

## Cardiotoxicidad por irradiación en pediatría

### Cardiotoxicity by irradiation in Pediatrics

José Alert Silva<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0003-0871-8781>

Migdalia Pérez Trejo<sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0003-4272-6718>

Caridad Verdecia Cañizares<sup>3</sup> <http://orcid.org/0000-0001-8759-1736>

Mariuska Forteza Saez<sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0001-7010-8541>

Debora García Socarras<sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0002-1388-9051>

Ramón del Castillo Bahi<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0001-6519-1248>

<sup>1</sup> Instituto Nacional Oncología y Radiobiología. Departamento de Radioterapia. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Instituto Nacional y Radiobiología. Servicio Oncopediatría. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup> Hospital Pediátrico Universitario “William Soler”. Servicio de Oncocirugía. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: Correo electrónico: [jalert@infomed.sld.cu](mailto:jalert@infomed.sld.cu)

---

## RESUMEN

**Introducción:** La cardiotoxicidad depende de varios factores y se manifiesta por las alteraciones cardiovasculares inducidas por los tratamientos oncoespecíficos en la función y morfología del corazón.

**Objetivo:** Determinar las manifestaciones de cardiotoxicidad en pacientes pediátricos.

**Métodos:** Estudio descriptivo transversal en el que se incluyeron 79 pacientes tratados en el Instituto de Oncología y Radiobiología de Cuba con irradiación tórax-mediastino, entre enero 2008 a diciembre 2014. La enfermedad de Hodgkin estaba presente en 54 pacientes y en 25, tumores del sistema nervioso central: meduloblastomas en 19 y tumores primarios neuroectodérmicos en 6 pacientes. A todos se les hizo historia clínica con examen físico, electrocardiograma de 12 derivaciones y ecocardiograma 2D pre- y postratamientos. Se

analizaron las características demográficas y clínicas. Los enfermos con Hodgkin recibieron irradiación con intensidad de 2 400 centigray y de 2 340 los pacientes con tumores del sistema nervoso central; la poliquimioterapia se realizó con antraciclina, vincristina, vinblastina y otros.

**Resultados:** La edad promedio de todos los pacientes fue de 7 años con predominio del sexo masculino. No se registraron síntomas o signos de cardiotoxicidad.

**Conclusiones:** En nuestra serie de pacientes la irradiación del área cardiaca aparentemente es bien tolerada, sin aparición temprana de cardiotoxicidad, ni en periodos de seguimiento de hasta 9 años. Aparecieron náuseas y leucopenias transitorias en algunos casos. No existió diferencias en las toxicidades en los grupos de tumores estudiados. Es necesario mantener un seguimiento estrecho para descartar la aparición de cardiotoxicidad en años siguientes.

**Palabras clave:** cardiotoxicidad en edades pediátricas; radioterapia; quimioterapia; enfermedad de Hodgkin; meduloblastomas; tumores primitivos neuroectodérmicos supratentoriales.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Cardiotoxicity depends on various factors and it is evident in cardiovascular alterations induced by oncologic treatments directed to the heart's function and morphology.

**Objective:** To determine the symptoms of cardiotoxicity in pediatric patients.

**Methods:** Descriptive and cross-sectional study in which there were included 79 patients treated in the Cuban Institute of Oncology and Radiobiology with thorax-mediastine irradiation from January 2008 to December 2014. Hodgkin disease was present in 54 patients, tumors of the central nervous system in 25, medulloblastomas in 19, and neuroectodermic primary tumors in 6. All the patients underwent physical examination, 12-lead electrocardiogram and pre- and post-treatment 2D echocardiograms to include in the clinical records. The demographic and clinic characteristics were analyzed. Hodgkin disease's patients received irradiation with 2 400 cGy intensity and the patients presenting tumors in the central nervous system with 2 340 cGy. Polychemotherapy was carried out with antracyclines, vincristine, vinblastine and others.

**Results:** Average age of all patients was 7 years with predominance of male sex. Symptoms of cardiotoxicity were not recorded.

**Conclusions:** In the serie of analyzed patients, irradiation in the heart area was apparently well beared by the patients, without early appearance of cardiotoxicity, not even in follow up periods of 9 years. Transitory nausea and leucopenia appeared in some cases. There are no differences in the toxicities of the different tumour's groups studied. It is necessary to keep the regular follow up to rule out the appearance of cardiotoxicity in the next years.

**Keywords:** cardiotoxicity in pediatric ages; radiotherapy; chemotherapy; Hodgkin disease; medulloblastomas; Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumors.

Recibido: 15/11/2018

Aceptado: 27/02/2019

## INTRODUCCIÓN

Los esquemas de tratamiento aplicados a niños con enfermedades oncológicas y hematológicas malignas han conseguido tasas de curación en muchos pacientes que son superiores a 80 %.<sup>(1,2,3)</sup> El aumento de las expectativas de curación y la supervivencia libre de enfermedad, incrementa la necesidad de disminuir las secuelas relacionadas con el tratamiento, para no limitar la calidad de vida de los supervivientes.

La cardiotoxicidad es un efecto adverso conocido de la quimioterapia y la radioterapia.<sup>(2,3,4,5,6,7,8,9,10,11)</sup> Este efecto puede manifestarse de diversas maneras que van desde una elevación transitoria de la tensión arterial, bradicardia, hipotensión o arritmias, hasta una insuficiencia cardíaca no reversible. Existen diferentes factores de riesgo asociados a las complicaciones cardiovasculares; entre ellos: la dosis acumulada de algunos de los hipostáticos empleados y el total de la dosis administrada en un ciclo o en un día y la velocidad de administración, la edad, el sexo, antecedentes de irradiación mediastinal, combinación con otros fármacos cardiotóxicos y desórdenes de electrolitos. En cuanto a la radioterapia es importante tener en cuenta la edad en que se irradia al paciente, los campos radiantes aplicados, el tipo y equipo de radioterapia empleado, la planificación (3D o intensidad modulada, o guiada por imágenes), la dosis total y por cada sesión recibida y el volumen del corazón irradiado. El monitoreo de los eventos cardíacos debe ser cercano y deben utilizarse los diferentes métodos diseñados y aceptados para ello (ecocardiograma, ventriculografía radioisotópica y biomarcadores cardíacos). El manejo es principalmente sintomático, sin embargo, la piedra angular en el tratamiento sigue siendo la prevención a través de la creación de nuevas moléculas con acciones similares, pero con menor depósito en el miocito, modificaciones en el esquema de administración y la introducción de fármacos que interfieran directamente con la acción cardiotóxica de los medicamentos empleados en la quimioterapia.

En Cuba el cáncer en las edades pediátricas (0-18 años) constituye la 2da. causa en incidencia. de enfermedades y la 2da causa de muerte.<sup>(12,13)</sup>

En un estudio prospectivo de corte transversal con 1 853 adultos sobrevivientes de cáncer en la infancia<sup>(14)</sup> se encuentra un aumento de la prevalencia de afecciones cardiacas en 3-24 % en los sobrevivientes de 30-39 años y 10-37 % en los mayores de 40 años.

Ante esta realidad se hace necesario la elaboración de nuevas estrategias en el manejo y control del cáncer y establecer un trabajo coordinado entre el oncólogo-pediatra, el cardiólogo, el hematólogo, el radioterapeuta, entre otros, con la finalidad de propiciar una mayor eficacia del tratamiento sin incrementar el riesgo de morbilidad cardiovascular.

El objetivo de este trabajo es determinar las manifestaciones de cardiotoxicidad en pacientes pediátricos.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, no aleatorizado en el que se incluyeron:

- Pacientes enviados al Departamento de Radioterapia del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), en la Habana desde enero 2008 a diciembre 2014, con edades entre 4 y 18 años, con los diagnósticos de Linfoma de Hodgkin, irradiados con aceleradores lineales con dosis de 2 400 centigray (cGy), en las áreas inicialmente afectadas por la enfermedad. Eran 54 pacientes, en 23 de ellos el mediastino recibió la radioterapia por estar afectado. Todos habían recibido varios ciclos de poliquimioterapia con combinaciones que incluían la ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, vimblastina, prednisona, etopoxido y metrotexate;<sup>(15)</sup> aproximadamente 30 % del volumen cardiaco recibió entre 1 600 y 2 400 cGy, especialmente en aurículas, válvulas y parcialmente el ventrículo izquierdo.
- Pacientes con tumores del sistema nervioso central. Eran 25:19 meduloblastomas y 6 tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, con edades entre 3 y 14 años. Recibieron tratamiento radiante con aceleradores lineales con campos posteriores que incluían la región cervico-espinal, con dosis de 2 340 cGy.<sup>(16)</sup> En estos pacientes una franja estrecha del volumen cardiaco recibió dosis de aproximadamente 800 cGy, y luego les fue aplicada quimioterapia como parte del plan terapéutico.

Los pacientes recibidos en el INOR provinieron del Servicio de Oncología del Hospital Pediátrico Universitario "William Soler", otros del Hospital Pediátrico Universitario "Juan Manuel Márquez", todos para recibir la radioterapia y ser seguidos por los especialistas de INOR; otros se inscribieron directamente en el Instituto.

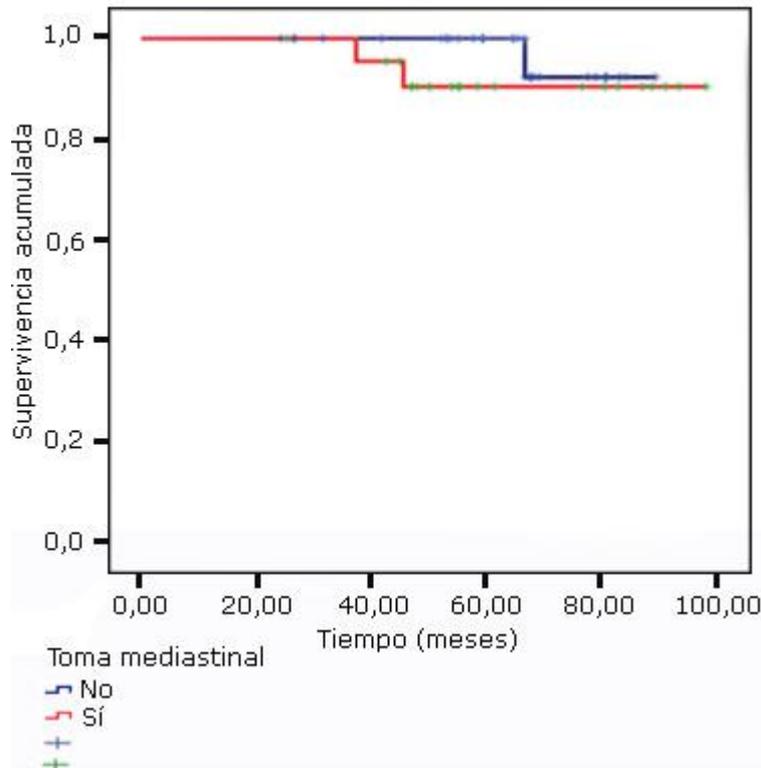
Todos los pacientes remitidos con los diagnósticos anteriores se sometieron a tratamiento radiante como parte del plan terapéutico. Había pacientes con enfermedad de Hodgkin y pacientes con tumores del sistema nervioso central; en ambos casos como parte de la irradiación recibieron radioterapia en mediastino, y en los tumores del sistema nervioso

central (meduloblastomas) como parte de la irradiación se irradió la medula espinal, y por tanto llega irradiación al área cardíaca. En todos se obtuvo el consentimiento informado por los padres.

Las funciones de supervivencia se estimaron por el método de Kaplan Meier y contrastadas con el test de long range. Para el procesamiento y análisis de los datos se empleó el software profesional SPSS 20.0.

## RESULTADOS

En los 54 pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgking, en 23 existía toma mediastinal y por tanto recibieron irradiación en el tórax-mediastino; todos ellos recibieron de 4 a 8 ciclos de quimioterapia previa a las radiaciones, en diversas combinaciones. La supervivencia global esperada por el método Kaplan Meier fue de 96,0 % a 5 años y de 91,4 % a 8 años, no hubo diferencia significativa entre la supervivencia de los pacientes con toma mediastinal y la de los pacientes con mediastino libre (Fig.). No encontramos complicaciones cardiovasculares tempranas o tardías en este grupo de pacientes.



**Fig.** - Funciones de supervivencia global según compromiso mediastinal. Enfermedad de Hodgkin en niños y adolescentes (serie de casos 2008-2014).

Todos los pacientes con tumores del sistema nervioso central recibieron irradiación cervico-espinal con una dosis total de 2 340 cGy, sin presentar complicaciones cardiovasculares.

No existió diferencias en las toxicidades en los grupos de tumores estudiados La progresión tumoral fue la causa del deceso en 12 pacientes fallecidos en este grupo que tenían a la vez enfermedad de Hodgkin y tumores del sistema nervioso central.

## DISCUSIÓN

Los efectos adversos a nivel cardiovascular por la quimioterapia en los últimos años han tenido un marcado incremento en frecuencia, sobre todo por la aparición de nuevos fármacos antineoplásicos. El clásico daño del miocardio por la quimioterapia se conoce desde hace medio siglo, cuando en 1967 se informaron los primeros casos de insuficiencia cardíaca en niños con leucemia que recibían altas dosis de antraciclínicas; a esto se añade la irradiación del mediastino en pacientes con linfomas o algunos tumores del sistema nervioso central.

Si bien la tecnología médica para detectar el daño cardíaco avanza (strain bidimensional, ecocardiografía tridimensional con contraste) y permite evaluaciones muy minuciosas, aún el electrocardiograma y la ecocardiografía siguen siendo métodos no invasivos, de bajo costo y de gran utilidad en el control, manejo y seguimiento de los pacientes con cáncer que reciben fármacos o radioterapia que pueden afectar al miocardio.<sup>(17)</sup> La determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por la ecocardiografía antes, durante y después de la quimioterapia es el método más accesible y económico. También puede brindar la ecocardiografía una serie de informaciones sobre la función diastólica del ventrículo izquierdo, el tamaño de las cámaras ventriculares, el grosor de las paredes, así como el estado del aparato valvular y subvalvular. De tal forma, que esta herramienta seguirá teniendo vigencia en los protocolos de diagnóstico y seguimiento de la cardiotoxicidad.

El daño producido por la irradiación sobre el área cardíaca dependerá de la dosis total aplicada, el fraccionamiento de estas, el plan de irradiación teniendo en cuenta la distribución de la dosis sobre el principal órgano de riesgo (el corazón). Esta cardiotoxicidad puede afectar el pericardio, el miocardio, el endocardio, las válvulas, el sistema de conducción y las arterias coronarias. El daño puede aparecer tempranamente (en los primeros 2 o 3 meses de efectuada la irradiación) o tardíamente, varios años después de dichas irradiaciones.<sup>(10,14,18,19)</sup>

Los criterios de cardiotoxicidad son los siguientes:

- a) Cardiomiopatías con disminución de la fracción de eyección.
- b) Presencia de síntomas de falla cardíaca.

Con dosis de irradiación por debajo de los 2 000 cGy el riesgo de cardiotoxicidad es muy bajo, ha sido señalado que apenas aparece en el 3 % de los pacientes.

Estas complicaciones cardiovasculares pueden aparecer en pacientes que reciben irradiación en el volumen cardíaco, como en los casos de enfermedad de Hodgkin con toma mediastinal,<sup>(20,21)</sup> o en los que la reciben en el volumen cardiospinal, como en los pacientes con el diagnóstico de meduloblastoma o de tumores primarios neuroendocrinos de localización supratentorial.<sup>(16)</sup>

En nuestra serie de pacientes con enfermedad de Hodgkin con toma mediastinal no encontramos signos de cardiotoxicidad con la dosis de irradiación de 2 400 Cgy, además del tratamiento con poliquimioterapia previo a la irradiación. La dosis de irradiación ha disminuido en intensidad tras la combinación con los citostáticos previos a la radioterapia y el volumen cardíaco irradiado es apenas de 30 o 35 %, lo que explicaría la aparentemente inexistencia de complicaciones cardíacas tempranas o durante el tiempo de seguimiento.<sup>(20)</sup> En los pacientes con irradiación cardiospinal, en los que la entrada del campo es posterior, las dosis al corazón son aun menores, y no aparecen complicaciones cardiovasculares; lo que podría evitarse con la irradiación con protones.<sup>(5)</sup>

Teniendo en cuenta que algunas de estas complicaciones podrían aparecer en un tiempo prolongado, es importante mantener un seguimiento de estos pacientes para descartar dichas complicaciones.

Es una necesidad actual contar con guías de consenso para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por oncoterapia médica y favorecer que los tratamientos con quimioterapia y radioterapia fueran más seguros, alcancen alta eficacia y amplíen la sobrevida del paciente oncológico. Fomentar la constitución de equipos o unidades de cardio-oncología para el manejo del cáncer en forma multidisciplinaria, integrando al oncólogo clínico, pediatra-oncólogo, radioterapeuta, hematólogo, cardiólogo y especialistas afines, con el fin de establecer el riesgo cardiovascular, plantear de acuerdo a ello la terapia más adecuada y realizar una vigilancia estrecha del tratamiento del cáncer sobre el aparato cardiovascular, ya que algunas de estas complicaciones pueden aparecer en un tiempo largo de supervivencia.

Concluimos que en nuestra serie de pacientes la irradiación del área cardíaca aparentemente es bien tolerada, sin aparición temprana de cardiotoxicidad, ni en periodos de seguimiento de hasta 9 años. Aparecieron náuseas y leucopenias transitorias en algunos casos. No existió diferencias en las toxicidades en los grupos de tumores estudiados. Es necesario mantener un seguimiento estrecho para descartar la aparición de cardiotoxicidad en años siguientes.

Se recomienda continuar con estudios a largo plazo en los pacientes irradiados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bhatia SW, Blatt J, Meadows A. Late effects of childhood cancer and its treatment. In: Pizzo PH, Poplak D, editors. Principles and practice of Pediatric Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins; 2006. p. 1490-516.
2. Kuchaska W, Negrusz-Kawaska M, Gromkowska M. Cardiotoxicity of oncological treatment in children. *Adv Clin Exp Med*. 2012;21:281-8.
3. Lipshultz E, Sambatalos P, Maguire M, Karnik R, Ross S, Franco V, et al. Cardiotoxicity and cardioprotection in childhood cancer. *Acta Haematol*. 2014;32:391-9.
4. Currigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri M, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy targeted agents and Radiotherapy. ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23(suppl.):155-66.
5. Welch GD, Lin KY, Fisher MJ, Hell-Kaiser CE. Cardiac toxicity after cranio espinal irradiation: a late effect that may be eliminated with proton therapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018; 40:330-3.
6. Aleman BMP, Moser EC, Nuver T, Suter M, Masaldo M, Specht L, et al. Cardiovascular disease after cancer therapy. *Eur J Cancer*. 2014; suppl 12:18-28.
7. Rosa GM, Gigli L, Tagliasacchi D, Di Lorio C, Carbone F, Nenciom A, et al. Update on cardiotoxicity of anticancer treatments. *Eur J Clin Invest*. 2016; 46: 264-82.
8. Cuomo JR, Sharma GK, Conger PD, Weintraub NL. Novel concepts in radiation induced cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 2016;8:504-19.
9. Velazquez C, González M, Garcia-Orjuela M, Jaramillo N. Enfermedad cardiaca inducida por Radioterapia. *Rev Colomb Cardiol*. 2018;12:1-102.
10. Morales R, Sierra L, Triana A. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. *Cor Sald*. 2018;10:68-77.
11. Zeng H, Kobrinsky B, Katz S, Speyer J. Cardiac effects of cancer therapy. In: Abeloff S, editor. *Abeloff's Clinical Oncology*, 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 858-73.
12. Anuario Estadístico de Salud 2016. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de la Salud. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2017.
13. Anuario Estadístico de Salud 2015. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de la Salud. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2016.

14. Mulroony D, Amstrong G, Huang S, Ness K, Ehrhardt M, Joshi V, et al. Cardiac outcome in adults survivors of childhood cancer exposed to cardiotoxic therapy: a cross-sectional study. *Ann Int Med.* 2016;164:93-101.
15. Alert J, Chon I, Ropero R, Reno J, Verdecia C, Valdes J, et al. Valoración del tratamiento radiante en la enfermedad de Hodgkin en niños y adolescentes. *Rev Cubana Pediatr.* 2017;89(3):310-18. Acceso: 15/10/2018. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v89n3/ped05317.pdf>
16. Alert J, Chon I, Ropero R. Resultados del empleo de la Radioterapia en el tratamiento de los tumores del Sistema Nervioso Central en niños y adolescentes. *Rev Cubana Pediatr.* 2016;88(2):120-9. Acceso: 15/10/2018. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v88n2/ped02216.pdf>
17. Hudson M, Oncin M, Donaldson S. Hodgkin lymphoma, In: Pizzo PH, Poplak D, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2006. p. 722-47.
18. Shankar R, Davies S. Lymphocytic predominant Hodgkin lymphoma in children and adolescents-a comprehensive review of biology, clinical course and treatment options. *Brit J Haematol.* 2015;159:288-98.
19. Amin A, Murphy B, Cost C, Garrington T, Graffe B, Liu K. Cardiac mortality in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma: a surveillance, epidemiology and end results analysis. *J Adolesc Young Adults Oncol.* 2016;5:181-6.
20. Blaney S, Kun L, Hunter J, Rorke-Adams L, Lau Ch, Strother D, et al. Tumors of the Central Nervous System. In: Pizzo PH, Poplak D, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2006. p. 786-864.

### **Conflictos de intereses**

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses de ningún tipo.

### **Declaración de responsabilidad autoral**

*José Alert Silva:* redactó el trabajo en su primer borrador y en su versión final, realizó la planeación del tratamiento radiante y el seguimiento clínico durante la irradiación. Aprobó la versión final del trabajo,

*Migdalia Perez Trejo:* realizó la aplicación de la quimioterapia y seguimientos clínicos. Aprobó la versión final del trabajo,

*Caridad Verdecia Cañizares:* realizó la aplicación de la quimioterapia y seguimientos clínicos. Aprobó la versión final del trabajo,

*Mariuska Forteza Saez:* realizó la aplicación de la quimioterapia y seguimientos clínicos. Aprobó la versión final del trabajo,

*Debora García Socarras:* realizó la aplicación de la quimioterapia y seguimientos clínicos. Aprobó la versión final del trabajo,

*Ramon del Castillo Bahi:* realizó la aplicación de la quimioterapia y seguimientos clínicos. Aprobó la versión final del trabajo,