

Prevalencia de cardiotoxicidad secundaria al uso de antraciclinas y factores de riesgo asociados en pacientes oncológicos pediátricos.

Coloski Bravo M¹, Pajariño S¹, Frías A¹, Goya C¹, Ochonga M¹, Vulcano M¹, Sbruzzi A², Lavergne M³

Resumen

Introducción: Las antraciclinas son fármacos utilizados en la oncología pediátrica. El efecto adverso más relevante es la cardiotoxicidad con una prevalencia de 1,6% para la forma temprana y 2,5% de manera tardía. La toxicidad es dependiente de la dosis acumulada cuando supera los 300 mg/m² y está asociada a factores de riesgo. Para pesquisar a estos pacientes se utiliza el ecocardiograma 2D donde se mide fracción de acortamiento (FA).

Objetivos: Describir la prevalencia de cardiotoxicidad en pacientes oncológicos pediátricos después del pasaje de antraciclinas y explorar factores de riesgo asociados.

Material y método: Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional. Se incluyeron registros de historias clínicas en el periodo desde 01/01/2010 hasta 01/01/2015 con seguimiento posterior de 4 años.

Resultados: La muestra fue de 194 pacientes, con una prevalencia de cardiotoxicidad de 1,54 % (IC95% 0- 3,27). La relación varón/mujer fue 2,1:1 y la media de edad 7,9 años. El 3,09% presentaban enfermedad cardíaca de base, el 12,3% obesidad. El 68,04% tenían diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). El 96,9% recibieron dosis de antraciclinas <300 mg/m², el 2,5 % radioterapia. El requerimiento de inotrópicos o paro cardiopulmonar intratratamiento se asoció a cardiotoxicidad (p 0,014).

Conclusiones: La prevalencia de cardiotoxicidad en un hospital pediátrico de tercer nivel asociada al uso de antraciclinas en pacientes oncológicos internados fue 1,5%. Se necesitan estudios con mayor tamaño muestral y tiempo de observación para explorar asociaciones.

Palabras clave: Quimioterapia; Antraciclinas; Cardiotoxicidad; Pediatría; Oncología.

Summary

Introduction: Anthracyclines are drugs used in pediatric oncology. The most relevant adverse

effect is cardiotoxicity with a prevalence of 1.6% for the early form and 2.5% for the late. Toxicity is dependent on the cumulative dose when it exceeds 300 mg / m² and is associated with risk factors. The 2D echocardiogram is used to screen these patients, where the shortening fraction is measured.

Objectives: Describe the prevalence of cardiotoxicity in pediatric cancer patients after the passage of anthracyclines and explore associated risk factors.

Material and methods: Descriptive, retrospective, observational study. Medical records were included in the period from 01/01/2010 to 01/01/2015 with a 4-year follow-up.

Results: The sample consisted of 194 patients, with a prevalence of cardiotoxicity of 1.54% (95% CI 0-3.27). The male / female ratio was 2.1: 1 and the mean age was 7.9 years. 3.09% had underlying heart disease, 12.3% had obesity. 68.04% had a diagnosis of ALL. 96.9% received doses of anthracyclines <300 mg / m², 2.5% radiotherapy. The requirement for inotropics or intra-treatment cardiorespiratory arrest was associated with cardiotoxicity (p 0.014).

Conclusions: The prevalence of cardiotoxicity in a third-level pediatric hospital associated with the use of anthracyclines in hospitalized cancer patients was 1.5%. Studies with a larger sample size and observation time are needed to explore associations.

Keywords: Chemotherapy; Anthracyclines; Cardiotoxicity; Pediatrics; Oncology.

Introducción

El cáncer en pediatría constituye una de las primeras causas de muerte por enfermedad entre los 5 y 15 años de edad¹. En la actualidad, gracias a los avances científicos la sobrevida del paciente pediátrico oncológico supera el 75%. Asociado a este evento, aumenta el riesgo de padecer efectos adversos a los distintos agentes quimioterápicos disponibles².

Dirección Postal. Macarena Coloski Bravo. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Montes de 40 (1270) CABA. E-mail: mcoloski@gmail.com

¹Residencia de Clínica Pediátrica Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

²Médica Pediatra Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

³Hematóloga Pediatra. Especialista en Medicina Interna. Jefa de servicio Sala de internación de Oncología Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

Trabajo recibido el 12 noviembre 2021 y aprobado el 15 febrero 2022



Las antraciclinas forman parte de los fármacos más utilizados³. El mecanismo de acción por el cual son efectivos es que se intercalan con el ADN conduciendo a la apoptosis celular y debido a su farmacodinamia poseen amplios efectos secundarios, siendo la cardiotoxicidad el más relevante⁴⁻⁵.

La alteración cardíaca se clasifica desde el aspecto clínico, según el compromiso de la función del ventrículo izquierdo en grado 1 si la reducción de la fracción de eyección del 10% al 20% con respecto a la basal, grado 2 si la reducción es mayor del 20% o caída por debajo de lo normal (<55%) y grado 3 ante la aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva⁶. Sin embargo, esta definición es limitada, ya que deja de lado al resto de las manifestaciones cardiológicas producidas por daño de los cardiomiocitos incluyendo las subclínicas que alcanzan hasta el 57% de los casos⁵.

En cuanto a la toxicidad cardíaca temprana (falla cardíaca congestiva y muerte súbita) se evidenció una prevalencia de 1,6%, mientras que luego de más de 8 años del tratamiento fue 2,5%⁷. La forma crónica es la causante de la mayoría de las alteraciones a largo plazo que da como resultado final miocardiopatía dilatada⁸.

Los factores de riesgo descritos en pediatría involucran la edad (menor 4 años), sexo femenino, enfermedad cardiológica preexistente, hipertensión, tabaquismo, obesidad, diabetes y la dosis acumulada de antraciclinas (1 de cada 4 pacientes presenta falla miocárdica cuando la dosis excede los 500 mg/m², el 50% presenta eventos cardíacos con dosis acumulada de 600 Mg/m² y prácticamente todos los pacientes con dosis mayores a 800 mg/m² son sintomáticos)⁵⁻⁹.

Para poder pesquisar alteraciones cardiológicas en aquellos niños que han recibido antraciclinas, se mide la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la fracción de acortamiento mediante la utilización de ecocardiograma transtorácico 2D¹⁰. Los valores son independientes de la edad y la frecuencia cardíaca, aunque como desventaja no solo son operador dependiente sino que se ven influidos por la precarga y poscarga¹¹⁻¹². El screening recomendado por expertos implica que todos los pacientes que han recibido quimioterapia cardiotoxicidad deben someterse a una evaluación cardíaca antes, durante y luego de finalizar el tratamiento que incluye valoración clínica, electrocardiograma e imágenes (ecocardiograma o resonancia magnética nuclear cardíaca). La frecuencia de estos controles ha sido motivo de controversia y constante estudio ya que la población expuesta representa un alto porcentaje de futuros adultos con enfermedad cardiológica prevenible¹³⁻¹⁴.

El objetivo de este trabajo fue describir la pre-

valencia de cardiotoxicidad por antraciclinas en la población pediátrica expresada en disminución de la fracción de acortamiento y explorar los factores de riesgo asociados.

Materiales y método

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional. Se incluyeron registros clínicos de pacientes pediátricos internados en la sala de Oncología del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde entre el 1/1/2010 y 1/1/2015, con seguimiento hasta diciembre de 2020 (4 años) tras haber finalizado el tratamiento, que hayan recibido antraciclinas. Se excluyeron aquellos pacientes con cardiopatías congénitas y que no hayan sido controlados con ecocardiograma.

Se estimó el tamaño muestral de 190 pacientes esperando una prevalencia de 2,5%¹⁵, una precisión alfa de 5% y con un nivel de confianza del 95%.

Se consideraron como variables independientes la edad, sexo, peso superior al Percentil 97, radioterapia previa en mediastino, paro cardiorrespiratorio (PCR) o requerimiento de inotrópicos intra tratamiento, tiempo transcurrido desde la primera dosis de antraciclinas hasta el diagnóstico de compromiso en ecocardiograma, dosis de antraciclinas menor/igual o mayor a 300 mg/m² informada en protocolos de base por tratamientos previos (insuficiencia cardíaca, derrame pericárdico, hipertensión) y tipo de cáncer Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), Leucemia Mieloide Aguda (LMA), Osteosarcoma, Sarcoma de Ewing, Linfoma de Hodgkin (LH) y no Hodgkin (LNH) y Neuroblastoma). En cuanto a la variable dependiente, se consideró la disminución de la fracción de acortamiento en informe de ecocardiograma. Se describió como valor normal de 25% a 45% y se clasificó en disfunción leve (20%-25%), moderada (15%-20%) o severa (< 15%).

Análisis estadístico

Las variables se expresaron por medio de porcentajes con sus intervalos de confianza del 95% o media y desvío estándar, según correspondiera. Para las variables categóricas se valoró la asociación entre cada uno de los predictores y la variable de resultado por medio de la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher (según correspondiera), calculando los OR con sus respectivos intervalos de confianza de 95%. Se consideró un nivel de significación de 0,05 de dos colas. Los datos se analizaron con IBM SPSS Statistics for Windows Version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE.UU., 2015).

Consideraciones éticas

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del Hos-

pital General de Niños Pedro de Elizalde y del Comité de Docencia e Investigación. No se requirió consentimiento informado, dadas las características del estudio y que todos los datos fueron anonimizados. Se realizó el registro correspondiente en el Comité de Ética en Investigación (CEI) del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, número 4032.

Resultados

La muestra quedó conformada por 195 historias clínicas, solo una se eliminó por falta de datos. La prevalencia de cardiotoxicidad por antraciclinas fue 1,54 % (IC95% 0- 3,27) en la población oncológica pediátrica internada entre el año 2010 y 2015 con seguimiento posterior de 4 años por los servicios de Cardiología y Hemato Oncología.

La media de edad fue 7,9 años (DS 10,56). El sexo masculino fue 53,1 %. Solo el 3,09 % de los pacientes presentaba enfermedad cardiológica previa al tratamiento. En cuanto a la descripción por tipo de cáncer: LLA fue 68,04%, LH 11,34%, Neuroblastoma 10,82%, Sarcoma de Ewing 4,63%, Osteosarcomas 2,57%, LMA 1,54% y LNH 1,03%. Presentaron FA alterada dos pacientes con LLA (p 0.32) y uno con LH (p 0.76).

Se analizaron las dosis de antraciclinas recibidas

según los protocolos internacionales, solo 6 recibieron dosis mayores a 300 mg/m². Los 3 pacientes que mostraron alteración de FA recibieron dosis menores de estos fármacos lo que hace esta variable no evaluable, ya que en el grupo de los tratados con altas dosis no hubo alteración de la FA (Tabla 1). Del total de los pacientes analizados, 5 de los mismos recibieron radioterapia previa en mediastino y 18 sufrieron PCR o requirieron inotrópicos. Con respecto a la radioterapia se observó que uno de los pacientes expuestos a antraciclinas presentó alteración de la FA sin relevancia estadística (OR 23,37 (IC95% 1,74 - 313,69). De los 3 pacientes con alteración cardíaca, 2 de ellos presentaron como factor de riesgo asociado, requerimiento de inotrópicos o PCR (p 0,014) (Tabla 2).

Discusión

Está establecido que la cardiotoxicidad secundaria al uso de antraciclinas puede ocurrir ante cualquier dosis aunque el riesgo de desarrollo aumenta ante el uso de cantidades acumulativas mayores a 300 mg/m². Una explicación a la variabilidad interindividual a diferentes dosis se encuentra en la presencia de variantes genéticas que aumentan la susceptibilidad de algunos pacientes.

Tabla 1: Características de la muestra

Característica	n	Porcentaje (%)
Sexo		
- Masculino	103	53,1
- Femenino	91	46,9
Peso > P97	24	12,3
Enfermedad Cardiológica de base	6	3,09
Tipo de Cáncer		
-LLA	132	68,04
-LH	22	11,34
-Neuroblastoma	21	10,82
-Sarcoma Ewing	48	4,63
-Osteosarcoma	9	2,57
-LMA	5	1,54
-LNH	3	1,03
Dosis de Antraciclinas		
-</= 300 mg/m ²	188	96,9
-> 300 mg/m ²	6	3,09
Radioterapia previa en mediastino	5	2,57
PCR o Inotrópicos	18	9,27
Alteración FA	3	
- Leve	2	1,54
- Moderada	1	
- Severa	0	



La prevalencia encontrada en nuestro estudio es similar a la reportada en diferentes estudios internacionales⁷. Sin embargo, Van Dalen et al. describió una cohorte prospectiva de 830 pacientes, realizando un seguimiento por 8,5 años posterior al tratamiento por antraciclinas, encontrando un porcentaje mayor de cardiotoxicidad de 2.5%¹⁵. Esta diferencia con nuestro trabajo puede deberse al tamaño muestral, la metodología empleada y los pocos años de seguimiento, en comparación con otros estudios. A su vez, los protocolos pediátricos utilizan en general dosis de antraciclinas menores a 300 mg/m² como se describe en nuestro caso, por lo tanto al tener escasos pacientes con dosis mayores no se pudo arribar a ninguna conclusión estadística con este dato.

En cuanto a la monitorización de la cardiotoxicidad, las primeras pautas publicadas en pediatría y aún vigentes fueron las realizadas por Steinherz et al. en 1992¹⁶. Las mismas indican ECG y ecocardiograma antes de la terapia con dosis menores a 300 mg/m². Como premisa, el ecocardiograma debe repetirse antes de cada ciclo de administración de la droga. Este método fue el empleado en nuestro estudio y a pesar de que es operador dependiente, fue realizado por diferentes observadores con los mismos equipos, esto nos permitió inferir que la variabilidad no fue relevante. El rango de tiempo en el que los pacientes presentaron alteración de la FA por ecocardiograma fue de 2 meses a 2 años y 11 meses posteriores al inicio del tratamiento. A diferencia de los trabajos analizados, que mostraban

alteraciones luego de más de 5 a 10 años de haber iniciado el tratamiento¹⁷.

Varios reportes mencionan un riesgo cuatro veces mayor de enfermedad cardíaca en mujeres, en nuestra muestra se evidenció alteración de la FA en varones únicamente. Aún se desconoce el mecanismo fisiopatológico de esta asociación¹⁸.

La bibliografía señala cardiotoxicidad secundaria al uso de antraciclinas asociado a radioterapia en mediastino previa¹⁹. Se asume a la radioterapia como un factor de riesgo independiente de la dosis de antraciclinas recibida. En nuestra cohorte 1 de los 5 pacientes con esta terapéutica, presentó alteración cardíaca. Si bien no se describe el uso de inotrópicos intra tratamiento o PCR como factor de riesgo per se, este fue un hallazgo en 2 de los pacientes evaluados con FA alterada y descrito en revisiones de casos pediátricos²⁰.

En lo que respecta a las limitaciones de nuestra investigación, cabe destacar que algunas variables no se pudieron analizar ya que ningún paciente presentaba alteración de la FA (enfermedad cardíaca previa al tratamiento, obesidad, dosis de antraciclinas mayores a 300 mg/m²). Además, se presentaron dificultades en la codificación de datos secundario a la informatización de la historia clínica pudiendo haber subregistros de casos. De los pacientes incluidos en el estudio, algunos fallecieron debido a complicaciones de su enfermedad de base, por lo que no se logró tener un tiempo prudencial luego del tratamiento con antraciclinas para evaluar cardiotoxicidad.

Tabla 2: Pacientes que desarrollaron alteración FA/total

	Pacientes que desarrollaron alteración de la FA/total	OR (IC 95%)	p
Dosis de Antraciclinas </=300 mg/m ² > 300 mg/m ²	3/188 0/6	N/A1	N/A1
Sexo (F/M) Femenino Masculino	2/91 1/103	2,29 (0,20-25,70)	0,89
Tipo de Cáncer LLA LH	2/132 1/22	0,9 (0,08-10,5) 4,04 (0,35- 46,07)	0,32 0,76
Radioterapia previa mediastino Si No	1/5 2/189	23,37 (1,74 - 313,69)	0,12*
PCR o Inotrópicos Si No	2/18 1/176	21,87 (1,87 - 264,62)	0,014

*Análisis de Chi² con corrección de Yates: p = 0,12

¹ No aplica

En cuanto a las fortalezas, cabe destacar que este es el primer trabajo elaborado en el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde que informa la prevalencia de cardiotoxicidad en pacientes internados con patología oncohematológica.

Actualmente, la sobrevivencia de los pacientes pediátricos oncológicos supera el 75%. En este contexto, es importante la investigación sobre métodos diagnósticos que permitan prevenir un porcentaje de población adulta con enfermedad cardiológica prevenible con la morbilidad y el alto costo que este evento acarrea. No existen tratamientos que con-

trarresten el efecto de las antraciclinas motivo por el cual la monitorización continua siendo el patrón de oro para su detección.

Conclusiones

Como conclusión, la prevalencia de cardiotoxicidad en un hospital pediátrico de tercer nivel asociada al uso de antraciclinas en pacientes oncológicos internados fue 1,5%. Se necesita el desarrollo de ensayos clínicos con mayor tamaño muestral y tiempo de observación para explorar asociaciones.

Bibliografía

1. Moreno, F. "¿Cuándo sospechar cáncer en el niño?". INC. 2016. Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/files_sospechar-cancer-infantil_1502151835.pdf
2. Fernandez-Delgado R. La oncología pediátrica: pasado, presente y futuro. *An Pediatr (Barc)*. 2016; 85:59-60. DOI: 10.1016/j.anpedi.2016.05.007.
3. Kliegman RM, Nelson. *Tratado de Pediatría*. 20va ed., 2015: 2534-2544.
4. Knollman B, Chabner B y Brunton L. Goodman and Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Álvaro Obregón, Mexico: Mc Graw-Hill Interamericana Editores.2019
5. Navarrete-Rodríguez EM, Zapata Tarrés MM, Vizcaíno-Alarcón A et al. El ecocardiograma y su papel en niños con cáncer. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex*. 2013. 70(2):133-137.
6. Lax J., Piñero D. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. *SAC*. 2013. 81(5): 1-64.
7. Fulbright JM. Review of Cardiotoxicity in Pediatric Cancer Patients: During and after Therapy. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:942090. DOI: 10.4061/2011/942090
8. Iarussi D, Indolfi P, Casale F et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with cancer: strategies for prevention and management. *Paediatr Drugs*. 2005;7(2):67-76. doi: 10.2165/00148581-200507020-00001.
9. Qin A, Thomson CL, Silverman P. Predictors of late-onset heart failure in breast cancer patients treated with doxorubicin. *J Cancer Surviv*. 2015;9(2):252-9. doi: 10.1007/s11764-014-0408-9.
10. Kucharska W, Negrusz-Kawecka M, Gromkowska M. Cardiotoxicity of Oncological Treatment in Children. *Adv Clin Exp Med*. 2012;21(3):281-8. PMID: 23214190
11. Ramos Casado MV, Granados Ruiz MA, Menéndez Suso JJ. Ecocardiografía funcional en el paciente pediátrico crítico. Grupo de Trabajo de Ecografía. SECIP. 2018. 9 (3). Disponible en: ECOCARDIOGRAFÍA FUNCIONAL EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CRÍTICO. UCIP
12. Van Dalen EC, Van den Brug M, Caron HN, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: comparison of recommendations for monitoring cardiac function during therapy in paediatric oncology trials, *European Journal of Cancer*, 2006, vol. 42, no. 18, pp. 3199-3205.
13. Ramjaun A, Al Duhaiby E, Ahmed S, et al. Echocardiographic Detection of Cardiac Dysfunction in Childhood Cancer Survivors: How Long Is Screening Required? *Pediatric Blood & Cancer*. 2015; 62(12):2197-2203. DOI: 10.1002/pbc.25651.
14. Armenian SH, Wong FL. Screening for Anthracycline-Related Cardiac Dysfunction in Childhood Cancer Survivors: Can Less be More? *Pediatric Blood & Cancer*. 2015; 62(12):2067-2068. DOI: 10.1002/pbc.25693.
15. Van Dalen EC, Van der Pal H, Kok W, et al. "Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study," *European Journal of Cancer*, 2006, vol. 42, no. 18, pp. 3191-3198.
16. Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, et al. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. *Pediatrics*, 1992, vol. 89, no. 5, p 1, pp. 942-949. PMID: 1579408
17. Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart*. 2008; 94(4):525-33. doi: 10.1136/hrt.2007.136093. PMID: 18347383.
18. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone S, et al. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med*. 1995; 332(26):1738-43. doi: 10.1056/NEJM199506293322602. PMID: 7760889.
19. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *ESC CGP POSITION PAPER*. 2016. doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
20. Neri JL, Martínez OD, Loza MD, et al. Cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. Reporte de casos fatales. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 2016, vol. 54, núm. 3, pp. 404-408. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457745710022>.

Agradecimientos

Comité de Docencia e Investigación HGNPE ya que este trabajo fue realizado en contexto de la estancia formativa de la Residencia de Clínica Pediátrica del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Servicio de Cardiología y Servicio de Onco Hematología

