

Cardioprotección en el niño con síndrome de Down

Cardioprotection in Down syndrome

Enrique López Aguilar

▷ RESUMEN

En los últimos decenios se ha incrementado de manera importante la supervivencia de niños con cáncer, gracias a estrategias terapéuticas agresivas que conllevan a mayor toxicidad de órganos, incluida la complicación más importante: la cardiotoxicidad. En el niño con síndrome de Down la incidencia de leucemia linfoblástica aguda es elevada, y el uso de antraciclinas es fundamental. Una correcta cardioprotección en estos niños permitirá brindar tratamiento correcto con mínimos efectos de cardiotoxicidad y mejorar su calidad de vida.

Palabras clave: cardioprotección, leucemia, síndrome de Down, México

▷ ABSTRACT

In the last 10 years, we have observed an increase in survival of children with cancer due to the development of new drugs and different combination protocols. However these increase in the survival achieved an increment the secondary effects included cardiotoxicity. Child with Down Syndrome have been associated with an increase in the incidence of leukemia, and the use of cardio protection is essential in the management of these patients, and in this way we can get a better treatment and life quality.

Key words: *cardioprotection, leukemia, Down syndrome, Mexico*

▷ INTRODUCCIÓN

La incidencia de cáncer en México se ha incrementado en los últimos años; actualmente se registran 116 casos por millón/año. De éstos, las leucemias corresponden a 60% de los casos, y con frecuencia se asocian con síndrome de Down.

La última década se ha caracterizado por un incremento significativo de la proporción de curación en niños con cáncer, incluidas las leucemias, sobre todo con el advenimiento de fármacos y estrategias terapéuticas nuevas que han logrado administración de altas dosis de algunos medicamentos antineoplásicos aunado a la

Hospital de Pediatría, Servicio de oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. México, DF. México.

Correspondencia: Dr. Enrique López Aguilar. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores México, D.F. Teléfono: 01 (55) 56 27 69 00, Extensión 22499. *Correo electrónico:* elopezaguilar@hotmail.com

posibilidad de disminuir la morbilidad y mortalidad a través del uso de agentes citoprotectores. Igualmente, con la introducción del trasplante de médula ósea y células progenitoras se ha logrado recuperar algunos pacientes con pobre expectativa de vida.¹

Por lo anterior, es indispensable preservar el correcto funcionamiento de algunos órganos vitales para poder administrar fármacos en dosis convencionales o elevadas como parte del tratamiento. Es de vital importancia prevenir la toxicidad en dichos órganos, producto de las dosis acumuladas que suelen ser irreversibles.

Es frecuente que en el niño con síndrome de Down se asocie leucemia aguda no linfoblástica (LANL). Los infantes con trisomía 21 pueden, desde su nacimiento, presentar un síndrome mielodisplásico idéntico a LANL. El conteo de leucocitos puede ser tan elevada como 5 000 a 400 000 y los mieloblastos arriba de 95%; incluso se pueden observar en frotis de sangre periférica. También es común encontrar hiperplasia de la serie eritroide y mieloides hasta en 60% de los casos con mieloblastos en sangre periférica, junto con hepatomegalia, esplenomegalia, anemia, infiltración a piel y trombocitopenia. La mayoría de estos niños, presentan alteraciones cromosómicas que sugieren un clon de alteraciones leucémicas o preleucémicas.²⁻⁶

El niño con síndrome de Down y leucemia o alguna mielodisplasia presenta dos problemas debido a que, la mayoría de casos cursan con cardiopatía congénita agregada que duplica el riesgo cardiaco al estar expuesto a algún fármaco citotóxico, como antraciclina, el cual se usa como primera línea en pacientes con leucemias linfoblásticas agudas o agudas no linfoblásticas. Esta es una indicación clara para prescribir medicamentos cardioprotectores, como establecen las guías prácticas para el uso de protectores de quimioterapia y radioterapia publicadas por la American Society of Clinical Oncology en 1999. La toxicidad de algunos fármacos quimioterápicos puede producir efectos adversos permanentes que afectan directamente la calidad de vida de los pacientes, o puede limitar las dosis o duración del tratamiento recomendado como óptimo para este tipo de pacientes.¹

PROBLEMÁTICA CON EL USO DE ANTRACICLINAS

Las antraciclinas (daunorrubicina o doxorrubicina) son fármacos necesarios para la fase de inducción en niños con síndrome de Down y leucemia, e indispensable en la terapia de mantenimiento. Ambas, ocasionan una toxicidad acumulativa que origina cardiomiopatía dilatada. La mayoría de publicaciones apoyan la relación de causalidad de esta cardiopatía secundaria al empleo de dosis de antraciclinas cercanas a 450 mg/m² de superficie corporal

(SC); incluso desde la primera dosis recibida estos pacientes pueden llegar a tener cardiomiopatía dilatada, debido a que estos medicamentos son cardiotoxicos, potenciando el daño estructural congénito existente en la mayoría de estos pacientes.⁷

Estudios retrospectivos han demostrado que la insuficiencia cardiaca congestiva sintomática ocurre en 6% a 10% de pacientes que recibieron dosis acumulada. La frecuencia de esta miocardiopatía puede modificarse y reducirse cambiando los esquemas de administración de antraciclinas. Esta falla cardiaca se presentó en 5.4% de pacientes (8/149) cuando la doxorrubicina se administró siguiendo un esquema semanal de bajas dosis superior a 600 mg/m² SC (dosis acumulada). Incluso, 64% de estos pacientes llegaron a recibir hasta dosis que excedió los 1 000 mg/m² SC.^{8,9}

En el paciente pediátrico existe controversia en cuanto al decremento en el riesgo de cardiomiopatía por antracíclicos, comparado con el adulto; en otras series han demostrado lo contrario, sobre todo cuando los niños han sido expuestos a radioterapia mediastinal o en quienes la radiación involucra la parte baja del corazón.¹⁰

Estudios recientes demuestran daños cardiomiopáticos en corazones expuestos, incluso a dosis de 45 mg/m² SC. En biopsias de endomiocardio se ha encontrado daño histológico en las fibras musculares del corazón. Los cambios histológicos fueron significativos conforme se incrementaba la dosis, sin que en esos pacientes, paralelamente, hubiera disminución en los resultados de fracción de eyección ventricular. En otras palabras, se encontró menos daño con dosis bajas acumuladas de antraciclina y cambios histológicos mayores conforme se incrementó la dosis acumulada, sin reflejarse necesariamente en los estudios de funcionalidad miocárdica.¹¹

Los cambios histológicos que corroboraban daño miocárdico fueron menores cuando las antraciclina se emplearon en infusión continua, comparada con administración en bolo.⁹⁻¹⁷

El dexrazoxane es un cardioprotector derivado del ácido etileno diamino tetracético (EDTA) que penetra en la membrana celular y actúa como agente quelante intracelular. Este fármaco ha demostrado ser efectivo para disminuir la incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva secundaria a cardiomiopatía dilatada producida por la cardiotoxicidad de antraciclina. El mecanismo de acción propuesto es la quelación del hierro intracelular, lo cual podría disminuir los radicales libres que ocasionan daño celular miofibroblástico. La vida media de este medicamento es de 2.1 a 2.5 horas, y debe administrarse 15 minutos antes de la infusión de antraciclina. Es importante tener presente que este cardioprotector

aparentemente no disminuye la efectividad de la doxorubicina. La proporción recomendada de dosis dexrazoxane-doxorrubicina es 10:1. El dexrazoxane debe administrarse lentamente por vía intravenosa, aunque también puede suministrarse en bolo.¹¹

Algunos efectos tóxicos posteriores a la administración del dexrazoxane son: dolor local y aumento de la mielosupresión. En realidad, no existe experiencia específica con cardioprotectores en niños con síndrome de Down y leucemia linfoblástica aguda o no linfoblástica. Su empleo está avalado por las guías prácticas de citoprotección de la American Society of Clinical Oncology en el rubro referente a pacientes con riesgo cardiaco, como los niños con síndrome de Down.¹

Bibliografía

1. Martee L, Lynn H, Schuchter M, Lindley C, Merapol N. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines for the use of chemotherapy and Radiotherapy Protectants. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3333-53.
2. Arceci RJ. Progress and controversies in the treatment of pediatric acute myelogenous leukemia. *Curr Opin Hematol* 2002;9:353-60.
3. Clark JJ, Smith FO, Arceci RJ. Update in childhood acute myeloid leukemia: recent developments in the molecular basis of disease and novel therapies. *Curr Opin Hematol* 2003;10:31-9.
4. Margolin JF, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. En: Pizzo PA, Poplack DG, ed. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia (PA): Lippincott; 2002: 489-544.
5. Stevens RF, Hahn IM, Wheatley K, Grayson R.G. Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in pediatric acute leukemia: results of the United Kingdom Medical Research Councils 10th AML trial. *Br J Haematol* 1998;101:130-40.
6. Webb KH, Harison G, Stevens RF, Gibson BG, Hann IM, Wheatley K. Relationships between age at diagnosis, clinical features, and outcome of therapy in children treated in the Medical Research Council AML 10 and 12 trials for acute myeloid leukemia. *Blood* 2001;98:1714-20.
7. Cortes EP, Lutman G. Adryamicin cardiotoxicity: A clinicopathologic correlation. *Cancer Chem Rep* 1995;6:215-25.
8. Lefrak EA, Pitha J. Clinicopathologic analysis of adryamicin cardiotoxicity. *Cancer* 1973;32:302-14.
9. Prout MN, Richards MJS. Adriamycin cardiotoxicity in children. *Cancer* 1977;39:62-5.
10. Pinkel D, Camitta B. Doxorubicin cardiomyopathy in children. *Med Pediatr Oncol* 1982;10:483-8.
11. Bukowsky R. Cytoprotection in the treatment of Pediatric Cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:124-34.
12. Jemal A, Murray T. Cancer Statistics. *Cancer J Clin* 2005;55(1):10-30.
13. Farag SS, Ruppert AS. Outcome of induction and post remission therapy in younger adults with Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23(3):482-93.
14. Chang Y, Wang H, Chen Z, Jin J. Trisomy 21 in patients with acute leukemia. *Am J Hematol* 2009;84(3):193-4.
15. Rabin KR, Whitlock JA. Malignancy in children with trisomy 21. *Oncologist* 2009;14(2):164-73.
16. Gianni L, Herman GH, Lipshultz SE, Minotti G, Sarvazyan N, Sawyer-DB. Anthracycline Cardiotoxicity: From Bench to Bedside. *J Clin Oncol* 2008;26:3777-84.
17. Germanakis I, Anagnostatou N, Kalmanti M. Troponins and natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:327-33.