

# Evaluación cardiovascular de pacientes sometidos a tratamientos oncológicos en una clínica de supervivientes de cáncer infantil en México

## Cardiovascular evaluation of patients undergoing cancer treatments at a clinic for childhood cancer survivors in Mexico

María G. Jiménez-Carbajal<sup>1\*</sup>, Sandra P. Antúnez-Sánchez<sup>2</sup>, Farina E. Arreguín-González<sup>3</sup> y Alma E. Benito-Reséndiz<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología, Centro Médico ABC; <sup>2</sup>Servicio de Ecocardiografía Pediátrica; <sup>3</sup>Servicio de Oncología Pediátrica; <sup>4</sup>Clínica de Supervivientes de Cáncer Infantil. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Ciudad de México, México

### Resumen

**Objetivo:** Describir los efectos cardiovasculares del tratamiento del cáncer infantil en supervivientes mediante métodos clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos. **Material y métodos:** Estudio transversal y observacional de casos y controles de 34 pacientes de una clínica de supervivientes de cáncer infantil, evaluados de forma clínica, con electrocardiograma, ecocardiografía convencional y strain. Edad promedio de 13.03 años; dosis acumulada de antracíclicos promedio de 219.5 mg/m<sup>2</sup>; siete además con radiación a tórax. Análisis con pruebas T de Student y regresión lineal. **Resultados:** Fracción de expulsión izquierda preservada en supervivientes. Strain longitudinal izquierdo en dos, tres cámaras y circunferencial disminuido en supervivientes ( $p < 0.05$ ). Los enfermos sometidos a radioterapia y antracíclicos mostraron un incremento de la frecuencia cardíaca, disminución de la fracción de expulsión y fracción de acortamiento izquierdos ( $< 0.05$ ). Ventrículo derecho sin cambios significativos. **Discusión y conclusiones:** Existe un gran número de supervivientes de cáncer infantil tratados con cardiotoxícos y radioterapia; éstos pueden experimentar cambios en el strain miocárdico ventricular (aun con fracción de expulsión normal) o arritmias, como lo muestra el grupo estudiado, que concuerda con protocolos internacionales previos. Es importante su evaluación cardiovascular completa para predecir el riesgo de insuficiencia cardíaca como parte de un seguimiento protocolizado en clínicas de cardiooncología bien establecidas.

**Palabras clave:** Evaluación cardiovascular. Cáncer infantil. Supervivientes. Strain.

### Abstract

**Objective:** To describe the cardiovascular effects of childhood cancer treatment in survivors through clinical, electrocardiogram and echocardiographic methods. **Material and methods:** Prospective, observational case-control study of 34 patients of a Childhood Cancer Survivors Clinic, evaluated clinically, with electrocardiogram, with conventional echocardiography and strain. Average age 13.03 years; cumulative average anthracycline dose 219.5 mg/m<sup>2</sup>; seven also with chest radiation. Analysis with student T tests and linear regression. **Results:** Left ejection fraction in survivors was preserved. Longitudinal left strain

### Correspondencia:

\*María G. Jiménez-Carbajal

E-mail: mgjcmcd@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 17-12-2019

Fecha de aceptación: 23-04-2020

DOI: 10.24875/ACM.20000401

Disponible en internet: 18-06-2020

Arch Cardiol Mex. 2021;91(1):25-33

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2020 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

in 2, 3 chambers and circumferential was decreased in survivors ( $p < 0.05$ ). Those undergoing radiotherapy and anthracycline presented increased heart rate, ejection fraction and left shortening fraction decreased ( $< 0.05$ ). Right ventricle without significant changes. **Discussion and conclusions:** There are a large number of childhood cancer survivors treated with cardiotoxics and radiotherapy. They may present changes in ventricular myocardial strain (even with normal ejection fraction) and/or arrhythmias, as evidenced in the group studied, which is consistent with previous international studies. Its complete cardiovascular evaluation is important to predict the risk of heart failure as part of a protocolized follow-up in well-established cardio oncology clinics.

**Key words:** Cardiovascular evaluation. Childhood cancer. Survivors. Strain.

## Introducción

Se calcula que existe en la actualidad una tasa de curación superior al 80% de niños con padecimientos hemato-oncológicos, lo que incrementa la expectativa de vida libre de enfermedad y también la toxicidad multiorgánica, incluida la cardíaca, en relación con los diversos tratamientos; esto crea la necesidad de detectar y tratar en un momento temprano las complicaciones para mejorar la calidad de vida de los pacientes<sup>1-3</sup>. Alrededor del 65% de los sobrevivientes de cáncer infantil tratados con antraciclinas tiene disfunción miocárdica subclínica<sup>4</sup>. Se ha notificado una incidencia de insuficiencia cardíaca clínica hasta de 16%, 0.9 a 4.8 años después de la quimioterapia<sup>1,5</sup>. Entre los sobrevivientes de cáncer infantil, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad debida a cardiotoxicidad, después de la recurrencia del cáncer y las neoplasias secundarias<sup>1,6,7</sup>.

La cardiotoxicidad es el conjunto de alteraciones cardiovasculares derivadas de los tratamientos hemato-oncológicos<sup>8</sup>. Se puede definir la cardiotoxicidad con base en el deterioro de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo<sup>9,10</sup>:

**Grado I:** reducción de la fracción de expulsión del 10 al 20% con respecto a la basal.

**Grado II:** reducción mayor del 20% o descenso por debajo de lo normal ( $p < 55\%$ ).

**Grado III:** aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva.

La *American Society of Echocardiography* y la *European Association of Cardiovascular Imaging* utilizan el 53% como límite normal<sup>8,11</sup>.

Además, hay efectos tóxicos que pueden expresarse a través de la aparición de un síndrome coronario agudo, hipertensión, fenómenos tromboembólicos, pericardiopatías, valvulopatías, arritmias y alteraciones del intervalo QT<sup>12</sup>.

De acuerdo con la variable de tiempo, la cardiotoxicidad puede presentarse de forma temprana durante el tratamiento y hasta 40 años después de concluido

el tratamiento<sup>13,14</sup>. Dentro de los agentes antineoplásicos, los fármacos que tienen el riesgo de producir cardiotoxicidad se clasifican en dos tipos<sup>13</sup>: I, cardiotoxicidad con mecanismo similar al de las antraciclinas, cuya toxicidad cardíaca es dependiente de la dosis y que causa un daño cardíaco irreversible<sup>13</sup>; II, cardiotoxicidad con mecanismo semejante al del trastuzumab, relacionado con un daño cardíaco reversible que permite una recuperación de la funcionalidad y un reinicio del régimen si está indicado<sup>13</sup>; actúan al unirse al dominio extracelular del HER2 que internalizan<sup>13</sup>.

Se han demostrado mejores resultados en el tratamiento de pacientes con padecimientos oncológicos con la prescripción combinada de quimioterapia y radioterapia; sin embargo, al igual que los fármacos quimioterapéuticos, la radioterapia puede inducir efectos secundarios cardiotóxicos, como fibrosis miocárdica, miocardiopatía, enfermedad coronaria temprana y disfunción valvular y electrofisiológica. Esta cardiotoxicidad es efecto del daño agudo y la inflamación que conducen a la fibrosis miocárdica a largo plazo. El riesgo de estos efectos adversos aumenta dos a seis veces en los enfermos que reciben radiación torácica en dosis altas. La cardiotoxicidad por radiación también es dependiente de la dosis y se correlaciona con el área del corazón expuesta y la técnica radiológica utilizada, así como la edad del paciente, con mayor incidencia en los individuos más jóvenes. Los individuos que reciben más de 1,500 a 3,500 cGy muestran un mayor riesgo de enfermedad cardíaca; las dosis altas se relacionan con isquemia miocárdica desde los 12 años luego del tratamiento<sup>15-18</sup>.

Todos los pacientes tratados con fármacos oncológicos potencialmente cardiotóxicos deben someterse a un estudio clínico minucioso para determinar la presencia de antecedentes cardiovasculares y a una valoración cardiovascular. En el estudio clínico debe reconocerse la presencia de signos de insuficiencia cardíaca. Se recomienda la vigilancia frecuente de los

signos vitales durante la infusión de los agentes quimioterapéuticos<sup>9</sup>.

Es recomendable también un electrocardiograma en todos los sujetos antes y durante el tratamiento para identificar cualquier signo electrocardiográfico de toxicidad cardíaca, incluidos taquicardia en reposo, cambios en la onda ST-T, trastornos de la conducción, prolongación del intervalo QT o arritmias<sup>19</sup>.

Si bien la FEVI es el parámetro utilizado de forma regular para tomar decisiones, no es sensible para la detección temprana del compromiso cardíaco subclínico y está influida por los cambios de precarga y poscarga que conducen a cambios transitorios en ella. La determinación de la deformación y la velocidad de deformación (*strain* y *strain rate*) han surgido como técnicas promisorias y podrían tener un papel preponderante en la detección temprana de disfunción ventricular<sup>9,20,21</sup>. En situación basal, el *strain* longitudinal global (SLG) mejora la estratificación del riesgo de disfunción ventricular por cardiotoxicidad respecto de la FEVI-2D. El uso combinado de SLG y troponina I mejora el valor predictivo negativo para disfunción ventricular<sup>8,11</sup>.

El objetivo de este estudio fue describir mediante valoración clínica y ecocardiografía los efectos secundarios que ejerce el tratamiento del cáncer sobre el sistema cardiovascular en los pacientes sobrevivientes en edad pediátrica sometidos a tratamientos oncológicos, derechohabientes del Instituto de Salud y Seguridad Social para los Trabajadores del Estado.

## Métodos

Se realizó un estudio transversal, observacional, de conveniencia, de casos y controles de junio de 2018 a diciembre de 2018 en el que se incluyó a 34 pacientes consecutivos de 4 a 18 años de edad, 20 hombres y 14 mujeres, pertenecientes a la Clínica de Supervivientes de Cáncer Infantil de un hospital de tercer nivel de atención en la Ciudad de México. Todos los pacientes se trataron con antracíclicos, como doxorubicina, daunorubicina o epirubicina y otros fármacos no antracíclicos; además, uno de ellos se trató con rituximab y siete con radioterapia a mediastino. Los tipos de cáncer tratados fueron linfoma de Hodgkin (n = 6), tumor de Wilms (n = 5), linfoma no Hodgkin (n = 4), hepatoblastoma (n = 4), neuroblastoma (n = 3), linfoma de Burkitt (n = 2), tumor de Ewing (n = 2), rabdomiosarcoma (n = 2), osteosarcoma (n = 1), ganglioneuroblastoma (n = 1), leiomiomasarcoma (n = 1), tumor neuroectodérmico primitivo (n = 1), sarcoma hepático (n = 1) y un caso de leucemia linfoblástica aguda cuyo

tratamiento se instituyó en otro establecimiento de salud. El tiempo medio de seguimiento después del diagnóstico fue de  $7.35 \pm 3.58$  años y el tiempo medio de vigilancia fue de  $5.83 \pm 3.47$  años.

Se incluyó a 31 controles sanos (20 hombres y 11 mujeres), referidos de manera sistemática para evaluación ecocardiográfica por soplo cardíaco o para fines de detección, así como a pacientes sanos convocados para realizar estudio de inclusión en el grupo control. Este grupo se trató de equiparar con la cohorte en edad y sexo.

Se analizó a los pacientes que, además de antracíclicos, recibieron radiación a mediastino (n = 7, que forman parte del grupo de 34 pacientes) y se equipararon con un grupo de controles sanos (n = 7).

Los criterios de inclusión se definieron como sigue: pacientes en edad pediátrica y hasta los 18 años de edad, con diagnóstico y tratamiento (antracíclicos o radioterapia) de algún tipo de padecimiento oncológico, integrantes de la Clínica de Supervivientes de Cáncer Infantil de un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México, y con consentimiento informado debidamente requisitado por los padres o tutores legales de los niños estudiados.

El estudio recibió aprobación del Comité de Ética e Investigación del hospital. Los pacientes fueron objeto de evaluación clínica mediante toma de constantes vitales por personal de enfermería, variables que se midieron 10 a 20 minutos antes del inicio del ecocardiograma transtorácico, sin variables que alteraran las mediciones. Se realizó una valoración clínica dirigida por el médico residente encargado de la investigación.

Los estudios ecocardiográficos transtorácicos se llevaron a cabo en los 34 sujetos de estudio; un paciente se sometió además a ecocardiograma transesofágico. Los ecocardiogramas se obtuvieron con sistemas de ultrasonido Phillips iE33 xMatrix (versión de software de QLAB 10.7), con transductores de 8-3 y 4-2 MHz y sistema Phillips EpiQ 7 (versión de software de QLAB 11), con transductores 8-3, 5-1 y X5-1 MHz. Los pacientes se colocaron en decúbito dorsal y decúbito lateral izquierdo con obtención de vistas subcostales, apicales de cuatro, tres y dos cámaras, eje largo paraesternal, eje corto de grandes vasos, eje corto paraesternal a nivel de la válvula mitral (basal), en el plano de los músculos papilares (medial) y a nivel del vértice del ventrículo izquierdo, así como supraesternal; asimismo, el estudio incluyó las modalidades bidimensional, modo M, Doppler a color, continuo, pulsado y tisular con almacenamiento de cuatro ciclos cardíacos de cada visualización en *cineloop*.

Los parámetros convencionales obtenidos para el estudio del ventrículo izquierdo tanto sistólico como diastólico se realizaron de acuerdo con los criterios establecidos por la *American Society of Echocardiography* y fueron fracción de expulsión por método de Simpson en plano de cuatro cámaras (FE), fracción de acortamiento (FA), volumen telediastólico (VTD), volumen telesistólico (VTS), desplazamiento anular mitral (MAPSE), diámetro diastólico (DD), diámetro sistólico (DS), índice de rendimiento miocárdico (TEI), relación de ondas E/A y relación de ondas E/E' mitrales.

Los parámetros ecocardiográficos convencionales para función ventricular derecha fueron área fraccional (AF), desplazamiento anular tricuspídeo (TAPSE), índice de rendimiento miocárdico (TEI), relación de ondas E/A y relación de ondas E/E' tricuspídeas. Se realizaron las determinaciones ecocardiográficas de presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) y presión media de la arteria pulmonar (PMAP) mediante los métodos de insuficiencia tricuspídea (gradiente máximo en mmHg + presión calculada de la aurícula derecha según el colapso de la vena cava inferior) y de insuficiencia pulmonar (pico diastólico temprano en mmHg + presión calculada de la aurícula derecha según el colapso de la vena cava inferior).

El estudio ecocardiográfico con *strain* se efectuó con imágenes ventriculares en escala de grises y sepia en las vistas ya descritas para ambos ventrículos a una velocidad de 60 a 90 cuadros por segundo con registro de cuatro ciclos. El análisis se llevó a cabo con el mismo sistema de ultrasonido en posproceso.

Cuatro operadores condujeron los estudios de manera aleatoria y dos operadores encargados del Servicio de Ecocardiografía Pediátrica del hospital los validaron. El análisis estadístico se realizó con el software GraphPad Prism 8.0, San Diego, Cal., EE.UU. para Mac. Las variables continuas se expresaron mediante medidas de dispersión como media  $\pm$  desviación estándar. Se observó una distribución normal de las variables (prueba de Shapiro-Wilk). Las diferencias entre dos grupos se analizaron mediante la prueba paramétrica t de muestras independientes. El valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo (calculado mediante distribución Z). La correlación lineal se utilizó para analizar las correlaciones entre los porcentajes de *strain* longitudinal y circunferencial global con las dosis acumuladas de antracíclicos.

Se evaluó la concordancia interobservador (no fue posible efectuar la evaluación de variabilidad intraobservador por el tiempo destinado al estudio) de la medición del *strain* longitudinal global del grupo de casos,

**Tabla 1.** Características clínicas y demográficas de la población de estudio

Variables	Supervivientes (n = 34)	Grupo control (n = 31)	Valor de p
Edad (años)	13.03 ( $\pm$ 4.09)	9.67 ( $\pm$ 4.33)	0.02106
Género	20 H/ 14 M	20 H/ 11 M	0.8075
ASC (m <sup>2</sup> )	1.38 ( $\pm$ 0.34)	1.09 ( $\pm$ 0.39)	0.00227
FC (lpm)	82.12 ( $\pm$ 16.43)	79.42 ( $\pm$ 14.7)	0.489564
PAS (mmHg)	100.4 ( $\pm$ 12.57)	95.35 ( $\pm$ 9.32)	0.075707
PAD (mmHg)	61.65 ( $\pm$ 8.39)	57.32 ( $\pm$ 8.02)	0.038078
TSDX (años)	7.35 ( $\pm$ 3.58)		
TVIG (años)	5.83 ( $\pm$ 3.47)		
DAANT (mg/m <sup>2</sup> )	219.5 ( $\pm$ 160.7)		
Uso de cardioprotector	24		
URXT (no. pacientes)	7		
DARX (Gy)	23 ( $\pm$ 5.4)		
Diagnósticos oncológicos (no. pacientes, %)			
Linfoma de Hodgkin	6 (17.6 %)		
Tumor de Wilms	5 (14.7%)		
Linfoma no Hodgkin	4 (11.8%)		
Hepatoblastoma	4 (11.8%)		
Neuroblastoma	3 (8.8%)		
Linfoma de Burkitt	2 (5.9%)		
Tumor de Ewing	2 (5.9%)		
Rabdomiosarcoma	2 (5.9%)		
Otros	6 (17.6%)		

ASC: área de superficie corporal; FC: frecuencia cardíaca; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; TSDX: tiempo de seguimiento después del diagnóstico; TVIG: tiempo de vigilancia; DAANT: dosis acumulada de antracíclicos; URXT: uso de radioterapia a tórax; DARX: dosis acumulada de radiación.

en comparación con los resultados de ambos médicos encargados del Servicio de Ecocardiografía Pediátrica donde se llevó a cabo este estudio. Se obtuvieron las imágenes de acuerdo con la descripción previa. El resultado se expresó como coeficiente de Kappa.

## Resultados

Las características clínicas y demográficas de la población de estudio y controles se concentran en la [tabla 1](#). La dosis acumulada media de antracíclicos fue de  $219.5 \pm 160.7$  mg/m<sup>2</sup>; en 24 de los 34 pacientes (70.5%) se usó cardioprotector durante la administración de antracíclicos (dexrazoxano). La dosis acumulada de radiación a mediastino fue de  $23 \pm 5.4$  Gy.

**Tabla 2.** Parámetros ecocardiográficos convencionales en el estudio de la función del ventrículo izquierdo

	Supervivientes (n = 34)	Grupo control (n = 31)	Valor de p
FE (%)	64.49 (± 5.82)	66.49 (± 6.33)	0.179218
FA (%)	34.59 (± 5.08)	38.49 (± 3.74)	0.000884
DD (mm)	39.39 (± 5.5)	36.6 (± 6.70)	0.071742
VTD (ml)	55.1 (± 21)	42.6 (± 20.6)	0.0168
VTS (ml)	19.6 (± 8.3)	14.2 (± 7.5)	0.0076
DS (mm)	25.5 (± 3.99)	22.7 (± 3.93)	0.006853
TEI	0.33 (± 0.05)	0.34 (± 0.04)	0.427662
MAPSE (mm)	15.04 (± 3.2)	14.67 (± 2.23)	0.603457
Relación E/E'	5.53 (± 1.34)	5.25 (± 1.25)	0.38519

FE: fracción de expulsión; FA: fracción de acortamiento; VTD: volumen telediastólico; DD: diámetro diastólico; DS: diámetro sistólico; TEI: índice de rendimiento miocárdico; MAPSE: desplazamiento anular mitral.

**Tabla 3.** Estudio ecocardiográfico del *strain* longitudinal y circunferencial del ventrículo izquierdo

	Supervivientes (n = 34)	Grupo control (n = 31)	Valor de p
SLG (%)	-21 (± 4.10)	-22.9 (± 3.49)	0.071936
SL4C (%)	-22.32 (± 4.9)	-22.9 (± 3.82)	0.583876
SL3C (%)	-19.85 (± 4.5)	-22.9 (± 3.23)	0.003557
SL2C (%)	-21.01 (± 4.52)	-24.14 (± 5.09)	0.012238
SCG (%)	-26.59 (± 3.52)	-29.56 (± 4.56)	0.006251
SCB (%)	-22.96 (± 3.65)	-25.57 (± 6.20)	0.043181
SCM (%)	-24.49 (± 4.35)	-26.96 (± 4.35)	0.026789
SCA (%)	-33.17 (± 7.24)	-38.08 (± 8.24)	0.013887

SLG: *strain* longitudinal global; SL4c: *strain* longitudinal en cuatro cámaras; SL3C: *strain* longitudinal en tres cámaras; SL2C: *strain* longitudinal en dos cámaras; SCG: *strain* circunferencial global; SCB: *strain* circunferencial basal; SCM: *strain* circunferencial medial; SCA: *strain* circunferencial apical.

En cuanto al electrocardiograma de superficie, todos los pacientes evaluados se encontraron en ritmo sinusal, 2 con arritmia sinusal, 3 con taquicardia sinusal (uno de los cuales sufrió además bloqueo auriculoventricular de primer grado y con antecedente de linfoma de Hodgkin, tratamiento con antraciclina y radioterapia a cuello y mediastino), 1 con QT corregido de 447 ms (Bazett), 17 tuvieron bloqueo incompleto de rama derecha del haz de His y 1 extrasístoles auriculares y supraventriculares.

**Tabla 4.** Parámetros ecocardiográficos convencionales en el estudio de la función del ventrículo derecho

	Supervivientes (n = 34)	Grupo control (n = 31)	Valor de p
AF (%)	47.9 (± 8.50)	46.47 (± 6.62)	0.455659
TEI	0.35 (± 0.06)	0.34 (± 0.09)	0.5305
TAPSE (mm)	19.73 (± 4.6)	18.84 (± 4.32)	0.428522
Relación E/E'	4.85 (± 1.07)	4.55 (± 1.25)	0.255971
PSAP (mmHg)	26.12 (± 3.55)	25.84 (± 1.04)	0.745803
PMAP (mmHg)	19.53 (± 2.74)	19.06 (± 2.25)	0.460464

AF: área fraccional; TEI: índice de rendimiento miocárdico; TAPSE: desplazamiento anular tricúspideo; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; PMAP: presión media de la arteria pulmonar.

Los parámetros ecocardiográficos convencionales para la función sistólica ventricular izquierda que mostraron una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) con respecto a los controles fueron FA, DS, VTS y VTD (tabla 2).

El estudio avanzado de función ventricular izquierda mediante *strain* se muestra en la tabla 3, en la cual puede observarse que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los valores longitudinales globales y en cuatro cámaras de los individuos del estudio en comparación con el grupo control, pero sí ( $p < 0.05$ ) entre los valores del *strain* longitudinal en dos y tres cámaras, *strain* circunferencial global, circunferencial basal, medial y apical de los supervivientes de cáncer respecto de los controles. Ocho de los pacientes estudiados registraron valores de SLG de VI entre -14.1% y -17.9%.

No se identificó diferencia estadísticamente significativa entre los parámetros ecocardiográficos convencionales y avanzados del ventrículo derecho (*strain* longitudinal global de la pared libre) de los supervivientes de cáncer en comparación con el grupo control (tablas 4 y 5).

Las características demográficas de los pacientes sometidos a antracíclicos y radioterapia a mediastino se exponen en la tabla 6. En esta última puede observarse la diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) en la frecuencia cardíaca de los supervivientes con respecto al grupo control. Debe destacarse que en este grupo un paciente contaba con antecedentes de fibrilación ventricular durante un procedimiento quirúrgico tiempo después del tratamiento para el cáncer, otro tuvo hallazgos durante el ecocardiograma de extrasístoles auriculares y supraventriculares frecuentes



**Tabla 5.** Estudio ecocardiográfico del *strain* longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho

	Supervivientes (n = 34)	Grupo control (n = 31)	Valor de p
SLPLVDB (%)	-28.78 (± 9.04)	-30.53 (± 10.11)	0.502115
SLPLVDM (%)	-24.81 (± 9.15)	-28.58 (± 9.46)	0.139169
SLPLVDA (%)	-23.09 (± 9.31)	-26.97 (± 7.89)	0.10295
SLPLVD (%)	-25.56 (± 9.16)	-28.69 (± 8.86)	0.1988

SLPLVDB: *strain* longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho basal;  
 SLPLVDM: *strain* longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho medial;  
 SLPLVDA: *strain* longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho apical;  
 SLPLVD: *strain* longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho.

y uno más registró hipertensión arterial sistémica, bloqueo auriculoventricular de primer grado y disfunción diastólica tipo I del ventrículo derecho.

En el estudio de parámetros ecocardiográficos convencionales se reconoció una diferencia significativa con los controles de la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo (tabla 7) y en el *strain* sólo hubo diferencia ( $p < 0.05$ ) con los controles en el *strain* longitudinal del ventrículo izquierdo en proyección de tres cámaras.

No hubo diferencia en parámetros convencionales ni avanzados en los parámetros del ventrículo derecho.

## Discusión

Según estudios amplios, los diversos tratamientos a los cuales se exponen los pacientes en edad pediátrica sometidos a tratamientos oncológicos causan cardiotoxicidad; el grupo más estudiado fue el de las antraciclinas y los fármacos del tipo del trastuzumab, así como la radiación a mediastino. El grupo de estudio actual cuenta con exposición a este tipo de tratamientos y período de vigilancia en algunos mayor a una década, lo que incrementa los factores de riesgo cardiovascular cuanto más avanza la edad, lo cual se añade a los factores conocidos observados en los adultos tanto genéticos como ambientales. Son de interés las cifras de frecuencia cardíaca registradas en los pacientes que, además de someterse a tratamiento con antraciclinas, se trataron con radioterapia a cuello y mediastino; en ninguno de los casos se identificaron variables como dolor, fiebre o irritabilidad que incidieran sobre el incremento de ella, lo que apoya las alteraciones ya descritas al conjuntar estos dos tipos de tratamientos para los distintos tipos de cáncer infantil. Sólo un paciente registró cifras tensionales elevadas.

Por otro lado, se identificó el decremento de los parámetros avanzados de función ventricular expresados en porcentaje de deformación de las fibras miocárdicas longitudinales y circunferenciales por el método de *strain*, aun cuando en el 100% de los paciente se midieron las fracciones de expulsión ventricular izquierda obtenidas por ecocardiografía bidimensional dentro de límites normales, parámetro que hasta hace pocos años se consideró la norma de referencia para la detección y vigilancia de la función sistólica del ventrículo izquierdo, hasta que se publicaron evidencias de sus limitaciones<sup>11</sup>.

Al igual que en diversos estudios internacionales, en este estudio se advirtió que existen cambios en la deformación de fibras miocárdicas en pacientes asintomáticos y con ecocardiograma convencional normal. En consecuencia, es posible observar en el estudio de Çetin, et al. de 2017<sup>22</sup> que 45 supervivientes de cáncer infantil tuvieron valores de tensión anterior, radial, anteroseptal y radial anterior más bajos en comparación con los controles ( $p < 0.05$ ). Los valores de *strain* radial global y longitudinal global fueron más bajos en comparación con el grupo control ( $p < 0.05$ ). Ambos grupos tenían fracción de expulsión y fracción de acortamiento normales. Los valores del péptido natriurético cerebral estaban en el intervalo normal.

En el estudio de Pignatelli de 2015<sup>23</sup> con un grupo de estudio de 25 pacientes supervivientes de cáncer infantil con una edad media de  $9.8 \pm 5.8$  años, que recibieron antraciclinas con mediana de la dosis acumulada de  $150 \pm 124.4$  mg/m<sup>2</sup> e intervalo de 60 a 450 mg/m<sup>2</sup>, se reconoce una normalidad en el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo y la fracción de expulsión, pero con disminución de la deformación longitudinal global y el *strain* circunferencial global; sin embargo, se correlacionaron en escasa medida con la dosis acumulada de antracíclico, algo similar a lo observado en el este estudio en el que se encontraba la R2 muy lejana a la unidad por medio de estudios de regresión lineal (Fig. 1 y 2).

Los intervalos normales de *strain* longitudinal global definidos en el metaanálisis que publicó en 2013 Yingchoncharoen, et al.<sup>24</sup> aprueban el uso de un valor de corte normal superior al -19.7%, y se encontraron valores del mismo parámetro  $< 19\%$  en todos los pacientes que desarrollaron después insuficiencia cardíaca. Pese a ello, existe gran variabilidad en los valores en los distintos grupos de pacientes, por lo que se considera adecuada la comparación con los valores iniciales en cada sujeto, así como un cambio  $> 15\%$  con respecto al valor basal se considera significativo<sup>8</sup>.

**Tabla 6.** Características clínicas y demográficas de pacientes tratados con antracíclicos + radioterapia

Variables	Supervivientes (n = 7)	Grupo control (n = 7)	Valor de p
Edad (años)	14.86(± 2.96)	14.71 (± 2.92)	0.978161
Género	3 H/ 4 M	4 H/ 3 M	0.9999
ASC (m <sup>2</sup> )	1.53 (± 0.32)	1.51 (± 0.26)	0.894653
FC (lpm)	93.71 (± 13.65)	73.86 (± 14.28)	0.020785
PAS (mmHg)	103.7 (± 18.35)	99.57 (± 5.88)	0.579903
PAD (mmHg)	67.14 (± 12.54)	60.43 (± 4.96)	0.212226
TSDX (años)	6.71 (± 1.70)		
TVIG (años)	4.57 (± 1.61)		
DAANT (mg/m <sup>2</sup> )	227.5 (± 97.46)		
Uso de cardioprotector	6		
DARX (Gy)	23 (± 5.4)		
Diagnósticos oncológicos (no. pacientes)			
Linfoma de Hodgkin)	5		
Tumor de Wilms	2		

ASC: área de superficie corporal; FC: frecuencia cardíaca; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; TSDX: tiempo de seguimiento después del diagnóstico; TVIG: tiempo de vigilancia; DAANT: dosis acumulada de antracíclicos; DARX: dosis acumulada de radiación.

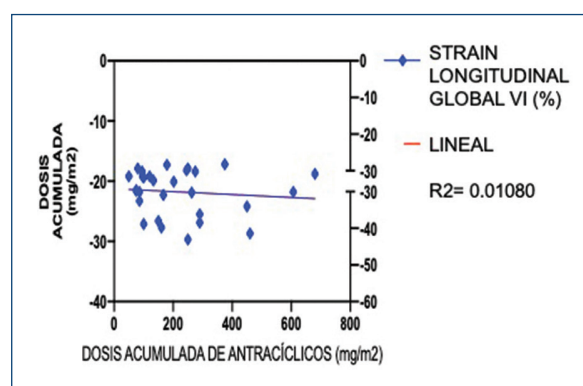
**Tabla 7.** Parámetros ecocardiográficos convencionales en el estudio de la función del ventrículo izquierdo (pacientes con tratamiento con antracíclicos y radioterapia)

	Supervivientes (n = 7)	Grupo control (n = 7)	Valor de p
FE (%)	62.97 (± 2.19)	66.59 (± 3.37)	0.034906
FA (%)	34 (± 3.39)	38.19 (± 2.85)	0.02913
DD (mm)	38.29 (± 6.67)	42.9 (± 3.81)	0.138106
DS (mm)	24.7 (± 4.29)	26.56 (± 2.72)	0.352906
TEI	0.35 (± 0.07)	0.32 (± 0.04)	0.382371
MAPSE (mm)	16.2 (± 1.67)	16.18 (± 1.42)	0.985089
Relación E/E'	5.73 (± 1.97)	5.16 (± 0.9)	0.502253

FE: fracción de expulsión; FA: fracción de acortamiento; DD: diámetro diastólico; DS: diámetro sistólico; TEI: índice de rendimiento miocárdico; MAPSE: desplazamiento anular mitral.

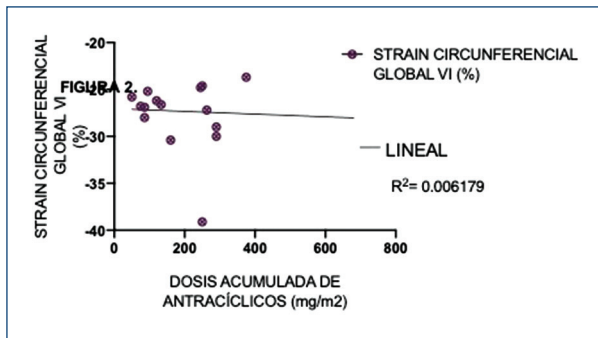
Se han publicado en fecha reciente estudios que apoyan la evaluación de la rotación (*twist*) y la torsión ventricular izquierda como parámetro predictivo de daño miocárdico temprano, pero se sugieren estudios adicionales al respecto para la definición precisa de estos parámetros<sup>25</sup>.

En este estudio se midió la rotación ventricular izquierda y se encontró una media de 6.21° (± 7.26) en

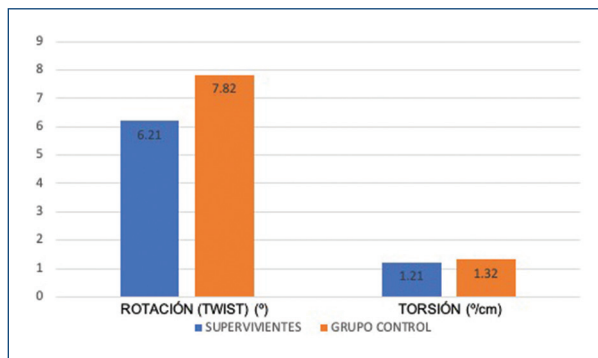
**Figura 1.** Regresión lineal del strain longitudinal global contra la dosis acumulada de antracíclicos.

los supervivientes de cáncer y una de 7.82° (± 3.32) en el grupo control con un valor de p de 0.3148 (diferencia estadísticamente no significativa). Se obtuvieron asimismo los valores de la torsión con una media de 1.21°/cm (± 0.75) en la cohorte y 1.32 °/cm (± 0.67) en los controles con valor de p = 0.568609; incluso con estos cálculos numéricos, tanto la rotación como la torsión resultaron menores en los pacientes expuestos a quimioterapia y radioterapia (Fig. 3).

Aunque en este estudio sólo fue posible estudiar la variabilidad interobservador del SLG de VI en los



**Figura 2.** Regresión lineal del *strain* circunferencial global contra la dosis acumulada de antraciclicos.



**Figura 3.** Comparación de la rotación (*twist*) y la torsión (*strain*) del ventrículo izquierdo entre supervivientes y grupo control.

pacientes oncológicos (no en los controles sanos), se registró un coeficiente de correlación intraclase ( $R$  cuadrada) de 0.88 (IC95%, 0.87-0.97), lo cual implica una alta reproducibilidad de la técnica utilizada; el estudio detallado de variabilidad intraobservador e interobservador de los parámetros avanzados de función ventricular se considera un área de oportunidad.

## Limitaciones

En virtud del tipo de población de estudio, se pueden señalar algunas limitaciones que, de acuerdo con esta experiencia, pueden considerarse para futuros estudios. Entre las principales limitaciones figuran el pequeño tamaño de muestra, la dificultad para aparear los casos de estudio con los niños que participaron como controles y la imposibilidad de llevar a cabo un análisis de variabilidad intraobservador e interobservador en más parámetros estudiados. Una limitación de suma importancia es que la mayoría de los pacientes

estudiados no contaba con estudio ecocardiográfico enfocado en la evaluación de la cardiotoxicidad con *strain* anterior al inicio del tratamiento oncológico, que hiciera posible valorar de forma temprana la aparición de alteraciones cardíacas funcionales o anatómicas subclínicas.

## Conclusiones

Los supervivientes de cáncer infantil tratados con antraciclinas pueden experimentar cambios tempranos en la deformación de las fibras miocárdicas ventriculares, reflejados en disminución del *strain*, aun con fracción de expulsión normal, así como arritmias en aquéllos tratados con radioterapia a mediastino, como se evidenció en los pacientes estudiados y que concuerda con las publicaciones internacionales. Tiene una gran importancia la evaluación de estas variables para predecir el riesgo de insuficiencia cardíaca que deriva en la necesidad de efectuar un seguimiento protocolizado de los pacientes expuestos.

El conocimiento de estas alteraciones hará posible contar con una mejor orientación de la manera de tratar a estos sujetos, toda vez que al alcanzar la edad adulta se expondrán además a factores ambientales y genéticos que los harán más propensos a padecer enfermedades crónico-degenerativas, y para las que deberá trabajarse en la prevención secundaria y terciaria; de igual modo, la información obtenida podrá utilizarse para justificar los recursos materiales y humanos para crear clínicas de cardio-oncología y mejorar la calidad de la atención de este grupo de enfermos.

## Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a la invaluable colaboración de la enfermera Erika Aguilar, que durante la realización del estudio se encontraba adscrita al Servicio de Ecocardiografía Pediátrica y que apoyó tanto en la parte administrativa como en la operativa en la atención de los pacientes valorados.

## Financiamiento

Esta investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Ninguno.



## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

- Lipshultz SE, Diamond MB, Franco VI, Aggarwal S, Leger K, Santos MV, et al. Managing chemotherapy related cardiotoxicity in survivors of childhood cancers. *Paediatric Drugs*. 2014;16(5):373-89. doi: 10.1007/s40272-014-0085-1.
- Vargas-Neri JL, Castelán-Martínez OD, de Jesús Estrada-Loza M, Betanzos-Cabrera Y, Rivas-Ruiz R. Anthracycline-induced cardiotoxicity: report of fatal cases. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54(3):404-8.
- Gallegos CS. Estrategias de cardioprotección en oncohematología pediátrica. *GAMO*. 2009;8(3):35-9.
- Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Pérez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med*. 1991;324(12):808-15.
- Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, Voute PA. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol*. 2002;13(4):503-12.
- Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, Wasilewski K, Leisenring W, Armstrong GT, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(19):1368-79.
- Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy N, et al. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(8):1308-15.
- López-Fernández T. Cardio-onco-hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol*. 2017.
- Zylberman M, Agüero R. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. *Rev Argent Cardiol*. 2013;81(5):1-64.
- Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:14-25.
- Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):911-39.
- Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol*. 2005;23:2900-2.
- Velásquez CA, González M, Berrouet MC, Jaramillo N. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23(2):104-11.
- Florescu M, Cinteza M, Vinereanu D. Chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Mædica*. 2013;8(1):59-67.
- Adão R, de Keulenaer G, Leite-Moreira A, Brás-Silva C. Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(5):395-409.
- Lipshultz SE, Sambatakis P, Maguire M, Karnik R, Ross SW, et al. Cardiotoxicity and cardioprotection in childhood cancer. *Acta Haematol*. 2014;132(3-4):391-9.
- Diamond M, Franco V. Preventing and treating anthracycline-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Curr Cancer Ther Rev*. 2012;8:141-51.
- Dillenburger RF, Nathan P, Mertens L. Educational paper: decreasing the burden of cardio-vascular disease in childhood cancer survivors: an update for the pediatrician. *Eur J Pediatr*. 2013;172:1149-60.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, Aboyans V, Asteggiano R. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *European Heart Journal*. 2016;37:2768-801.
- Sawaya H, Plana JC, Scherrer-Crosbie M. Newest echocardiographic techniques for the detection of cardiotoxicity and heart failure during chemotherapy. *Heart Fail Clin*. 2011;7:313-21.
- Sawaya H, Sebag IA, Plana JC. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011;107:1375-80.
- Çetin S, Babaoğlu K, Başar EZ, Deveci M, Çorapçıoğlu F. Subclinical anthracycline-induced cardiotoxicity in long-term follow-up of asymptomatic childhood cancer survivors: Assessment by speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2018;35:234-40.
- Pignatelli RH, Ghazi P, Reddy SC, Thompson P, Cui Q. Abnormal myocardial strain indices in children receiving anthracycline chemotherapy. *Pediatr Cardiol*. 2015;36:1610-6.
- Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:185-91.
- Venneri L, Zoppellaro G, Khatat RS. Cardio-oncology: the role of advanced echocardiography in cancer patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16:249-58.