

11205  
40  
301

3079 04 2077 1571  
2077 04 30



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S. S. A.

# EFFECTOS TEMPRANOS DE LA DOXORRUBICINA SOBRE LA DIASTOLE

TESIS  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
CARTOLOGIA MEDICINA  
PRESENTA  
GUSTAVO VARGAS GALAN



Asesor de Tesis y Jefe de Servicios,  
Dra. Lilia Avila Ramirez



MEXICO, D. F.

1995



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

11205

40

302 04 2077 1995  
FEB 18 1995



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S. S. A.

EFFECTOS TEMPRANOS DE LA DOXORRUBICINA  
SOBRE LA DIASTOLE

TESIS  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
CARDIOLOGIA  
PRESENTA  
GUSTAVO VARGAS GALAN



Asesor de Tesis y Jefe de Servicio.  
Dra. Lilia Avila Ramirez



MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN

**A MIS PADRES QUE NUNCA PERDIERON LA ESPERANZA**

**Y A RITA QUE NO LA HA NECESITADO**

## **AGRADECIMIENTOS**

- **A MI TUTORA DE TESIS Y MAESTRA DRA. LILIA AVILA RAMIREZ**
  
- **AL SERVICIO DE ECOCARDIOGRAFIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO SSA., A SU JEFE EL DR. CESAR ANTONIO DOMINGUEZ Y AL DR. JORGE ALMADA.**
  
- **AL SERVICIO DE ONCOLOGIA Y QUIMIOTERAPIA Y EN ESPECIAL AL DR. MIGUEL LAZARO LEON Y A LA DRA. JAZMIN FIGUEROA.**
  
- **AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA Y EN ESPECIAL A LAS DRAS. MARIA VICTORIA GARCIA VIDRIOS Y ETA ROZEN FULLER.**

EL PRESENTE TRABAJO " EFECTOS TEMPRANOS DE LA  
DOXORRUBICINA SOBRE LA DIASTOLE " FUE REGISTRADO CON LA  
CLAVE DIC/94/501 B/01/061. POR LA DIRECCION DE ENSEÑANZA E  
INVESTIGACION DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO SSA.

**EFFECTOS TEMPRANOS DE LA DOXORRUBICINA SOBRE LA DIASTOLE**

**DRA. LILIA AVILA RAMIREZ**

**JEFE DEL SERVICIO DE CARDIOLOGIA, HOSPITAL GENERAL DE**

**MEXICO S.Sa.**

**SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE CARDIOLOGIA,**

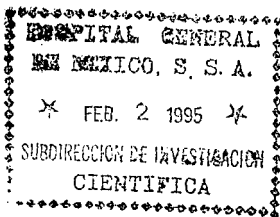
**FACULTAD DE MEDICINA U.N.A.M. Y TUTORA DE TESIS.**



**DR. OCTAVIO AMANCIO CHASSIN**

**MEDICO ADSCRITO A LA UNIDAD DE EPIDEMIOLOGIA CLINICA Y**

**ASESOR DE TESIS**



**Unidad de Epidemiología Clínica  
FACULTAD DE MEDICINA, U. N. A. M.  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.**

## CONTENIDO

### RESUMEN

<b>I INTRODUCCION</b>	
<b>A) ANTECEDENTES</b>	<b>1</b>
- HISTORIA	1
- DEFINICION Y CLASIFICACION	1
- FISIOPATOGENIA	3
- PATOLOGIA	12
- DIAGNOSTICO	13
- TRATAMIENTO	21
<b>B) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>21</b>
<b>C) JUSTIFICACION</b>	<b>22</b>
<b>D) OBJETIVOS</b>	<b>22</b>
<b>II MATERIAL Y METODOS</b>	<b>23</b>
<b>III RESULTADOS</b>	<b>25</b>
<b>IV DISCUSION</b>	<b>27</b>
<b>V GRAFICAS</b>	<b>30</b>
<b>VI BIBLIOGRAFIA</b>	<b>36</b>



## RESUMEN

La Doxorubicina es un medicamento ampliamente utilizado en oncología, con una toxicidad miocárdica importante. Su toxicidad crónica está bien estudiada, pero la toxicidad aguda no lo está tanto, y su repercusión sobre la diástole lo está mucho menos.

Para determinar el grado de modificación de la diástole dentro de las primeras 24 horas después de la aplicación de la Doxorubicina, se estudiaron 44 pacientes (36 mujeres y 8 hombres), con una edad promedio de  $38.5 \pm 11$  años, a quienes se les practicó un examen ecocardiográfico poco antes y dentro de las 24 horas posteriores a la aplicación de la droga. Se compararon parámetros de función sistólica y diastólica provenientes del análisis del espectro Doppler del flujo transmitral. Los pacientes recibían su primera dosis del antracíclico y no tenían antecedentes ni evidencia de enfermedad cardiovascular. Después de la aplicación de la droga, no se encontraron cambios significativos en la fracción de eyección, las dimensiones de los picos E o A, su relación (A/E), el tiempo de desaceleración del pico E (TDPE), ni del tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV). Se midió también el área bajo la curva correspondiente a la diástole y se determinó el porcentaje correspondiente al pico A (A%), el cual sí se modificó en una forma significativa ( $p < 0.005$ ).

En conclusión, no pudimos encontrar modificaciones importantes de la diástole en los pacientes que inician su terapia con antracíclicos, durante las 24 horas siguientes a la aplicación de la adriamicina. Podemos suponer que su toxicidad sobre el miocardio no es temprana (las 24 horas posteriores a su aplicación).

## I-INTRODUCCIÓN

### A)- Antecedentes

#### -Historia.

La Daunorrubicina y la doxorubicina fueron los primeros productos de la familia de los antibióticos antracélicos. Son producidos por el hongo *Streptomyces peuitus*, variedad *caesius*. La daunorrubicina fué originalmente aislada por DiMarco y Dubosten en 1963,<sup>1</sup> y la doxorubicina (NSC-123127) fué desarrollada por Arcarmone en 1967, en los laboratorios Adria de Dublin, en Irlanda.<sup>2</sup> Fué introducida clínicamente en 1969 e investigada abundantemente desde el principio, pues demostró una gran actividad antineoplásica.

#### -Definición y Clasificación:

Se considera actualmente a las antraciclinas como los medicamentos antineoplásicos de origen natural más potentes, eficaces y versátiles que existen. Su espectro de actividad solamente es superado por los agentes alquilantes.

Estructuralmente la única diferencia entre las dos moléculas es el cambio en el carbono no. 14, de un hidrógeno en la daunorrubicina, por un hidroxilo en la doxorubicina. El espectro terapéutico es diferente, pero el perfil tóxico es bastante parecido. La daunorrubicina encuentra actualmente limitado su uso a los casos de leucemia granulocítica aguda, para la cual es considerada el medicamento más activo actualmente disponible.<sup>2</sup> La limitación a su uso se debe principalmente a su gran toxicidad sobre la médula ósea, la cual es mucho mayor que la de su congénere. La poca importancia de éste tipo de toxicidad en la leucemia granulocítica permite que se use con buenos resultados.<sup>1,2</sup>

Los antibióticos antracíclicos tienen una estructura en anillo, igual al de las tetraciclinas, unido a un azúcar poco común, la daunosamina. Tienen características químicas de quinonas e hidroxiquinonas, lo que les confiere la posibilidad de participar en intercambios de electrones, de participar en cadenas químicas de reacciones que eventualmente pueden dar lugar a la formación de radicales libres de oxígeno. Estos radicales tienen importancia tanto en relación con su mecanismo de acción, como con el de su toxicidad, como se verá más adelante.<sup>2</sup>

La doxorubicina tiene posiblemente el espectro terapéutico antitumoral más amplio entre los productos naturales. Ha sido parte de numerosos protocolos, y se aplica en varias patologías; como son: leucemias agudas, linfomas Hodgkin y no Hodgkin, carcinoma de mama, y se ha usado con buenos resultados en carcinoma de ovario, de pulmón de células pequeñas, sarcomas osteogénicos, sarcoma de Ewing, carcinoma de vejiga, carcinoma broncogénico y en neuroblastomas. Es el mejor agente contra el carcinoma metastásico de tiroides. Se han visto sus efectos benéficos en carcinoma de endometrio, testículo, próstata, cervix y en tumores de cabeza y cuello. Además hay buenos resultados en el mieloma plasmocítico.<sup>1,2</sup>

Tanto la daunorrubicina como la doxorubicina se aplican en forma intravenosa; su vida media en plasma es corta. Esta tiene características multifásicas, con dos componentes principales: El primero con una duración de entre 1.5 y 10 horas, y el segundo con una de entre 24 y 48 horas.<sup>2,3,4,5</sup>

Las fracturas del material genético parecen ser producidas por un mecanismo diferente. La formación de radicales libres que reaccionan con diversas partes de los ácidos nucleicos da como resultado una gran fragilidad de los mismos, produciéndose fracturas múltiples y destrucción de la molécula.<sup>6</sup>

Los radicales semiquinonas , producidos por la reacción entre las antraciclinas y la citocromo-P450-reductasa microsomal, y teniendo al NADPH como cofactor, reaccionan con el oxígeno del medio, para formar radicales aniónicos superóxido. Los radicales producidos de esta forma son el peróxido de hidrógeno y los radicales hidroxilo, altamente tóxicos para los tejidos. Además, las semiquinonas son capaces de inducir la producción de nuevos radicales muy reactivos y agentes alquilantes potentes.<sup>6</sup>

Una característica importante , relacionada o no con los radicales libres , es la gran interacción del medicamento con las membranas. Éstas interacciones tienen importancia no solamente con respecto a los mecanismos de toxicidad, sino con sus efectos terapéuticos anti tumorales.<sup>7</sup>

La actividad antitumoral se presenta en la fase S del ciclo celular, por lo que puede establecerse que actúa inhibiendo las funciones del DNA. Cuando las células cancerosas se exponen a dosis bajas del medicamento, pasan por la fase S y mueren cuando entran en la fase G2.

Existe evidencia de resistencia pleiotrópica al medicamento, mediada por una gluco-proteína de pared, dependiente de ATP, capaz de bombear fuera del citoplasma a varios agentes terapéuticos, y sustancias relacionadas.<sup>8</sup>

#### **-Fisiopatogénia:**

Está bien establecido que la doxorubicina se une a las membranas celulares de todos los tejidos y altera sus funciones. Ésta propiedad la presenta a concentraciones tan bajas que su actividad sobre los ácidos nucleicos es nula. Se ha evidenciado también que la doxorubicina interacciona con la membrana interna de la mitocondria miocárdica, con importante disfunción de la misma y

formación de radicales libres. La cardiolipina, un fosfolípido especialmente abundante en el miocardio, y que hace parte de la estructura de dicha membrana, tiene un papel fundamental en el manejo de los componentes de la cadena de producción y transporte de energía, tiene la propiedad de reaccionar en forma ávida con la adriamicina. Como resultado se produce una inactivación de la cadena de transporte de electrones.<sup>6,7</sup>

A éste mismo nivel, la cardiolipina tiene un importante papel en el traslado del piruvato, sustrato fundamental del ciclo energético. El trastorno en el transporte intracelular de ésta sustancia altera igualmente a todo el sistema energético del miocardio.

Esta perturbación a nivel del sistema energético del miocardio, tiene como manifestación clínica, una alteración aguda de la fase del ciclo cardíaco que específicamente consume energía; es decir, la diástole.<sup>1,6</sup>

Por otro lado, la formación de radicales libres de oxígeno tiene dos aspectos, los cuales pueden ser, ambos, responsables del daño histológico de la mitocondria: 1) el daño oxidativo directo, y 2) el producido por el peróxido de hidrógeno, producto del ciclo REDOX de la adriamicina, al interaccionar con la nicotinamida-adenina dinucleotido dehidrogenasa mitocondrial, y con la nicotinamida-adenina dinucleotido fosfato-citocromo p-450 reduciása.<sup>1,7</sup>

La adriamicina es activada enzimáticamente en el organismo mediante la reducción de un electrón, a la forma semiquinona, que es un intermediario de los radicales libres. Ésta semiquinona reacciona con el oxígeno del medio y forma radicales de oxígeno libre. Como las antraciclinas se han localizado sobre la pared interna de la pared mitocondrial (por su unión con la cardiolipina), el oxígeno reactivo se produce muy cerca de ellas y de los sistemas de bombeo del calcio, los destruye. Ésta es la llamada «peroxidación lipídica» de las membranas.

**La reactividad independiente de la adriamicina con otras proteínas funcionales, el daño directo sobre el ácido desoxirribonucleico celular, y el trastorno de los sistemas enzimáticos, producen finalmente la muerte de la célula.**

Una de las características importantes de la célula miocárdica intoxicada por antracíclicos es la pérdida de su capacidad para manejar el calcio intracelular.

La resultante fisiopatológica de ésta situación es, en forma inicial, una pérdida de la capacidad de la célula para manejar el ión calcio; Al llegarse a la toxicidad franca, se vé una pérdida de los sitios de unión de alta afinidad al calcio, una inundación de calcio al interior de la célula y una importante sobrecarga de calcio por parte de la mitocondria.<sup>1,4,7</sup>

El calcio es el catión fundamental en el acoplamiento de la excitación con la contracción cardíaca. En cada latido, los cambios eléctricos de la membrana producen la apertura de los poros

(o «canales lentos»), a través de los cuales el calcio penetra en la célula. Sin embargo, ésta es solamente una señal, para que el retículo sarcoplásmico libere su calcio acumulado, se aumente la concentración del mismo hasta que pueda interactuar con las proteínas contráctiles, y se produzca la contracción muscular. El secuestro rapidísimo del calcio por la bomba de calcio del retículo sarcoplásmico y la consiguiente activación de las proteínas inhibitorias permiten una adecuada relajación muscular, que dá origen a la parte del ciclo cardíaco denominada diástole. Esta etapa requiere de energía en forma de ATP, para lograr la separación del calcio de las proteínas inhibitorias, y permitir la relajación.<sup>1,9</sup>

**El daño directo a las bombas de calcio por acción de la adriamicina ligada a la cardiolipina, según se describió ya, hacen que el calcio se acumule en el citoplasma, interfiriendo con la capacidad de relajación del músculo cardíaco.**

En forma compensadora, las mitocondrias tratan de movilizar el calcio, introduciéndolo dentro de ellas mismas, con lo que se altera su capacidad para la producción de energía, produciéndose daños estructurales en ellas y empeorando el cuadro general.<sup>3,6,7,8,9,11,12</sup>

No se ha podido evidenciar una interacción directa entre la adriamicina y el calcio.

**Los trastornos en el manejo del calcio por la célula son el resultado indirecto del daño producido por la adriamicina a los sistemas de bombeo del calcio, como consecuencia de la formación de radicales libres de oxígeno en la proximidad de ellos.<sup>9</sup>**

Uno de los mecanismos de toxicidad es el de la formación de formas reactivas de hierro, que resultan altamente tóxicos. La capacidad de quelación para el hierro de los antracíclicos es por lo menos equivalente al de la EDTA (Medicamento utilizado comunmente en el tratamiento de las

intoxicaciones por metales pesados, del cual se aprovecha su gran capacidad de quelación); Ésta capacidad es también alta para el cobre, y es tan intensa que es capaz de hacer cambiar el color del medicamento cuando éste permanece en contacto con superficies metálicas por más de unos segundos. El quelato de antraciclina-hierro tiene varias características interesantes; una de ellas es la gran habilidad que tiene para unirse fuertemente con las cadenas de DNA y con las membranas celulares. Una vez localizada, inicia su actividad catalítica, convirtiendo al peróxido de hidrógeno en radicales hidroxilo, altamente reactivos, que destruyen el ácido nucleico, o la membrana cercana al sitio donde fueron generados.<sup>1,4,10</sup> Debido a la cercanía entre el sitio de producción de los tóxicos, y los blancos de los mismos, los mecanismos de protección anti radicales de oxígeno, de las células resultan insuficientes. De hecho, el corazón es uno de los órganos más desprotegidos, a ese respecto; sus niveles tisulares de catalasas son casi los más bajos en todo el organismo. La glutatión-prooxidasa es casi la única enzima con actividad protectora en el tejido cardíaco. De hecho, en forma simultánea la doxorubicina disminuye los niveles de actividad de la glutatión-peroxidasa, atacando de ésta forma al corazón en dos formas.<sup>13</sup>

Aunque los mecanismos de producción de las formas de toxicidad aguda y crónica son independientes entre sí, no es difícil suponer que los daños agudos, con el correr del tiempo, van a desembocar en un daño tisular que se manifiesta en forma de miocardiopatía por antracíclicos.

La aparición de toxicidad miocárdica en una población específica de pacientes en tratamiento con antraciclina tiene una clara relación con la existencia de factores de riesgo, algunos de los cuales han sido identificados y ponderados en forma más o menos clara.<sup>3,14</sup> En general, la presencia de cualquier patología cardíaca, presente antes de la aplicación de los medicamentos es un importante factor disuasorio para la utilización de los antracíclicos en un paciente determinado. La forma en que evoluciona una patología miocárdica es frecuentemente, en forma terminal, común



en muchos padecimientos, y la fibra miocárdica enferma es fácilmente afectada por los cardiotóxicos, produciéndose un efecto de suma. Por otro lado, en forma parecida a lo que ocurre con otros tejidos, la exposición previa a la radiación ionizante incrementa la sensibilidad del corazón a las antraciclínicas. Las puntuaciones de las biópsias endomiocárdicas según el puntaje de Billingham<sup>14</sup> se duplican, es decir, su daño se hace más grave, cuando se han aplicado más de 2000 rads sobre el área mediastinal, a dosis de antracíclicos de solamente el 30% de la dosis total planeada.

**De hecho, el único factor claramente demostrado sin lugar a dudas que predispone a la aparición de la cardiotoxicidad, es el antecedente de radioterapia (irradiaciones ionizantes) sobre tórax o mediastino, con anterioridad a la aplicación de los antracíclicos<sup>12,14</sup>**

Sin embargo, los dos factores más frecuentemente señalados han sido la edad y el antecedente de hipertensión arterial sistémica. Los pacientes con más de 50 años han demostrado ser especialmente sensibles al medicamento, en forma independiente a otros factores, pero su toxicidad se suma a la de éstos cuando coinciden en determinada situación de tratamiento. Menos bien determinado está el riesgo real a que se someten los pacientes menores de 15 años<sup>14</sup>, aunque numerosas observaciones empíricas lo han señalado así, hasta el grado que en éste medio sea excepcional la aplicación de éstos medicamentos a pacientes pediátricos.

El antecedente de Hipertensión arterial sistémica es el otro factor pronóstico que claramente ha demostrado pesar en la evolución de la miocardiopatía dilatada<sup>14</sup>. La presencia de ésta patología cuadruplica el riesgo de aparición de la cardiopatía por antracíclicos, a cualquier dosis administrada. La corrección de las dosis del antracíclico en función de la presencia de hipertensión arterial, hace

que la dosis del antracíclico administrada esté muy por abajo de las dosis antitumorales efectivas.

La administración de agentes alquilantes, en forma concomitante o no, ha demostrado favorecer la aparición de la toxicidad miocárdica de los antracíclicos. Sin embargo, los estudios realizados al respecto, no son concluyentes.

Otros factores de riesgo que han sido señalados, pero que aún no han sido completamente confirmados son, la presencia de enfermedad coronaria, y la afección del miocardio o pericardio por la enfermedad primaria.<sup>14,15</sup>

Tanto las modificaciones de los regímenes de aplicación de las antraciclina como la aplicación concomitante de medicamentos «protectores» continua estando en discusión. La literatura que pregonaba la modificación de los protocolos de administración a unas dosis menor pero más espaciadas, evidenció la mejoría drástica del riesgo de miocardiopatía, pero desafortunadamente, redujo también el potencial antitumoral del medicamento.<sup>4,5,6</sup>

**La toxicidad miocárdica de los antracíclicos puede manifestarse en forma aguda, subaguda o crónica.<sup>6</sup>**

La toxicidad aguda (o sobreaguda) se manifiesta en forma de arritmias y trastornos de la conducción, que pueden incluir extrasístoles, tanto supraventriculares como ventriculares, taquicardias supraventriculares y ocasionalmente arritmias ventriculares sostenidas, potencialmente peligrosas. No es extraño encontrar la aparición de bloqueos auriculoventriculares de segundo y hasta de tercer grado, que requieren de manejo con marcapasos transitorios.<sup>6,16,17</sup> Al igual que otros trastornos del ritmo, son éstas situaciones temporales, que terminan por pasar, en un periodo de tiempo variable.

En general, solamente se requiere de intervención cuando se evidencia la presencia de

arritmias graves, sostenidas o que evolucionen en forma peligrosa. El tratamiento antiarritmico depende del tipo de arritmia de que se trate.<sup>17</sup>

Se han descrito muertes súbitas por arritmias ventriculares graves, e infarto de miocardio.<sup>16,17,18</sup> Son extremadamente frecuentes los cambios electrocardiográficos inespecíficos, del ST y de la onda T.<sup>17</sup> Por lo regular, ésta etapa se limita a las primeras 48 horas después de haber sido aplicado el primer bolo del medicamento, o de haber terminado el goteo del antracíclico. Se ha establecido que la presencia de ésta toxicidad aguda no tiene relación con la aparición posterior de toxicidad crónica, miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca congestiva.

La toxicidad subaguda, la cual se manifiesta aproximadamente entre 24 horas y una semana, en forma de una miocarditis, pericarditis o ambas. Ocasionalmente se puede presentar como un infarto del miocardio o muerte súbita, atribuible a arritmias graves.<sup>16</sup> No se ha logrado relacionar la aparición de ésta manifestación tóxica con la aparición posterior de miocardiopatía por antracíclicos.<sup>16,19</sup>

El aspecto más importante, desde el punto de vista clínico, de la toxicidad por antracíclicos es la forma crónica, pues su aparición trae aparejada una severa morbilidad y una importante mortalidad en el grupo de pacientes sometidos a ésta terapia.<sup>19</sup> Es ésta la verdadera limitante al uso de dosis mayores, períodos mas prolongados de tratamiento y en poblaciones mas extensas, de los antracíclicos de primera generación.<sup>1</sup>

Sin embargo, la literatura muestra cada vez más ejemplos de pacientes que, sin tener factores de riesgo, presentan miocardiopatías dilatadas, después de haberles sido administradas dosis mínimas (muy por abajo de las dosis límite).<sup>6</sup> Esto ha hecho pensar en que la toxicidad tiene un componente idiosincrático.<sup>20</sup>

Se han planteado varios intentos para modificar la toxicidad de los antraciclicos, manteniendo su capacidad antitumoral.<sup>3,4,5</sup> Se ha establecido que la toxicidad miocárdica está en relación con los picos sanguíneos del medicamento, más que con la dosis total administrada. Se ha generalizado la utilización de la administración mediante goteo de 12 a 24 horas, con lo que se ha logrado reducir en forma significativa el riesgo de miocardiopatía.

Aunque se acepta que la cardiopatía por antraciclicos tiene las características de una miocardiopatía dilatada, se ha encontrado que inicialmente presenta el comportamiento fisiopatológico de una miocardiopatía restrictiva. Mortensen et al<sup>21</sup> han mostrado que el perfil hemodinámico inicial de la cardiopatía por antraciclicos, determinado por ecocardiografía Doppler, corresponde a una alteración de la diástole, en forma de un patrón restrictivo, más que a una relajación inadecuada.<sup>22</sup> Sin embargo, es evidente que en el momento de su presentación clínica, la miocardiopatía ha evolucionado en forma subclínica, durante la cual se ha producido un daño funcional y morfológico progresivo, cuyo resultado es el estado congestivo, con dilatación cardíaca y severa disfunción sistólica.<sup>22,23</sup>

Frecuentemente se ha afirmado que una de las características de dicha miocardiopatía es su refractariedad al tratamiento y su alta mortalidad. Sin embargo, reportes más recientes indican que técnicas más racionales en la terapéutica farmacológica y una identificación más temprana y precisa de los pacientes de alto riesgo y de aquellos que están desarrollando una miocardiopatía y están en una etapa subclínica, han hecho que el pronóstico de la miocardiopatía por antraciclicos sea menos grave.<sup>6</sup>

**-Patología:**

Las alteraciones histopatológicas del miocardio de pacientes cancerosos que han recibido adriamicina o daunorrubicina y que han desarrollado falla cardíaca congestiva y han muerto por causa de ella, revelan una disminución en el número de células de músculo cardíaco, con atrofia y miocitolisis de las células restantes, con abundancia de tejido intersticial.<sup>7,8,13</sup> Algunas de las alteraciones microestructurales encontradas en el miocardio son; degeneración de los miofibrillos, disminución de la cantidad de elementos contráctiles y desorganización de los miofilamentos, edema mitocondrial, dilatación y degeneración del retículo sarcoplásmico, depleción de los gránulos de glucógeno y alteraciones de la cromatina nuclear. La miocardiopatía precede a la aparición de la toxicidad clínica y está en relación directa con la dosis total acumulada del antracíclico. De ésta manera, el antracíclico daña una cierta masa crítica de tejido miocárdico antes de que la falla cardíaca se haga aparente. Estudios en conejos determinaron que un aumento importante en el contenido de calcio del tejido, precede y acompaña a la evidencia morfológica de la degeneración de los miofibrillos, y es de importancia en la patogénesis de la cardiomiopatía por antracíclicos.<sup>13,24</sup>

Chalcraft et al (1973), reportaron grados ligeros de cardiotoxicidad con alteraciones microestructurales finas a nivel de las mitocondrias, representadas por una formación en capas membranosas y edema del endotelio capilar en el miocardio ventricular de ratas que recibieron 25mg/m<sup>2</sup> de daunorrubicina. La inyección en ratones de 20mg/m<sup>2</sup> de adriamicina produjo necrosis miocítica focal y degeneración de las mitocondrias 48 horas después de la aplicación del medicamento.<sup>7,24</sup> Además se ha confirmado la presencia de daños en el miocardio auricular de ratones sometidos a dosis crónicas de adriamicina.<sup>7</sup>

El examen ultramicroscópico del miocardio muestra dilatación sarcotubular intramiocítica severa, disminución de las matrices mitocondriales, desorganización de los elementos contráctiles

y acumulación de numerosos gránulos del pigmento lipofuchina. Ocasionalmente se pueden encontrar además, bandas de contracción, edema y degeneración leve de las células endoteliales.

Otro hallazgo de importancia diagnóstica es la presencia de degeneración vacuolar, que corresponde a la dilatación del retículo sarcoplásmico.<sup>9,11,13</sup>

Se han descrito también cambios a nivel de los nucleolos de los miocitos cardíacos.<sup>13</sup>

La lesión miocárdica característica es la pérdida de material miofibrilar de células individuales, que aparecen rodeados por otras células, de aspecto completamente normal. El daño celular se identifica más fácilmente mediante microscopía electrónica, aunque en etapas avanzadas las células vacuoladas características son fácilmente identificadas por microscopía de luz. Ésta anomalía histológica puede también observarse en el caso de cardiomiopatías de otros orígenes, pero, en esos casos, no es la imagen celular predominante.<sup>6,7,8,10,12,24</sup>

#### **-Diagnóstico:**

Durante el ciclo cardíaco, la diástole, o período de llenado, la función de los ventrículos es aceptar la sangre proveniente de las aurículas y expandirse desde el relativamente pequeño volumen de fin de sístole, hasta un volumen de fin de diástole adecuado para permitir la expulsión de un volumen-latido adecuado durante la sístole siguiente sin aumentar su presión intraventricular de una forma exagerada. Se ha considerado clásicamente a la diástole como un evento pasivo, y cuyo único componente activo es la sístole auricular. En realidad, el llenado diastólico depende de una pronta y oportuna relajación del miocardio, la cual es en realidad un proceso activo y dependiente de energía, y de una adecuada distensibilidad o «compliance» del miocardio inactivado y de sus estructuras de soporte. Durante el llenado ventricular, para un volumen dado, la presión intraventricular sube a medida que la sangre llena el ventrículo, pero lo hace en un grado limitado.

A medida que la función diastólica se deteriora, y la distensibilidad ventricular disminuye, se requiere de una presión mayor para acomodar el volumen de sangre, aumentando la presión de llenado. Es evidente también, que mientras un ventrículo normal puede acomodar un gran volumen latido manteniendo la presión a un nivel bajo, la elevación de la relación presión-volumen de un ventrículo rígido no permite el acomodo de un gran volumen latido a presiones normales.<sup>23,25</sup>

Para un volumen telediastólico dado, la presión correspondiente en un ventrículo rígido es siempre mayor que para un ventrículo normal. Dicho de otra manera, en un corazón más o menos rígido, el ventrículo puede llenarse con un volumen telediastólico normal, solo mediante el desarrollo de una mayor presión telediastólica. Por eso, aunque la función sistólica está preservada, la presión telediastólica está elevada, lo que da como resultado una presión de llenado elevada (presión capilar pulmonar y venosa elevadas, en el caso del ventrículo izquierdo, y presión venosa central elevada en el caso del ventrículo derecho), responsable ésta de los síntomas congestivos en la insuficiencia cardíaca congestiva.<sup>26</sup>

En principio, uno o ambos ventrículos pueden mostrar disminución de su distensibilidad («compliance», una función diastólica alterada). Sin embargo, como la causa de esta situación es usualmente un proceso difuso, frecuentemente ambos ventrículos están afectados.

Básicamente hay dos mecanismos por los que la función diastólica puede alterarse. Primero, las propiedades físicas de los ventrículos pueden verse alteradas, lo cual disminuye el «compliance» ventricular (aumenta su rigidez). Segundo, los procesos fisicoquímicos que determinan la relajación ventricular pueden estar alterados, de tal manera que pueden prolongar la relajación ventricular, o hacerla incompleta.<sup>25,26</sup>

El síndrome hemodinámico y clínico de la miocardiopatía restrictiva, se ha observado en ausencia de toda evidencia histopatológica de anomalías endocárdicas o miocárdicas (es decir, sin fibrosis significativa, infiltrados ni depósitos). Es éste el caso en la miocardiopatía idiopática restrictiva. Esto ha dado como resultado el que se halla propuesto la hipótesis de que se trate de anomalías en el citoesqueleto o en el intersticio miocárdico. De por sí, se describen alteraciones de la matriz colágena en el caso de hipertrofia cardíaca patológica.<sup>27</sup>

Se ha observado una disminución del «compliance» ventricular, en asociación con alteraciones de la relajación, producidos presuntamente por procesos fisicoquímicos. Éste fenómeno se observa en casos de isquemia, tanto en la transitoria como en la crónica, en la sobrecarga de calcio, en la sobrecarga de volumen, en la sobreestimulación vagal y en estados de hiperosmolaridad.<sup>13</sup>

Durante la década pasada, se produjo un interés creciente y se enfatizó en la posibilidad de determinar las características de las propiedades diastólicas del ventrículo izquierdo. Antes de 1981, muchos de los estudios de evaluación de la función diastólica se realizaban en el laboratorio de hemodinamia, mediante las mediciones invasivas de las presiones instantáneas, volúmenes y tensión de la pared, datos que no pueden ser obtenidos mediante métodos clínicos en forma rutinaria. Posteriormente se trataron de implementarse metodologías no-invasivas para la determinación de dicha función diastólica, basadas en la visualización del flujo transmitral, y que en su momento eran obtenidas mediante angiografía nuclear y por ecocardiografía modo M. Con el advenimiento de la ecocardiografía Doppler, las velocidades del flujo intracardíaco pudieron ser fácilmente determinables, con muy buen grado de resolución. Varios estudios demostraron que los cambios en la velocidad de la sangre del flujo transmitral reflejan la dinámica del llenado del ventrículo izquierdo, y se relacionan en forma muy concordante con los gradientes de presión instantáneos



entre la aurícula y el ventrículo. Esto significa que son un buen reflejo del estado de la diástole en los pacientes.<sup>28,29</sup>

Muchos estudios, hechos tanto en animales como en humanos, han demostrado que el perfil del llenado ventricular está determinado por una compleja interacción entre múltiples factores.<sup>30</sup> Éstos pueden incluir: a la presión auricular izquierda, el ritmo de relajación del ventrículo izquierdo, el «compliance» pasivo del ventrículo izquierdo, y la presión sistólica del ventrículo izquierdo. Cuando la relajación miocárdica está prolongada, como en el caso de edad avanzada o en casos de hipertrofia ventricular, se puede observar una disminución en las variables de llenado temprano, y un aumento en los índices de llenado tardío.<sup>29</sup>

La determinación del estado de la función diastólica mediante técnicas de doppler pulsado se basa en la posibilidad de delinear al flujo de llenado diastólico, graficando sus velocidades en función al tiempo. Típicamente, las velocidades de flujo transmitral son registradas desde un volumen muestra localizado a nivel de las puntas de las valvas de la mitral, o del anulus, con el transductor localizado en el apex cardíaco. La localización a nivel del anulus (anillo mitral) proporciona un sitio donde el cambio en el área de corte durante la diástole es mínimo y por lo tanto, los cambios en la velocidad del flujo sanguíneo están relacionados únicamente con los cambios volumétricos. De la misma manera, la localización en la punta de las valvas proporciona el sitio en el que el cambio en la velocidad del flujo es mas acentuado y el registro del espectro es mas nítido, pero el área de sección varia a lo largo de la diástole, cambiando, en consecuencia la velocidad del flujo. En cualquiera de éstas localizaciones, el flujo transmitral se caracteriza por un pico inicial (E: velocidad máxima de llenado diastólico inicial) de flujo progresivo, dado por el llenado pasivo rápido; Luego, una desaceleración, hasta la línea de base, el periodo de diástasis de baja velocidad, y un segundo pico de aceleración-desaceleración (A: pico de la velocidad del llenado

atrial) producido por la contracción atrial. Las medidas derivadas de estos registros incluyen: El pico (y su integral) de la velocidad del flujo durante la fase de llenado ventricular rápido (pico E) y durante la contracción atrial (pico A); la relación entre los dos picos (E/A o A/E), y el ritmo de desaceleración del pico E (expresado en forma de tiempo transcurrido desde el pico de llenado hasta la línea de base, o como tiempo de hemipresión). Si se puede determinar el momento de cierre de la válvula aórtica mediante fonocardiografía o doppler de onda continua, se puede realizar el cálculo del tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), desde el cierre de la válvula aórtica hasta el inicio del flujo mitral. Se han planteado un sin número de otros índices, los cuales han tenido una validación variable, pero en general, poco importante, sobre todo cuando son comparadas con éstos parámetros ya enumerados. Sin embargo, un parámetro que parecía ser prometedor fué la relación entre los integrales de la diástole (en su totalidad) y el del pico A.<sup>22,29</sup> En la determinación de las propiedades diastólicas, mediante el registro de las velocidades de llenado, se asume que las velocidades de flujo se relacionan con el gradiente de presión entre la aurícula y el ventrículo izquierdos. Sin embargo, ciertos factores limitan la exactitud de la relación entre velocidad y presión, a través de una válvula normal. Específicamente, existe evidencia de que el perfil de flujo a través de la válvula mitral normal no es uniforme.<sup>31</sup>

Algunas variables de carácter técnico y fisiológico son capaces de influir en el patrón de llenado, registrado por Doppler. Específicamente, se han observado velocidades diastólicas iniciales más bajas, y velocidades auriculares más altas en pacientes de edad avanzada. La insuficiencia valvular, al igual que las alteraciones en la precarga y la postcarga, pueden hacer cambiar drásticamente los patrones de flujo transmitral, en forma independiente a los cambios producidos por las propiedades diastólicas intrínsecas de los ventrículos.<sup>32</sup>

Se han realizado muchos estudios para demostrar que las velocidades de flujo transmitral

son un verdadero reflejo del ritmo de llenado ventricular volumétrico. Las comparaciones de las gráficas de llenado transmitral mediante Doppler con la cineangiografía por contraste mostraron una correlación más que aceptable, cuando se realizaron las correcciones adecuadas.<sup>26,28</sup> Varios estudios comparativos entre la metodología Doppler y la angiografía nuclear encontraron una buena correlación con el porcentaje de llenado correspondiente durante la diástole temprana y la tardía. Sin embargo, los intervalos diastólicos obtenidos mediante las dos técnicas no se correlacionaron en forma adecuada. Además, solo se encontró una correlación menor entre las medidas del Doppler y las obtenidas mediante medicina nuclear.

Muchos estudios se han realizado con la intención de correlacionar determinaciones del ritmo de llenado ventricular, obtenidos mediante Doppler, con índices de evaluación de la diástole, obtenidos mediante técnicas invasivas. Un estudio, en el que se emplearon micromanómetros de alta fidelidad y medición de volúmenes obtenida por cineangiografía guiada por EKG, computando índices de función diastólica, incluyendo a la constante de tiempo de relajación isovolumétrica ( $\tau$ ), el pico negativo de  $dp/dt$ , el módulo de rigidez de cavidades y la relación del cambio en el volumen con el cambio de presión ( $dV/dp$ ). Su correlación fué pobre. Por eso, está claro que la determinación de los índices de función diastólica mediante los ritmos de llenado ventricular no pueden equipararse con los índices convencionales de la cardiología invasiva (cateterismo cardíaco) obtenidos mediante relaciones de presión-volumen.<sup>29</sup>

Se han identificado dos patrones del llenado transmitral, que corresponden a fenómenos hemodinámicos, cada uno de los cuales define una condición patológica determinada.

Un grupo de hallazgos que delinear la disfunción diastólica incluyen una prolongación del TRIV y del tiempo de desaceleración del pico E, con una reducción de la altura de dicho pico, y un incremento en la velocidad de llenado atrial, pico A. Éste patrón de flujo transmitral se asocia

con presiones de llenado inicial diastólico normales, y es atribuida a una relajación ventricular izquierda alterada. La relajación retardada prolonga directamente el tiempo de relajación isovolumétrica, y también disminuye el gradiente de presión transmitral en la diástole temprana, lo cual produce una disminución de las velocidades de llenado rápido y desaceleración prolongada. El aumento de la contribución del flujo diastólico terminal, es un fenómeno adaptativo a la disminución del llenado diastólico inicial.

Por otro lado, un grupo de anomalías del llenado transmitral diastólico, que se ha denominado «patrón restrictivo» se caracteriza por un TRIV normal o corto, un tiempo de desaceleración del pico E reducido, un pico E aumentado en velocidad, y un pico A disminuído. Este patrón restrictivo se caracteriza por un llenado que se realiza predominantemente durante la diástole temprana, y se cree que se debe a un aumento en la rigidez ventricular, dado por factores miocárdicos o eventualmente pericárdicos. Un patrón restrictivo puede encontrarse si las presiones en la aurícula izquierda están lo suficientemente elevadas, en pacientes que previamente habfan demostrado patrones de relajación normal.<sup>28</sup>

En la determinación de la disfunción diastólica, la presencia y la naturaleza de las anomalías del flujo transmitral determinadas por Doppler dependen de la carga ventricular, y en particular de la precarga. Por eso, varios estudios han reportado la influencia de los patrones de flujo transmitral por la precarga, tanto en personas sanas como en enfermedad cardíaca. Los cambios inducidos por la carga ventricular son consistentes con el concepto de flujo transmitral que refleja el gradiente de presión entre aurícula y ventrículo. Por ésto, con precarga reducida el gradiente auriculoventricular durante la diástole temprana puede limitarse, disminuyendo las velocidades de llenado temprano y prolongándose la desaceleración. Un aumento en la precarga puede dar como resultado una mayor presión de apertura mitral, mayores velocidades de llenado

temprano y un tiempo de desaceleración más rápido. De igual forma, aunque existen múltiples determinantes del gradiente auriculo-ventricular en la diástole temprana, cada uno de ellos es capaz de influir sobre el patrón de llenado transmitral.<sup>29,30</sup>

Hay tres importantes consecuencias del efecto que los múltiples determinantes del gradiente auriculoventricular produce sobre las velocidades de llenado transmitral. Primero, se puede reconocer que los datos indicativos de alteración de la relajación son inespecíficos, y pueden producirse por una gran variedad de mecanismos patológicos o fisiológicos. Segundo, alteraciones en las cargas pueden oscurecer las manifestaciones de la relajación alterada. Está claro que existe un mecanismo por el que los pacientes con patrones alterados de la relajación pueden convertirse a un patrón restrictivo con el tiempo. Por eso, un paciente con disfunción diastólica moderada, manifestada por alteraciones en la relajación puede, a medida que la enfermedad progresa, desarrollar un aumento de la rigidez ventricular, que provocará un incremento en la presión de la aurícula izquierda. Puede anticiparse que un patrón de relajación retardada puede normalizarse (en realidad pseudonormalizarse) en aquellos pacientes en los que la presión auricular aumentada mejora el llenado auricular temprano, y la rigidez disminuye el llenado atrial. Esta progresión puede en algún momento terminar en un patrón restrictivo total, en una etapa más avanzada del estado de anormalidad diastólica. La posibilidad de pseudonormalización del flujo transmitral por efecto de alteraciones en la precarga o por transición de una forma de disfunción diastólica a otra, compromete de alguna forma la habilidad del Doppler para determinar la situación diastólica mediante un simple examen. Sin embargo, los registros Doppler que demuestran cambios serios que correlacionan con los cambios en el estado de la carga, pueden ser de beneficio desde el punto de vista clínico, para predecir el cambio de las presiones de llenado.<sup>29,31</sup>

**-Tratamiento.**

El manejo generalmente utilizado en los casos de toxicidad por antracíclicos tiene el objetivo de reducir la post carga mediante el uso de vasodilatadores de larga duración, reposo en cama y la restricción de líquidos y sal. Como es bien sabido, los digitálicos son de difícil manejo en estos pacientes, pues la fibra miocárdica enferma es especialmente sensible a éste fármaco, se producen frecuentes y serios efectos tóxicos y su efectividad es francamente dudosa en éstos casos.

Según reportes de investigadores con experiencia en ésta área, los casos que son detectados y tratados en forma temprana responden mejor y tienen mejor pronóstico que los pacientes a los que se les trata cuando es ya evidente la sintomatología. La suspensión de los antracíclicos en una etapa temprana de la cardiopatía, puede producir una lenta mejoría clínica, que, de todas formas, puede requerir de años para su restablecimiento.<sup>1,6,19</sup>

**B)- Planteamiento Del Problema**

La aparición de una cardiomiopatía tóxica, con morbilidad y mortalidad muy apreciables como complicaciones relativamente frecuentes y limitantes para el aprovechamiento de todas las capacidades tumoricidas del medicamento, hace que sea deseable la existencia de un método accesible y cómodo para determinar la reactividad de los pacientes individuales a las características tóxicas del medicamento.<sup>1</sup>

### **C)- JUSTIFICACION**

El detectar tempranamente (24 horas después de ser aplicada la primera dosis del medicamento) a una población de pacientes que sometidos a quimioterapia con doxorubicina presentan alteraciones importantes de su función diastólica pueden quizás ayudarnos a identificar a los pacientes de alto riesgo de presentar dicha toxicidad.<sup>3,6,11,14,20,24,35,36,38,40,41,43</sup>

La ecocardiografía Doppler, mediante sus características que nos permiten evaluar la función diastólica en una forma no invasiva, indolora, sin morbilidad ni mortalidad y en forma menos costosa, es posiblemente el método más elegible para este menester.<sup>33,37,39,42</sup>

### **D)- OBJETIVOS**

Buscamos determinar, mediante este estudio, si las dosis iniciales de doxorubicina o daunorubicina causan alguna alteración en los parámetros de la función diastólica, medidos mediante ecocardiografía Doppler, en los pacientes en quienes se les aplica esta sustancia, y determinar el carácter de estos cambios.

Además buscamos determinar si hay diferencias en la aparición de estos cambios, cuando el medicamento es administrado en forma de bolo único, o en forma de goteo de 24 horas, (en otras palabras, administración rápida y administración lenta).

## II-MATERIAL Y MÉTODOS

Se recopilaron pacientes desde el mes de abril del '94, hasta principios de octubre del mismo año.

Una vez identificado el paciente, por parte de su Servicio de origen, con patología hematológica u oncológica, como candidato para la administración de doxorubicina o daunorrubicina como componente de alguno de los protocolos utilizados, se le interrogó con respecto a padecimientos previos, con énfasis en los de carácter cardiovascular. Luego se le practicó un examen físico cardiológico, y se le practicó un electrocardiograma de 12 derivaciones. Los pacientes fueron interrogados con respecto a su anuencia, y una vez que se contó con la misma, y en ausencia de contraindicaciones cardiovasculares para la aplicación del fármaco, se les trasladó al servicio de ecocardiografía del Hospital General de México SSA, donde se les practico un primer estudio ecocardiográfico. Este estudio incluyo: Una vista de eje largo, desde la cual se midió la fracción de eyección mediante la regla de Simpson; Luego, desde una vista apical de cuatro cámaras, se obtuvo, mediante Doppler pulsado, un espectro gráfico del flujo transmitral diastólico, el cual fué registrado en videotape, y medido mediante los métodos automatizados del equipo. Se utilizó un ecocardiógrafo Toshiba Sonolayer Alfa SSH-160A. El paciente fué entonces enviado a su Servicio de origen, con una nota explicando su estado cardiovascular, y dando sugerencias en cuanto a su manejo, cuando así lo requiriera el caso. El Servicio de origen administró el medicamento, anotando las características del ritmo de su administración y su duración. Según las circunstancias, se solicitó a los pacientes presentarse al Servicio de Ecocardiografía dentro de las primeras 24 horas después de haber terminado la aplicación de la quimioterapia, o fueron trasladados desde el Servicio en que se encontraban hospitalizados. Se practicó entonces el estudio de control, que igualmente



fué registrado y medido, y los resultados anotados en hojas individuales de recolección de datos.

Los resultados se pusieron a disposición de los Servicios de origen, para servir como fuente de información para cambios de terapéutica, cuando éste fuera el caso.

#### **Análisis Estadístico**

En vista de que se trata de un estudio de «antes y después», se utilizó como método estadístico la «T de Student», como único cálculo.

### III-RESULTADOS

Se propusieron inicialmente para ser incluidos en el estudio a 72 pacientes, reclutados en los Servicios de Oncología, Hematología y Oncología Pediátrica del Hospital General de México, SSA. Se excluyeron inicialmente a 27 pacientes, 7 de los cuales presentaban algún criterio de exclusión, por lo que no se les practicó estudio ecocardiográfico.

Una vez practicado el estudio inicial, se excluyeron otros 8 pacientes, 4 de los cuales presentaban anomalías cardíacas subclínicas que contraindicaban la aplicación del antracíclico, siendo éste informado a los servicios de origen en su momento. Los restantes pacientes presentaron toxicidad gastrointestinal incapacitante (11 casos), o sucumbieron a su enfermedad primaria (2 casos).

Los pacientes incluidos en el estudio fueron 44, de los cuales 8 fueron hombres y 36 fueron mujeres (Fig.1). El rango de edades de los pacientes fue entre los 6 y los 60 años, con un promedio de  $38.5 \pm 11$  años, y los diagnósticos de base fueron como sigue: carcinoma de mama, 31 pacientes; leucemia linfóide aguda, 4; sarcomas (incluido un carcinoma sarcomatoide) 3 pacientes; linfomas No Hodgking; 2, leucemias mieloides agudas; 2, carcinoma de tiroides y mieloma múltiple, un paciente de cada uno.

De los 44 pacientes, 32 (el 74.6%) recibieron la medicación en forma de «Bolo», (inyección del antracíclico durante un tiempo menor a 3 horas), y los 12 restantes en forma de «Goteo» (inyección continua duración entre 12 y 48 horas)(Fig.2).

Ninguno de los 44 pacientes presentó disfunción sistólica; la fracción de eyección promedio fue de  $66.8 \pm 7.2\%$  para antes y de  $64.4 \pm 8.3\%$  para después ( $p=0.063$ , resultado no significativo).(Fig.3).

Con respecto a la función diastólica, la medida única de la velocidad máxima del pico E (inicial), resultó ser de  $0.631 \pm 0.14 \text{ cm/seg}^2$  antes de la aplicación, y de  $0.625 \pm 0.13 \text{ cm/seg}^2$  después ( $p=0.827$ , no significativa).(Fig.4). La velocidad máxima del pico A ( $\text{cm/seg}^2$ ) fué en promedio de  $0.63 \pm 0.16 \text{ cm/seg}^2$  antes y de  $0.635 \pm 0.161 \text{ cm/seg}^2$  después ( $p=0.835$ , no significativa).(Fig.5).

La relación A/E fué de  $1.03 \pm 0.3$  antes y de  $1.064 \pm 0.36$  después ( $p=0.5$ , no significativa).(Fig.6). El tiempo de desaceleración del pico E fué de  $137.3 \pm 36.6 \text{ mseg}$  antes, y de  $135.68 \pm 43.4 \text{ mseg}$  después. ( $p=0.793$ ; no significativa).(Fig.7). El tiempo de relajación isovolumétrica resultó en promedio de  $86.72 \pm 15.6 \text{ mseg}$  antes y de  $89.68 \pm 19.1$  después ( $p=0.388$ , no significativa).(Fig.8). Utilizamos además la medida en porcentaje correspondiente al integral de la onda A, en relación con el total del integral de la diástole total, resultando de  $33.45 \pm 7.7\%$  antes y  $36.2 \pm 8.9\%$  después. ( $p=0.0357$ ) lo cual resultó ser una diferencia significativa.(Fig.9).

No encontramos una relación evidente entre la forma de aplicación del medicamento y los resultados obtenidos.

#### IV-DISCUSIÓN

Las alteraciones de la **Función Diastólica** son comunes a gran número de enfermedades cardíacas, incluida la miocardiopatía tóxica por antracíclicos.<sup>31</sup> Una de las características de esta perturbación es su temprana aparición, por lo general subclínica, y que precede no solo a la aparición clínica de los síntomas sino a las manifestaciones ecocardiográficas de la función sistólica.<sup>6</sup>

La forma como los antracíclicos atacan, durante la fase sobreaguda de su toxicidad, a la fibra miocárdica, está en relación con la generación de radicales libres de oxígeno, que al reaccionar en cercanía a las membranas celulares, afecta a los mecanismos de control y manejo del flujo transmembrana del calcio. Esto produce una inundación del citoplasma de los miofibrilos por el calcio, lo que repercute sobre las características de estabilidad eléctrica de las células y sobre la capacidad de relajación del músculo. Esto hace pensar que la fase diastólica se verá afectada como manifestación temprana de la presencia de toxicidad por antracíclicos.<sup>1</sup>

Varios estudios,<sup>33,38,39</sup> en especial el de Brown et al<sup>40</sup> han encontrado modificaciones de varios parámetros diastólicos al ser examinados poco tiempo después de haber sido aplicada la quimioterapia. Unverferth<sup>11</sup> encontró una mejoría de los parámetros sistólicos en los pacientes, de a 4 a 24 horas después de la administración del antracíclico. Existen evidencias suficientes para pensar que éste fenómeno tiene origen en una modificación por parte del miofibrilo miocárdico en su forma de manejar el calcio, produciéndose un efecto parecido al que se obtiene al aplicar digitalícos.

Nuestro interés era determinar en que grado la función diastólica era alterada cuando se ponía en contacto al corazón con los antracíclicos por primera vez. Obtuvimos nuestros resultados

entre 2 y 24 horas después de terminada la aplicación del antracíclico, y no lograron detectar cambios estadísticamente significativos ni en la fracción de eyección ni en ninguno de los parámetros diastólicos funcionales generalmente utilizados. Los hallazgos con respecto al parámetro de porcentaje del área del pico A con respecto al área del total de la diástole, requiere de evaluaciones más detenidas y prolongadas.

La selección de los pacientes para el estudio excluyó a aquellos que presentaron alguno de los factores de riesgo previamente señalados. Los pacientes con antecedentes de hipertensión arterial sistémica o aquellos que habían recibido radioterapia sobre el mediastino no fueron incluidos en los protocolos de terapéutica con doxorubicina.

Como manifestación de cardiotoxicidad aguda por antracíclicos, pudimos ver un caso en el que el paciente desarrolló un bloqueo A-V de segundo grado Mobitz II, el cual revirtió espontáneamente y evolucionó en forma benigna.

Planteamos que el tiempo transcurrido entre la aplicación del antracíclico y el momento en que se practicó el estudio fué demasiado corto, lo cual no permitió que el medicamento tuviera una distribución corporal y miocárdica completa, que permitiera una interacción más evidente con el tejido miocárdico, a pesar de que fueron evidentes y a menudo importantes las manifestaciones de toxicidad gastrointestinal. Además, los resultados obtenidos por investigadores anteriores fueron en pacientes que ya habían recibido dosis previas del medicamento; en nuestro trabajo los pacientes recibían su primera dosis del antracíclico, y resultaron ser una fracción muy pequeña de la dosis total planeada. Varios de los parámetros calculados resultaron muy cerca de ser significativos, por lo que pensamos que una muestra más numerosa ubiera sido mas informativa.

Consideramos que el estudio podría haber sido una buena base para un seguimiento frecuente de los pacientes, desde el punto de vista de dosis y tiempo transcurrido de tratamiento.

Concluimos que los antraciclicos no modifican los parámetros diastólicos, en forma estadísticamente significativa, antes de haber transcurrido 24 horas desde la aplicación del fármaco.

**V. ANEXOS**

## ADRIAMICINA & DIASTOLE

### DISTRIBUCION POR SEXO

---

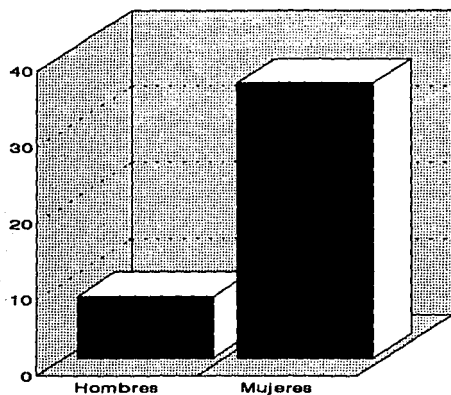


Fig 1

## ADRIAMICINA & DIASTOLE

### RITMO DE APLICACION

---

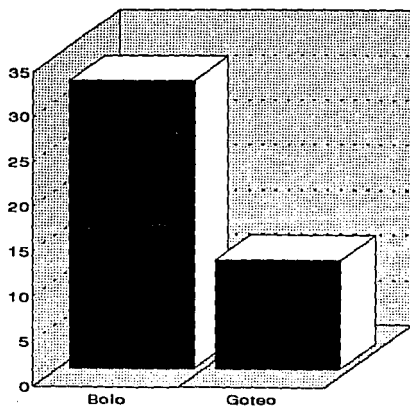


Fig 2



## ADRIAMICINA & DIASTOLE

FRACCION DE EYECCION (%)

---

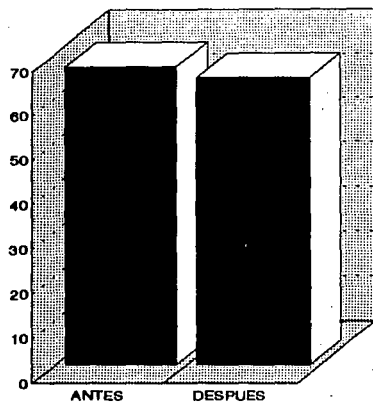


Fig 3

## ADRIAMICINA & DIASTOLE

Pico E Maximo

---

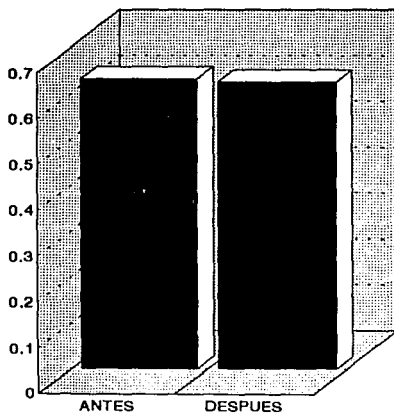


Fig 4

## ADRIAMICINA & DIASTOLE

Velocidad Maxima Pico A

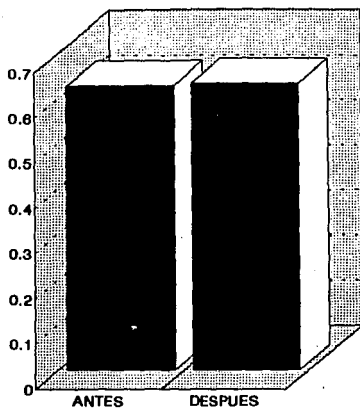


Fig. 5

## DOXORRUBICINA & DIASTOLE

Relacion A/E

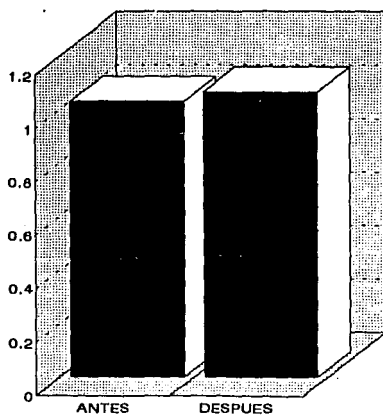


Fig 6

## DOXORRUBICINA & DIASTOLE

TIEMPO DESACELERACION P E

---

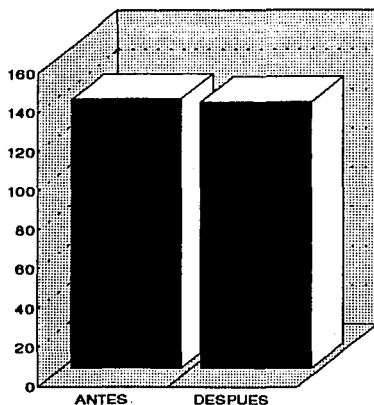


Fig 7

## DOXORRUBICINA & DIASTOLE

TIEMPO DE RELAJACION ISOVOLUMETRICA

---

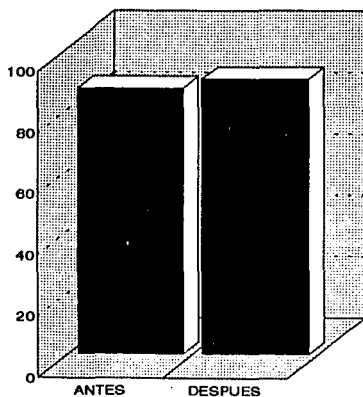


Fig 8

# DOXORRUBICINA Y DIASTOLE

"A%"

---

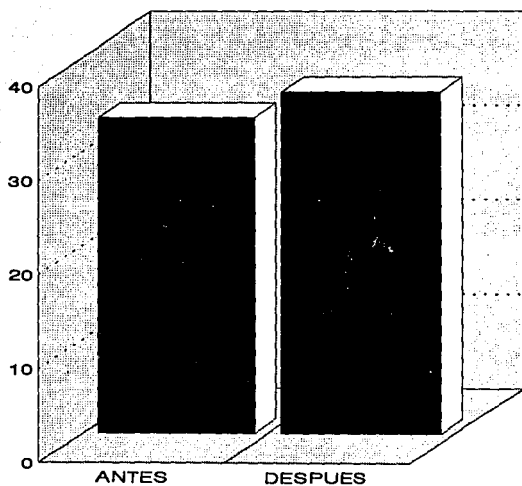


Fig 9

**VI-BIBLIOGRAFÍA**

- 1- Allen A. THE CARDIOTOXICITY OF CHEMOTHERAPEUTIC DRUGS. *Seminars Oncol.* Vol 19, No 5, 1992:529-42.
- 2- Benjamin RS, Wiernik PH, Bachur NR. ADRIAMYCIN CHEMOTHERAPY: EFFICACY, SAFETY AND PHARMACOLOGIC BASIS ON AN INTERMITTENT SINGLE HIGH-DOSAGE SCHEDULE. *Cancer* 1974;33:19-27.
- 3- Bristow M. PATHOPHYSIOLOGIC BASIS FOR CARDIAC MONITORING IN PATIENTS RECEIVING ANTHRACYCLINES. In "Anthracyclines: Current Status And New Developments" (Crook S & Reich S, eds.) Academic Press, New York 1980.
- 4- Carter S. A CLINICAL EVALUATION STRATEGY FOR DIMINISHED CARDIAC TOXICITY WITH ADRIAMICYN AND RELATED ANALOGUES. In "Anthracyclines: Current Status And New Developments" (Crooke S & Reich S, eds.) Academic Press, New York 1980.
- 5- Anders R, Shanes J, Zeller F. LOWER INCIDENCE OF DOXORUBICIN-INDUCED CARDIOMYOPATHY BY ONCE-A-WEEK LOW-DOSE ADMINISTRATION. *Am Heart J.* 4 April 1986.

- 6- Doroshow J. DOXORUBICIN-INDUCED CARDIAC TOXICITY. N Eng J Med 1991; Vol 324 No 12:843-5.
- 7- Buyniski J, Hirth R. ANTHRACYCLINE CARDIOTOXICITY IN THE RAT. In "Anthracyclines: Current Status And New Developments" (Crooke S & Reich S, eds.) Academic Press, New York. 1980.
- 8- Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, et al: A CLINICOPATHOLOGIC ANALYSIS OF ADRIAMYCIN CARDIOTOXICITY. Cancer 32:302-14, 1973.
- 9- Morgan JP. ABNORMAL INTRACELLULAR MODULATION OF CALCIUM AS A MAJOR CAUSE OF CARDIAC CONTRACTILE DYSFUNCTION. N Eng J Med. 325:9:625-31 1991.
- 10- Schwartz HS, Kanter PM. DNA-RELATED ACTIONS OF ADRIAMICIN, DAUNORUBICIN AND SOME DERIVATIVES IN HUMAN LEUKEMIA CELLS. In «Anthracyclines: Current Status And New Developments» (Crooke S & Reich, Eds.) Academic Press. New York 1980.
- 11- Unverferth DV, Majorien RD, Unverferth BP, Talley RL, Balcerzak SP, Baba N. HUMAN MYOCARDIAL MORPHOLOGIC AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE FIRST 24 HOURS AFTER DOXORUBICIN ADMINISTRATION. Cancer Treat Rep 1981;65:1093-7.

- 12- Abelmann W. THE DILATED CARDIOMYOPATHIES: EXPERIMENTAL ASPECTS.  
Cardiol Clinics Vol 6, No 2 1988: 219-31.
- 13- Caulfield J, Bittner V. CARDIAC MATRIX ALTERATIONS INDUCED BY  
ADRIAMYCIN. Am J Pathol 1988,133:298-305.
- 14- Von Hoff AL, Layard MW, Basa P, Davis H, Von Hoff AL, Rozenzweig M, Muggia FM.  
RISK FACTORS FOR DOXORUBICIN-INDUCED CONGESTIVE HEART FAILURE.  
Ann Int Med 1979;91:710-17
- 15- Stevenson L, Perloff J. THE DILATED CARDIOMYOPATHIES: CLINICAL ASPECTS.  
Cardiol Clinics Vol 6 No 2 1988: 187-218.
- 16- Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, Mason JW, Billingham ME, Harrison DC.  
EARLY ANTHRACYCLINE CARDIOTOXICITY. Am J Med 1978;65:823-32.
- 17- Steinberg J, Cohen A, Wasserman A, Cohen P, Ross A. ACUTE  
ARRHYTHMOGENICITY OF DOXORUBICIN ADMINISTRATION. Cancer 60:1213-  
18,1987.
- 18- House KM, Simon SR, Pugh RP. CHEMOTHERAPY-INDUCED MYCARDIAL  
INFARCTION IN A YOUNG MAN WITH HODGKIN'S DISEASE. Clin Cardiol;15: 122-  
125 1992.

- 19- Haq MM, Legha SS, Choksi J, Hortobagyi GN, Benjamin RS, Ewer M, Alf M. DOXORUBICIN-INDUCED CONGESTIVE HEART FAILURE IN ADULTS. *Cancer* 56:1361-5,1985.
- 20- Lipshultz S, Colan S, Gelber R, Perez A, Sallan S, Sanders S. LATE CARDIAC EFFECTS OF DOXORUBICIN THERAPY FOR ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDHOOD. *N Engl J Med* 1991;324 No 12:808-14.
- 21- Mortensen SA, Olsen HS, Baandrup V. CHONIC ANTHRACYCLINE CARDIOTOXICITY: HAEMODYNAMIC AND HISTOPATOLOGICAL MANIFESTATIONS SUGGESTING A RESTRICTIVE ENDOMYOCARDIAL DISEASE. *Br Heart J* 1986;55:274-82.
- 22- Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. DEMONSTRATION OF RESTRICTIVE VENTRICULAR PHYSIOLOGY BY DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHY. *J Am Coll Cardiol* 11:757-768, 1988.
- 23- Sasson Z, Rakowski, Wigle ED. HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY. *Cardiol Clin* 6:233-288, 1988.
- 24- Olson H. THE RAT AS A MODEL SYSTEM FOR EVALUATING ANTHRACYCLINE CARDIOTOXICITY. In "Anthracyclines: Current Status And New Developments" (Crooke S & Reich S, eds.) Academic Press, New York 1980.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**



- 25- Abelman WH. DIASTOLIC FUNCTION NORMAL AND ABNORMAL. In «Cardiology; An Illustrate Text/Reference» J.B. Lippicott/Gower Medical Publishing-New York 1991.
- 26- Bessen M, Gardin J. EVALUATION OF LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION. *Cardiol Clinics* Vol 8 No 2, 1990: 315-32.
- 27- Lew WYW. EVALUATION OF LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION. *Circulation* 79:1393,1989.
- 28- De Maria A, Wisenbaug T, Smith M, Harrison M, Berk M. DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHIC EVALUATION OF DIASTOLIC DYSFUNCTION. *Circulation* 1991;84(suppl 1):I-288\_I-295.
- 29- Zoghbi W, Bolli R. THE INCREASING COMPLEXITY OF ASSESSING DIASTOLIC FUNCTION FROM VENTRICULAR FILLING DYNAMICS. *J Am Coll Cardiol* 1991;Vol 17, No. 1:237-8.
- 30- Brutsaert DL, Rademakers FE, Sys SU. TRIPLE CONTROL OF RELAXATION: IMPLICATIONS IN CARDIAC DISEASE. *Circulation* 69;1:190-96 1984
- 31- Gottdiener J. MEASURING DIASTOLIC FUNCTION. *J Am Coll Cardiol* 1991;Vol 18:83-84.

- 32- Bahl V, Dave T, Sundaram K, Shrivastava S. PULSED DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHIC INDICES OF LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION IN NORMAL SUBJECTS. Clin Cardiol 1992;15:504-12.
- 33- Bu'Lock FA, Mott MG, Martin RP. DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHIC DETECTION OF ANTHRACYCLINE INDUCED CHANGES IN DIASTOLIC VENTRICULAR FUNCTION IN CHILDREN. Br Heart J.1990;64:85.
- 34- Yeung S, Yoong C, Spink J, Galbraith A, Smith P. FUNCTIONAL MYOCARDIAL IMPAIRMENT IN CHILDREN TREATED WITH ANTHRACYCLINES FOR CANCER. Lancet 1991;337:816-8.
- 35- Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, Daniels JR. DOXORUBICIN CARDIOMYOPATHY: EVALUATION BY PHONOCARDIOGRAPHY, ENDOMYOCARDIAL BIOPSY AND CARDIAC CATHETERIZATION. Ann Intern Med 1978;88:168-75.)
- 36- Schwartz R, McKenzie W, Alexander J, Sager P, D'Souza A, Manatunga A, Schwartz P, Berger H, Setaro J, Surkin L, Wackers F, Zaret B. CONGESTIVE HEART FAILURE AND LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION COMPLICATING DOXORUBICIN THERAPY. Am J Med Vol 82, June 1987.

- 37- Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, Hadley TH, Sullivan DM, Kupersmith J. PROLONGATION OF ISOVOLUMETRIC RELAXATION TIME AS ASSESSED BY DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHY PREDICTS DOXORUBICIN-INDUCED SYSTOLIC DYSFUNCTION IN HUMANS. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:62-9.
- 38- Lee BH, Goodenday LS, Muswick GJ, Yasnoff WA, Leighton RF, Skeel RT. ALTERATIONS IN LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION WITH DOXORUBICIN THERAPY. *J Am Coll Cardiol* 1987; 184-8.
- 39- Marchandise B, Schroeder E, Bosly A et al. EARLY DETECTION OF DOXORUBICIN CARDIOTOXICITY: INTEREST OF DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHIC ANALYSIS OF LEFT VENTRICULAR FILLING DYNAMICS. *Am Heart J* 1989;118:92-8.
- 40- Brown KA, Blow AJ, Weiss RM, Stewart JA. ACUTE EFFECTS OF DOXORUBICIN ON HUMAN LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC AND DIASTOLIC FUNCTION. *Am Heart J* 1989; 118: 979-82.
- 41- Alexander J, Dainiak N, Berger HJ et al. SERIAL ASSESSMENT OF DOXORUBICIN CARDIOTOXICITY WITH QUANTITATIVE RADIONUCLIDE ANGIOCARDIOGRAPHY. *N Eng J Med* 1979;300:278-83.)

- 42- Cittadini A, Fazio S, D'Ascia C, Bazzicalupo L, Picardi G, Sacca L. SUB CLINICAL CARDIOTOXICITY BY DOXORUBICIN: A PULSED DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHIC STUDY. *Europ Heart J* 1991;12:1000-5
- 43- Borow KM, Henderson IC, Neuman A, Colan S, Grady S, Papish S, Goorin A. ASSESSMENT OF LEFT VENTRICULAR CONTRACTILITY IN PATIENS RECEIVING DOXORRUBICIN. *Ann Int Med* 1983;99:750-56