. ORCID: 0009-0003-0319-4533 • E-mail: v.friasm@gmail.com

⁵ Hematóloga pediatra. INCART. ORCID: 0009-0002-4026-9816 • E-mail: vianeladuval20@gmail.com

⁶ Onco-hematóloga pediatra. Encargada Unidad Pediátrica Uniendo Voluntades. INCART. ORCID: 0000-0002-6457-3559 • E-mail: emogenes@yahoo.com

de puntos de control inmunológico, así como las nuevas terapias emergentes, con consecuencias potencialmente dañinas para el sistema cardiovascular, por lo tanto, las implicaciones de la disfunción cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer siguen siendo dilucidadas conforme avanzan las investigaciones en este campo^{2,3}.

Se estima que el 50 % de los supervivientes de cáncer infantil albergan algún grado de disfunción cardiovascular subclínica, afectando el crecimiento y maduración del corazón, lo que conduce a tener evaluaciones constantes y protocolizadas.

Daño miocárdico

Las investigaciones en el campo del daño miocárdico en pediatría han evolucionado, sobretodo en el de la cardiotoxicidad, donde se encuentran los nuevos medicamentos que son menos nocivos para el endotelio vascular, así como también los biomarcadores para la estratificación de riesgo cardiovascular en pacientes con cáncer infantil.

El reconocimiento del daño miocárdico a tiempo por cardiotoxicidad y disfunción cardiovascular comenzó en 1960 con la introducción de las antraciclinas, cuando se establecieron políticas de regulación para su administración. En pediatría, estas fueron reguladas por el comité nacional cardiovascular del cáncer infantil en el año 1990⁴.

Las complicaciones cardíacas de la terapia contra el cáncer están específicamente relacionadas con la terapia utilizada. Las quimioterapias con antraciclinas se describieron por primera vez en 1967 y han sido las quimioterapias cardiotóxicas más estudiadas. El uso de antraciclinas puede causar una miocardiopatía hipocinética progresiva que resulta en insuficiencia cardíaca terminal. La exposición a dosis acumuladas durante toda la vida se ha citado como el factor de riesgo más importante para la miocardiopatía por antraciclinas. Los datos pediátricos a largo plazo indican que no existe un riesgo significativamente mayor con dosis de antraciclina inferiores a 100 mg/m².

La cardiotoxicidad se produce por un daño directo al músculo cardíaco, que ocurre durante el tratamiento del cáncer. La forma directa del daño miocárdico sucede por el impacto negativo asociado a factores de riesgo cardiovascular⁵.

Las complicaciones cardiovasculares después del tratamiento del cáncer infantil incluyen la disfunción ventricular izquierda, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias, accidente cerebrovascular, enfermedad pericárdica, arritmia y disfunción valvular y vascular⁶.

Los tratamientos quimioterapéuticos tienen diferentes efectos cardiovasculares, siendo las antraciclinas las principales contribuyentes con el desarrollo de enfermedades cardíacas como la disfunción temprana y tardía cardiovascular, consecuentemente, presentando la miocardiopatía severa.

El riesgo aumenta aún más con la exposición a la radiación en el pecho, ya que esto puede causar daño adicional al miocardio, las válvulas y las arterias coronarias.

El equipo cardio-oncológico conlleva varias especialidades, pero principalmente consta de un cardiólogo pediátrico con experiencia en el área desde el punto de vista académico y/o clínico. En algunos centros de Latinoamérica no cuentan con este tipo de especialista, pero tiene oncólogos o cardiólogos infantiles con experiencia, independientemente de que esté centrado solo en cardio-oncología *per se*.

Etapas de estratificación de riesgo cardiovascular (vigilancia y gestión)

Los pacientes con cáncer infantil deben tener una exhaustiva evaluación cardiovascular durante el tratamiento, como a lo largo de la vida adulta, por lo tanto, identificar los factores cardiovasculares asociados como son las cardiopatías congénitas o adquiridas son puntos esenciales para saber cómo se afectará el sistema cardiovascular. Reconocer al paciente de alto riesgo que puede sufrir daño cardiovascular temprano es esencial para saber cómo detenerlo a tiempo⁴.

Sin embargo, hay que identificar los factores de riesgos cardiovasculares tanto en el paciente como en los familiares de primer grado.

Los pacientes deben ser revisados por expertos en cardio-oncología pediátrica durante el inicio del tratamiento agudo, considerando las siguientes condiciones de alto riesgo:

1. Haber recibido una dosis acumulada total de 250 mg/m² (equivalente a doxorubicina).

2. El paciente con recaída y la dosis equivalente acumulada de doxorubicina > 250 mg/m² (como parte del tratamiento de primera o segunda línea).
3. Recibir cualquier dosis de antraciclinas combinada con radioterapia >15 Gy donde se encuentre alguna área del tórax o cercana al corazón involucradas en el campo del tratamiento como parte de la terapia de primera o segunda línea.
4. Haber recibido radioterapia >35 Gy en cualquier área donde el corazón esté involucrado en el campo de tratamiento como parte de la primera o segunda línea.
5. Tener cardiopatías congénitas preexistentes, antecedentes familiares relevantes de enfermedades cardiovasculares (incluidas enfermedades genéticas). Trastornos que afectan la estructura del corazón, enfermedad de depósito, pero excluyendo la enfermedad cardíaca de tipo adulto, es decir, isquemia miocárdica, enfermedad arterial coronaria, etc., y aquellos con disfunción ventricular izquierda anormal previa al tratamiento.
6. Estar recibiendo tratamiento con inhibidores de VEGF, inhibidores de mTOR, inhibidores proteasómicos, inhibidores de puntos de control⁴.

Idealmente, debe verse al menos una vez en una clínica de cardio-oncología (si existen instalaciones); o con mayor frecuencia para controlar posible cardiotoxicidad en relación a la evolución inicial teniendo especial atención a los datos de niveles tensionales, cálculo de riesgo cardiovascular pediátrico, ecocardiograma y evolución de riesgo para síndrome metabólico, así como también los niveles de Pro-bnp / Bnp.

Tabla 1. Terapia contra el cáncer asociada a toxicidad cardiovascular⁷⁻⁹

Tipos de terapia contra el cáncer	Ejemplos utilizados para cánceres pediátricos	Toxicidad cardiovascular
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida	Arritmias. Disfunción endotelial. Derrames pericárdicos. Trombosis.
Antraciclinas	Doxorrubicina Daunorrubicina	Arritmias. Disfunción endotelial. Miocardiopatía (aguda, generalmente reversible). Miocardiopatía (crónica, generalmente no reversible). Estrés oxidativo
Antimetabolitos	Cisplatino 5-fluorouracilo	Arritmias Isquemia miocárdica
Terapias basadas en el sistema inmunológico	Inhibidores de puntos de control inmunológico Terapia con células T con receptores de antígenos quiméricos	Hipertensión arterial. Miocardiopatía (aguda, generalmente reversible). Miocardiopatía (crónica, generalmente no reversible). Síndrome de liberación de citoquinas. Arritmias. Disfunción endotelial. Derrames pericárdicos. Prolongación del intervalo QTc trombosis
Terapias de radiación	Radiación de protones Radiación de fotones	Hipertensión arterial. Aumento de la vaso-reactividad pulmonar. Miocardiopatía (aguda, generalmente reversible). Miocardiopatía (crónica, generalmente no reversible). Pericarditis
Inhibidores de la tirosina quinasa	Pazopanib Trametinib Sorafenib	Hipertensión arterial. Miocardiopatía (aguda, generalmente reversible). Arritmias. Disfunción endotelial. Derrames pericárdicos. Prolongación del QTc Trombosis
Alcaloides de la vinca	Vincristina Vinblastina	Isquemia miocárdica

Fuente: Martínez et al.⁷.

Tabla 2. Clasificación funcional para el diagnóstico y manejo del paciente cardiológico-oncológico pediátrico

Descripción	Características paciente cáncer infantil	Opciones terapéuticas
Pacientes con alto riesgo de desarrollar toxicidad cardiovascular (CV).	<ul style="list-style-type: none"> -Exposición a terapias anticancerígenas sin signos de remodelación cardíaca patológica o toxicidad vascular. -Pacientes programados para recibir modalidades anticancerígenas asociadas con lesión CV. -Historia personal de enfermedad CV (p. ej., diabetes, dislipidemia, portadores de variantes genéticas patógenas asociadas con enfermedad CV). 	<p>La prevención primaria incluye:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Fomentar el ejercicio regular. -Manejo de la dislipidemia, la diabetes y el mal estado físico. -Evitar el alcohol, las drogas ilícitas y el tabaquismo.
Pacientes que manifiestan toxicidad CV sin síntomas de insuficiencia cardíaca.	<ul style="list-style-type: none"> -Pacientes con disfunción sistólica subclínica (mediante fracción de eyección o análisis de tensión), disfunción diastólica, hipertensión sistémica o pulmonar o biomarcadores cardíacos anormalmente elevados. 	<p>Incluir recomendaciones de prevención primaria en la etapa A</p> <ul style="list-style-type: none"> -Prevención secundaria, incluye la institución de terapia médica para disfunción cardiovascular relacionada con la terapia del cáncer.
Pacientes que manifiestan síntomas de toxicidad CV.	<ul style="list-style-type: none"> -Pacientes con síntomas asociados a disfunción cardiovascular relacionada con la terapia contra el cáncer. 	<ul style="list-style-type: none"> -Incluir recomendaciones en las etapas A y B además de controlar los síntomas de disfunción cardiovascular relacionada con la terapia del cáncer (paciente hospitalizado o ambulatorio).
Enfermedad CV avanzada que requiere apoyo hospitalario.	<ul style="list-style-type: none"> -Pacientes con disfunción CV relacionada con la terapia del cáncer que requieren apoyo hospitalario. 	<ul style="list-style-type: none"> -Incluir recomendaciones en las etapas A, B y C. -Escalado de la atención al hospital/cuidados intensivos.

Fuente: Martínez et al.¹⁰.

Diagnóstico

El manejo debe estar relacionado al grado de cardiotoxicidad, de acuerdo con las guías internacionales. Tradicionalmente, la cardiotoxicidad se definía solamente con el uso ecocardiográfico, cuando disminuía la Fracción de Eyección (FE) a un 10 % en comparación al ecocardiograma anterior, por lo tanto, se mantenía una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) o cuando se presentaba una FE: < 55 %, como valor absoluto⁸. Esto limitaba el remodelado ventricular temprano, la aparición de la disfunción subclínica relacionada al daño miocárdico, inflamación, fibrosis y alteración en la geometría y función del corazón en los niños y adolescentes, afectando directamente el crecimiento y daño vascular temprano. Estos pacientes, con frecuencia, tienen condiciones como sepsis, hipertensión pulmonar, pericarditis, que pueden afectar la función sistólica del ventrículo izquierdo, por lo que las recomendaciones de las guías y por consenso actualizados sugieren nuevos métodos de imágenes para valorar de forma temprana el daño cardíaco como son el ecocardiograma 3D, Eco Strain y la imagen por resonancia magnética cardíaca.

Otra causa de la cardiotoxicidad se relaciona a medicación utilizada como coadyuvante para la terapia contra el cáncer, afectando el endotelio y el tono vasomotor, como son las altas dosis de esteroides manifestándose con hipertensión arterial, nefropatía y enfermedad coronaria temprana (17-18 arriba).

Prevención

En los pacientes con cáncer infantil mantener un corazón sano está en la promoción de hábitos y estilo de vida saludable, así como realizar ejercicio acompañado de horas de sueño adecuado para la edad.

Nuestras estrategias de prevención primaria comienzan con una evaluación integral de los factores de riesgo comórbidos, brindando educación y asesoramiento sobre estrategias para mitigar estos factores cuando sea apropiado (p. ej., enfatizando la importancia del control de los lípidos, el peso y la diabetes; rehabilitación física y nutricional). Colectivamente, dietistas, enfermeras, fisioterapeutas, farmacéuticos, trabajadores sociales, médicos y otros proveedores de salud asociados contribuyen a este mensaje multidisciplinario.

Estrategias médicas como la disminución de la infusión con antraciclinas o utilizar derivados liposomales pueden ser parte de lo que podemos cambiar.

Sin embargo, esta recomendación requiere una conversación multidisciplinaria, ya que este enfoque puede verse contrarrestado por una mayor incomodidad debido a una hospitalización prolongada¹¹.

El dexrazoxano es un agente quelante que disminuye la producción de radicales libres inducidos por el hierro e induce la degradación de la topoisomerasa IIb para reducir la lesión miocárdica y endotelial asociada a la antraciclina. Hasta la fecha, el dexrazoxano es el único agente aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos para prevenir la miocardiopatía relacionada con las antraciclinas.

Tener un equipo entrenado y apasionado para disminuir el daño acumulativo cardiovascular que tendrán los pacientes es lo ideal en busca de ofrecer una mejor calidad de vida a los sobrevivientes.

Referencias

1. National Cancer Institute D, Surveillance Research Program. SEER Cancer statistics review 1975-2016; 2020. Disponible en: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/index.html#revision
2. Campia U, Moslehi JJ, Amiri-Kordestani L, Barac A, Beckman JA, Chism DD, Cohen P, Groarke JD, Herrmann J, Reilly CM, Weintraub NL. Cardio-Oncology: Vascular and Metabolic Perspectives: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Mar 26;139(13):e579-e602. doi: 10.1161/CIR.0000000000000641. Erratum in: *Circulation*. 2019 Apr 9;139(15):e838-e839. doi: 10.1161/CIR.0000000000000687.
3. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, Hudson MM, Kremer LC, Landy DC, Miller TL, Oeffinger KC, Rosenthal DN, Sable CA, Sallan SE, Singh GK, Steinberger J, Cochran TR, Wilkinson JD; American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Basic Cardiovascular Sciences, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Radiology. 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 Oct 22;128(17):1927-95. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182a88099. Epub 2013 Sep 30. Erratum in: *Circulation*. 2013 Nov 5;128(19):e394.

4. Tan C, Tasaka H, Yu KP, Murphy ML, Karnofsky DA. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. *Cancer*. 1967 Mar;20(3):333-53. doi: 10.1002/1097-0142(1967)20:3<333::aid-cnrcr2820200302>3.0.co;2-k.
5. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 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(36):2768-801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
6. Armenian SH, Armstrong GT, Aune G, et al. Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: insights into epidemiology, pathophysiology, and prevention. *J Clin Oncol*. 2018;36:2135-44. doi: 10.1200/JCO.2017.76.3920.
7. Martinez HR, Salloum R, Wright E, Bueche L, Khoury PR, Tretter JT, Ryan TD. Echocardiographic myocardial strain analysis describes subclinical cardiac dysfunction after craniospinal irradiation in pediatric and young adult patients with central nervous system tumors. *Cardiooncology*. 2021;7(1):5. doi: 10.1186/s40959-021-00093-z.
8. Jefferies JL, Mazur WM, Howell CR, Plana JC, Ness KK, Li Z, Joshi VM, Green DM, Mulrooney DA, Towbin JA, Martinez HR, Goldberg JF, Howell RM, Srivastava DK, Robison LL, Hudson MM, Armstrong GT. Cardiac remodeling after anthracycline and radiotherapy exposure in adult survivors of childhood cancer: A report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer*. 2021;127(24):4646-55. doi: 10.1002/cncr.33860.
9. Adão R, de Keulenaer G, Leite-Moreira A, Brás-Silva C. Cardiotoxicity associated with cancer therapy: pathophysiology and prevention strategies. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(5):395-409. doi: 10.1016/j.repc.2012.11.002.
10. Martinez HR, Beasley GS, Goldberg JF, Absi M, Ryan KA, Guerrier K, Joshi VM, Johnson JN, Morin CE, Hurley C, Morrison RR, Rai P, Hankins JS, Bishop MW, Triplett BM, Ehrhardt MJ, Pui CH, Inaba H, Towbin JA. Pediatric Cardio-Oncology Medicine: A New Approach in Cardiovascular Care. *Children*. 2021;8(12):1200. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/children8121200>.
11. Menna P, Salvatorelli E. Primary Prevention Strategies for Anthracycline Cardiotoxicity: A Brief Overview. *Chemotherapy*. 2017;62(3):159-68. doi: 10.1159/000455823.