

11227



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION NO. 3 DEL DISTRITO FEDERAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

EFFECTOS CARDIOLOGICOS POR  
QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON  
LEUCEMIA CON TRANSPLANTE DE  
MEDULA OSEA

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

DR. ASUNCION GONZALEZ DIEGO

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARIA DE JESUS FERNANDEZ MUÑOZ  
DRA. ELIZABETH SANCHEZ VALLE



MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEACION No.3 DEL DISTRITO FEDERAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**EFFECTOS CARDIOLOGICOS POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON  
LEUCEMIA CON TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA**

**T E S I S**

P A R A O B T E N E R E L T I T U L O D E :

**ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A :

**DR. ASUNCION GONZALEZ DIEGO**

**ASESOR DE TESIS:**

**DRA. MARIA DE JESUS FERNANDEZ MUÑOZ**

**DRA. ELIZABETH SANCHEZ VALLE**


MEXICO D.F

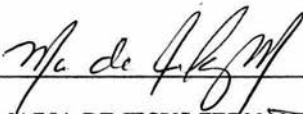
FEBRERO 2004


REGION 3 SUROESTE D.F.  
SIGLO XXI  
ESPECIALIDADES


26 MAR 2004


  
\_\_\_\_\_  
DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES  
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

  
\_\_\_\_\_  
DR. JOSE HALABE CHEREM  
TITULAR DEL CURSO EN MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

  
\_\_\_\_\_  
DRA. MARIA DE JESUS FERNÁNDEZ MUÑOZ  
ASESOR DE TESIS  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CARDIOLOGIA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

  
\_\_\_\_\_  
DRA. ELIZABETH SANCHEZ VALLE  
ASESOR DE TESIS  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

  
\_\_\_\_\_  
DR. ASUNCION GONZALEZ DIEGO  
INVESTIGADOR PRINCIPAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

## INDICE

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| 1. Antecedentes.....                 | 2  |
| 2. Justificación.....                | 15 |
| 3. Planteamiento del problema .....  | 16 |
| 4. Hipótesis.....                    | 16 |
| 5. Objetivo.....                     | 16 |
| 6. Material pacientes y métodos..... | 17 |
| 7. Diseño del Estudio.....           | 18 |
| 8. Criterios de Selección .....      | 18 |
| 9. Variables de Estudio.....         | 19 |
| 10. Análisis estadístico.....        | 27 |
| 11. Recursos y factibilidad.....     | 28 |
| 12. Limitación del estudio.....      | 29 |
| 13. Resultados.....                  | 30 |
| 14. Discusión.....                   | 40 |
| 15. Conclusión.....                  | 43 |
| 16. Anexos.....                      | 44 |
| 17. Bibliografía .....               | 61 |

## RESUMEN:

### EFFECTOS CARDIOLÓGICOS POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA CON TRASPLANTE DE MEDULA ÓSEA

Fernández Muñoz MJ, Sánchez Valle E, González Diego A. Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional siglo XXI, IMSS.

**INTRODUCCION:** El trasplante de medula ósea en pacientes con leucemia es un procedimiento delicado que se lleva a cabo en este hospital y debido a los agentes farmacológicos que se emplean y a sus efectos secundario que ponen en peligro la vida del paciente ya sea como tratamiento mielosupresor o bien como protocolo de acondicionamiento previo al trasplante, decidimos estudiar a esta población de pacientes, específicamente en los hallazgos cardiológicos.

**OBJETIVO:** Identificar los efectos cardiológicos en pacientes postrasplantados de médula ósea por leucemia.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se incluyeron a un total de 22 pacientes con diagnóstico de leucemia (independientemente de su tipo) que habían recibido trasplante de medula ósea sin importar el tiempo en que se llevo a cabo. A todos ellos se les realizó un electrocardiograma de control, un ecocardiograma y una valoración clínica. Se investigaron las diferentes alteraciones que presentaban en cada estudio y se compararon con estudios basales.

**RESULTADOS:** Los datos positivos que se encontraron estuvieron relacionados con la frecuencia cardiaca, cambios electrocardiográficos, fracción de expulsión y clase funcional de la NYHA. Cabe mencionar que dado el tamaño de la muestra, no se encontró ningún dato de relevancia estadística. A continuación se mencionan los hallazgos:

**Frecuencia cardiaca:** una paciente con taquicardia sinusal, Dos pacientes mas además de taquicardia tenían otra alteración electrocardiográfica, el primero con frecuencia cardiaca de 100 por minuto mas un BIRDHH y el segundo tuvo 108 latidos por minuto y crecimiento de cavidades derechas mas un bloqueo incompleto de rama derecha. Otras alteraciones electrocardiográficas fueron: 3 pacientes con BIRDHH que fueron considerados como una variante normal. Una paciente se detecto con una onda q lateral alta no necrótica, otra paciente con crecimiento ventricular izquierdo y un paciente se detecto con bloqueo fascicular anterior e isquemia subepicárdica difusa.

**Fracción de expulsión:** Hubo una disminución de más de un 5% de la FEVI en comparación a la basal, pero sin llegar a valores por debajo de lo normal.

**Clase funcional:** 7 pacientes tuvieron una clase funcional II y uno tuvo una CF III.

## ANTECEDENTES

La investigación en el campo del trasplante de médula ósea, (TMO) ha crecido dramáticamente desde que la técnica fue introducida a mediados de 1950 en un intento de salvar la vida de los pacientes con leucemia que no respondían a terapias convencionales. El trasplante de médula ósea consiste en una infusión intravenosa de células progenitoras hematopoyéticas para reestablecer la función medular en pacientes con médula ósea defectuosa o dañada. Existen numerosas entidades que tienen indicación de trasplante de médula ósea, se pueden dividir en 2 grupos: enfermedades no malignas y malignas, dentro de las primeras se pueden incluir a las siguientes: anemia aplásica, talasemia, anemia de células falciformes, algunos trastornos de inmunodeficiencia como el síndrome de Wiskott-Aldrich o Síndrome de Chediak-Higashi, accidentes con radiación, algunos trastornos genéticos como la osteoporosis maligna infantil, enfermedad de Gaucher, leucodistrofia metacromática y adrenoleucodistrofia ligada a X entre otros trastornos. Dentro de los procesos de tipo maligno se incluyen a la leucemia mieloide aguda, Síndrome mielodisplásico, Leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica, Mieloma múltiple, Linfoma No Hodgkin, Enfermedad de Hodgkin, neuroblastoma, cáncer de mama, carcinoma testicular, algunos tumores sólidos entre otros<sup>1</sup>.

El tipo de trasplante puede ser alogénico, cuando el donante de células madre es una persona diferente al receptor; se llama singénico cuando el donador y el receptor son genéticamente idénticos (gemelos idénticos), y cuando al mismo paciente se le transplanta su propia médula ósea, en este caso recibe el nombre de trasplante autólogo o autotrasplante.

La fuente de la que se toman las células madre hematopoyéticas puede ser la medula ósea, la sangre periférica, sangre del cordón umbilical o el hígado fetal de otro individuo generalmente de alguien que tiene un complejo de histocompatibilidad principal inmunológicamente equiparable. La sangre del cordón umbilical suele ser demasiado escasa como para repoblar la medula ósea de un adulto, por lo que los trasplantes con sangre del cordón suelen realizarse casi exclusivamente en los niños. En todos los tipos de trasplantes, se inyectan células madre hematopoyéticas en una vena periférica del receptor para que migren a la medula ósea y restablezcan la hematopoyesis.<sup>2</sup>

En forma general podemos considerar que una vez que se ha identificado el donante, comienza el verdadero proceso de trasplante y se pueden considerar tres fases, una de preparación o de acondicionamiento, el trasplante propiamente y tratamiento posterior al mismo.

La fase de acondicionamiento consiste en el inicio de un esquema de quimioterapia mieloablativa e inmunosupresor. Los regímenes de acondicionamiento intensivo se han realizado en gran número desde hace poco más de 25 años para el trasplante de células hematopoyéticas. Los regímenes iniciales fueron desarrollados para el trasplante alogénico de la leucemia aguda y primariamente se emplearon las combinaciones de quimioterapia con irradiación corporal total, sin embargo, desde la década pasada varios regímenes basados en quimioterapia han sido empleados para los trasplantes autólogos de células hematopoyéticas de tumores sólidos, linfomas y leucemia mieloide aguda.<sup>3</sup>

El régimen de acondicionamiento utilizado para el trasplante de medula ósea en pacientes con LMA, LLA y LMC en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI incluye busulfan, ciclofosfámid y etoposido; la combinación de fármacos dependerá del



diagnóstico de la leucemia. Al igual que en otros regímenes de quimioterapia, la mielosupresión producida traerá como consecuencia diferentes grados de toxicidad y los órganos afectados pueden ser la vejiga, los riñones, los pulmonares, el hígado, sistema nervioso central, gastrointestinal y a nivel cardíaco, este último definido como cardiotoxicidad, la cual se puede presentar en diferentes porcentajes de la población en general, estando en relación sobre todo al tipo de agente utilizado<sup>4</sup>. Los casos más frecuentes reportados en la literatura están relacionados con tratamiento médico oncológico, aunque también existen reportes de toxicidad cardíaca relacionada con medicamentos de uso más común, por ejemplo; antihistamínico, digitálicos, anestésicos, entre otros medicamentos.

Dentro de los antecedentes de la cardiotoxicidad, el uso de drogas para el tratamiento de enfermedades neoplásicas se inicia a partir de la observación, durante la segunda guerra mundial, donde la exposición de los combatientes a gas mostaza producía hipoplasia medular. A partir de la década de los 40 comienza a investigarse el uso clínico de la mostaza nitrogenada y la aminopterina, y a fines de los años 60 se demostró la utilidad de los regímenes combinados para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin en niños.

La utilización de la quimioterapia sistémica para el tratamiento de las enfermedades neoplásicas ha presentado importantes avances en las últimas tres décadas, las terapéuticas han sido cada vez mejores permitiendo incluso el desarrollo de regímenes de tratamiento curativo para varios tumores como los linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, el carcinoma de testículo o el sarcoma de Ewing. Además tienen un importante papel en el tratamiento paliativo de otras patologías de origen neoplásico; desafortunadamente la acción citotóxica de estos fármacos no es específica, por lo que además de su actividad antitumoral, también ejercen su acción sobre tejidos normales del paciente. La mielosupresión, los trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos y la

alopecia se encuentran como los efectos secundarios observados con mas frecuencia debido al uso de drogas quimioterapicas, aunque también se pueden presentar complicaciones a nivel cardiaco, pulmonar, renal, gonadal, ocular y dermatológico.

La cardiotoxicidad sin embargo es un efecto adverso específico de algunos fármacos, de entre los que destaca el grupo de las antraciclinas y sus derivados (doxorubicina, daunorrubicina, idarrubicina) son antibióticos que poseen un núcleo de antraquinona que se acopla con un aminoazúcar y ejercen su acción citotóxica mediante la formación de radicales libres o por incremento de la fragmentación del DNA dependiente de la topoisomerasa II.<sup>5</sup>

La doxorubicina se utiliza desde fines de los años 60 y es efectiva tanto como droga como en combinación con otros agentes en el tratamiento de carcinomas de mama, esófago, osteosarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma de tejidos blandos y linfomas de Hodgkin y no Hodgkin entre otros, la daunorrubicina es útil en la leucemia linfoblástica y mieloblastica aguda. No se conoce aun cual es el mecanismo exacto de daño cardiaco por antraciclinas, pero se estima que estaria relacionado con la liberación de radicales libres. Estudios histopatológicos destacan la naturaleza focal de las lesiones, las cuales incluyen perdida de las miofibrillas vacuolación dentro del citoplasma del miocito, engrosamiento de la membrana focal, inflamación del retículo sarcoplasmico y la mitocondria y fibrosis intersticial dentro de la respuesta inflamatoria<sup>6</sup>.

La toxicidad cardiológica ocasionada por agentes quimioterapicos (antraciclicos) puede clasificarse en tres formas clínicas: aguda, crónica y de inicio tardío<sup>7</sup>. Se han reportado principalmente las secuelas en la función ventricular con presentación tardía, que pueden llegar a ser irreversibles y constituir un problema clínico con relevancia en la vida del paciente.

Aunque durante muchos años era difícil e incluso a veces imposible la previsión de estas manifestaciones tóxicas y solo se conocían cuando ya se habían producido el daño cardíaco; actualmente se han determinado algunos factores predictivos y se están estudiando diversos procedimientos diagnósticos para conocer la probabilidad de efectos secundarios en los pacientes.

Existen diferentes grupos de fármacos relacionados con algún grado de toxicidad cardíaca, dentro de los cuales se mencionan los siguientes: alquilantes, (ciclofosfamida, ifosfamida), antimetabolitos (5 fluoracilo), antracíclicos doxorubicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina, mitoxantrona) taxones (paclitaxel), agentes biológicos (interferón, interleucina 2). Las antraciclina son el grupo de medicamentos que más se han relacionado con efectos cardiotóxicos, se han descrito tres distintas formas clínicas, clasificadas por Shan y Cols<sup>7</sup> como un daño agudo o subagudo, b) cardiotoxicidad crónica y c) cardiotoxicidad de inicio tardío, todas relacionadas con el uso de estos agentes.

A.-Daño agudo o subagudo: Se refiere a la toxicidad cardíaca que puede presentarse inmediatamente después del tratamiento, con una dosis única de una antraciclina o durante el curso de la terapia, pero es poco común en los protocolos convencionales. Se han descrito diversos efectos cardiotóxicos tempranos. Primeramente anomalías electrofisiológicas que pueden resultar en cambios inespecíficos del ST-T, disminución del voltaje del QRS, prolongación QT. La taquicardia sinusal es el trastorno del ritmo más común, aunque es posible se presenten otros trastornos del ritmo como la taquicardia ventricular, supraventricular y de la unión. También se han observado bloqueos de rama, bloqueos auriculoventriculares<sup>8,9</sup>.

Estos cambios electrofisiológicos rara vez son un problema clínico importante<sup>9</sup>. Algunos casos raros desarrollan insuficiencia ventricular izquierda aguda, pericarditis.

B.-Cardiotoxicidad crónica. Es aquella que se presenta en el primer año de tratamiento. Se caracteriza por cardiomiopatía y clínicamente con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) La incidencia de cardiomiopatía inducida por doxorubicina depende de la dosis acumulada. La incidencia de ICC es de 0.14% cuando se utiliza una dosis acumulada menor a 400 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal total (SCT), la cual incrementa a 7 % cuando la dosis es acumulada mayor de 500 mg/m<sup>2</sup> de SCT, y de 18 % con dosis 700 mg/m<sup>2</sup> de SCT<sup>10</sup>. En base a estos datos se utiliza empíricamente una dosis acumulada no mayor de 550 mg/m<sup>2</sup>, ya que con dosis mayores incrementa la incidencia de cardiotoxicidad. La cardiomiopatía crónica inducida por antraciclinas característicamente se presenta dentro del año de tratamiento. La mortalidad por ICC inducida por doxorubicina es mayor del 20 % de acuerdo a las series publicadas por Praga y cols, Lefrak EA y cols<sup>11</sup>, aunque otros autores [Steinherz LJ y cols, Goorin AM y cols, Moreb JS y cols, Lewis AB y cols Ylegua SS y cols ] reportan una mejoría<sup>12,13</sup> del 59 % en pacientes con ICC que reciben tratamiento con inotrópico y diurético.<sup>14</sup> La recuperación de la fracción de acortamiento también puede ocurrir si el tratamiento con antraciclicos es discontinuado en una fase temprana.

C.- La cardiotoxicidad de inicio tardío; es aquella que se puede presentar entre los 4 a 20 años en promedio después de haber concluido el tratamiento; causa disfunción ventricular izquierda tardía y arritmias; se manifiesta en años o décadas después de que el tratamiento con antraciclinas se ha completado, después de un largo periodo asintomático.

Varios estudios han demostrado disfunción ventricular oculta, insuficiencia cardíaca y arritmias que ocurren en pacientes asintomáticos que se presentaron más de un año del tratamiento con antraciclina <sup>15, 16, 17, 18</sup>. Steinherz y colaboradores, estudiaron a 201 pacientes con tumores sólidos o leucemia encontrando una incidencia de un 18% en la fracción de acortamiento reducido en el ecocardiograma de reposo en pacientes que estuvieron en seguimiento por 4 a 10 años después de haber concluido el tratamiento con antraciclinas. Lipshultz y colaboradores notaron que en las dosis bajas acumuladas de doxorubicina 228mg /m<sup>2</sup>SC, existía un incremento en la poscarga o una disminución en la contractilidad o bien ambos efectos en pacientes con leucemia, observándose dichos cambios hasta 15 años después de concluir el manejo antracíclico, estas anomalías son progresivas y reflejan la descompensación clínica futura.

Los agentes quimioterápicos comúnmente utilizados en los protocolos de acondicionamiento para el trasplante de médula ósea en pacientes con leucemia aguda o crónica incluyen busulfán, ciclofosfamida, y etopósido. Estos fármacos se han asociado a daño cardíológico tóxico.

La ciclofosfamida es un agente alquilante utilizado como antineoplásico e inmunosupresor en combinación con otros quimioterápicos para el tratamiento de linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, mieloma múltiple, cáncer endometrial, cáncer de pulmón y de mama <sup>19,20</sup>. Es uno de los principales agentes utilizado como régimen de preparación de pacientes que serán sometidos a trasplante de médula ósea

Clínicamente la cardiotoxicidad relacionada con la ciclofosfamida se presenta como un síndrome de insuficiencia cardíaca o miocarditis o ambas y puede conducir a la muerte. <sup>21, 22,23</sup>.

Las pericarditis se manifiesta como dolor torácico, frote pericárdico y arritmias<sup>23</sup>, el inicio es agudo con signos y síntomas que ocurren de 1 a 10 días después de la primera dosis<sup>22,24</sup>. No existen reportes de cardiotoxicidad tardía (mas de 3 semanas) en pacientes que sobrevivieron al evento inicial<sup>25</sup>. la pérdida del voltaje del QRS asociado con insuficiencia cardíaca congestiva fue observado en al menos 50 a 90% de los casos<sup>25,26,27,28</sup> 25 a 33% pueden presentar elevaciones inespecíficas del ST e inversiones de la onda T (73,145). Estos cambios electrocardiográficos ocurrieron dentro de los primeros 1-3 días de administrada la ciclofosfámid, fueron reversibles y regresaron al basal en 1 a 7 días<sup>22,25</sup>. El examen ecocardiográfico de pacientes que han recibido altas dosis de ciclofosfámid han mostrado un incremento dosis dependiente del índice de masa ventricular izquierda y una disminución de la fracción de acortamiento de la pared ventricular resultando en una disminución reversible aguda de la función sistólica en mas del 50% de los pacientes .

La toxicidad cardíaca que pone en riesgo la vida se puede presentar en un 5-10% después del trasplante de médula ósea en pacientes que reciben esquemas que contienen ciclofosfámid<sup>29</sup>.<sup>30,31</sup> La toxicidad cardíaca severa esta caracterizada por pérdida del voltaje electrocardiográfico, insuficiencia cardíaca progresiva o pericarditis severa con o sin tamponade pudiendo ocurrir varias semanas después de la administración de ciclofosfámid. También se pueden presentar cambios electrocardiográficos menores, tales como cambios en el segmento ST y en la onda T, arritmias supraventriculares o bien pericarditis en sus dos modalidades; seca o con derrame el cual se presenta hasta en el 90% de los pacientes que están recibiendo regimenes de acondicionamiento que contienen ciclofosfámid<sup>31,32</sup>. El grado de pérdida de voltaje parece ser el mismo para los pacientes en quienes se desarrolla insuficiencia cardíaca congestiva clínica así como para aquellos en quienes no se desarrolla.

En todos los pacientes que sobreviven al trasplante, los cambios en el voltaje revierten a la forma previa a la administración de ciclofosfamida.

Reportes anecdóticos de isquemia miocárdica-subendocárdica o infarto también se han reportado. En el examen postmortem los pacientes con toxicidad cardíaca severa se ha encontrado necrosis miocárdica.

Varios estudios sugieren que la dosis de ciclofosfamida es un factor crítico en el desarrollo de toxicidad cardíaca. La dosis total de ciclofosfamida administrada durante un curso particular de quimioterapia se ha identificado como un factor predictivo reproducible de cardiotoxicidad aguda<sup>33</sup>. El rango de una dosis total de 180 a 200mg/Kg. por 2 a 4 días, se ha reportado como causa de cardiomiopatía sintomática<sup>33</sup>, sin embargo una dosis por debajo de 120mg/Kg. puede también resultar en cardiotoxicidad. Las dosis basadas en el área de superficie corporal se encontró que se correlacionaban bien con la cardiotoxicidad<sup>34</sup>. Los pacientes que recibían más de 1.5g/m<sup>2</sup>/día tenían un 25% de incidencia de cardiotoxicidad comparada con un 3% de aquellos que recibían dosis más bajas. Reportes iniciales describen necrosis miocárdica hemorrágica fatal en pacientes que recibieron 240mg/Kg o más de ciclofosfamida, sin embargo, algunos reportes han mostrado que la toxicidad cardíaca puede ocurrir después de dosis de menos de 200mg/Kg.<sup>30,32</sup>. La incidencia de miocarditis causada por altas dosis de ciclofosfamida (mayores de 150mg/Kg.) se estima que se presenta en un 25 % de los adultos y 5% de los niños<sup>24, 25,28</sup>. Cuando se combinan los datos de 2 estudios<sup>25,30</sup>) la incidencia de cardiomiopatía sintomática es del 22% y de cardiotoxicidad fatal del 11%.

Es difícil identificar factores de riesgo definitivo para el desarrollo de cardiotoxicidad por ciclofosfamida. Adicionalmente una dosis total previa de tratamiento con mitoxantrona o antraciclina e irradiación son propuestos como los factores predisponentes para la cardiotoxicidad por ciclofosfamida.<sup>30</sup>, sin embargo otros investigadores no han encontrado una relación entre cardiotoxicidad por ciclofosfamida y uso previo de antraciclinas<sup>27</sup>.

Histológicamente el examen cardiaco de pacientes que experimentaron una cardiotoxicidad aguda por ciclofosfamida revelaron un incremento del peso del corazón, un engrosamiento notable de la pared ventricular izquierda, necrosis miocárdica hemorrágica con edema intersticial, extravasación de sangre, microtrombos intracapilares compuestos de fibrina y plaquetas y daño endotelial vascular.<sup>24, 25,27</sup>

El mecanismo preciso por el cual la ciclofosfamida induce cardiotoxicidad es desconocido. Un mecanismo propuesto es daño al endotelio seguido por trasudación de los metabolitos tóxicos resultando en daño al miocito, hemorragia intersticial y edema.<sup>35, 36</sup> El daño isquémico causado por microtrombos intracapilares se cree conducen a cardiotoxicidad seria. El daño al endotelio y el trasudado intersticial puede resultar en actividad eléctrica disminuida y complejos QRS disminuidos, de esta manera comprometen a la función sistólica del ventrículo izquierdo.<sup>25</sup> La isquemia miocárdica debida a vasoespasmo de la arteria coronaria es también propuesta como mecanismo de cardiotoxicidad inducida por ciclofosfamida.

Busulfan es un agente alquilante con limitada actividad antitumoral. A dosis estándar es utilizado en el tratamiento de leucemia mieloide crónica. A altas dosis es utilizado en combinación con ciclofosfamida en los regimenes de preparación para el trasplante de médula ósea para leucemias, linfomas y tumores sólidos pediátricos<sup>19, 37,38</sup>.



La fibrosis pulmonar es una complicación bien conocida durante el tratamiento por largo tiempo con busulfan. La fibrosis endocárdica y el tamponade cardíaco asociados con busulfan son raros, reportados en pocos casos, uno de los cuales ocurrió concomitantemente con la fibrosis pulmonar. La fibrosis endocárdica fue observada después de 3 a 9 años de tratamiento de la leucemia mieloide crónica, en una dosis acumulada de 720mg<sup>39, 40</sup>. Los pacientes pudieran presentarse con síntomas de insuficiencia cardíaca y el examen radiológico posiblemente revelara congestión pulmonar y cardiomegalia. En el electrocardiograma se han observado ondas T picudas o aplanadas. También existe la posibilidad de observarse derrame pericárdico e hipocinecia del ápex ventricular. En la biopsia endocárdica miocárdica se podrían encontrar datos de fibrosis endocárdica con engrosamiento y tensión del pericardio. También se ha reportado el tamponade cardíaco que puede ser fatal.

El mecanismo para la fibrosis endocárdica es presumiblemente similar al de la fibrosis pulmonar ya sea químico o autoinmune.<sup>40, 41</sup>

El Etoposido (VP-16), es un derivado semisintético de la podofilotoxina, efectivo en el tratamiento de cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer testicular y linfoma<sup>42</sup>. Los eventos cardíacos incluyen isquemia e infarto al miocardio, han sido reportados con el uso de un régimen combinado de cisplatino, vinblastina, etopósido y bleomicina.<sup>43, 44, 45</sup> La infusión rápida de etopósido ha resultado en hipotensión en el 1-2% de los pacientes,<sup>46, 47</sup> pero puede prevenirse con la administración lenta de la droga durante 30 a 60 minutos.

Los pacientes pueden experimentar una sensación de pesantez en el tórax, hipotensión marcada, disnea y dolor torácico; los síntomas pueden ocurrir durante la infusión inicial o subsecuente.

Los cambios electrocardiográficos y la elevación de enzimas cardíacas son consistentes con infarto del miocardio, los cambios en el electrocardiograma pueden incluir inversión de la onda t reflejando un infarto agudo del miocardio inferior, posterior y posterolateral. El ecocardiograma realizado 2 días después del evento ha revelado hipocinesia posterobasal<sup>48</sup>. La isquemia miocárdica inducida por etopósido se ha sugerido ser causada por varios procesos incluyendo espasmo de arteria coronaria, lesión directa al miocardio o una respuesta autoinmune.<sup>49</sup>

El espasmo de arteria coronaria puede ocurrir por liberación de sustancias vasoactivas después de la administración de etopósido o por acción directa sobre los vasos sanguíneos. Los pacientes con una historia de enfermedad cardíaca, radiación mediastinal o con antecedente de quimioterapia pueden tener un incremento en el riesgo<sup>50</sup>. Sin embargo no hay estudios clínicos para identificar tales pacientes, por lo que es difícil identificar a los pacientes que puedan experimentar cardiotoxicidad por etoposido. Los pacientes deberían ser monitorizados durante e inmediatamente después de la infusión.

## **JUSTIFICACIÓN**

En el Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional siglo XXI (HECMNSXXI) se lleva a cabo el programa de trasplante de medula ósea en pacientes con leucemia aguda y crónica siempre que reúnan los criterios de inclusión (Anexo 5). Los esquemas de quimioterapia utilizados como protocolo de acondicionamiento previo al trasplante de médula ósea, tienen efectos secundarios importantes. Uno de los efectos adversos es la cardiotoxicidad, la cual no ha sido estudiada en esta población de pacientes de este hospital, de tal forma que surge nuestro interés en valorar los efectos cardiotóxicos a través de estudios electrocardiográficos y ecocardiográficos. El presente estudio va dirigido a un mayor conocimiento de las complicaciones con la finalidad de ofrecer en el futuro profilaxis y seguimiento cardiológico.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuales son los efectos cardiológicos en pacientes post-trasplantados de medula ósea por leucemia?

## **HIPÓTESIS**

Por ser un estudio descriptivo no amerita hipótesis

## **OBJETIVO GENERAL**

Identificar los efectos cardiológicos en pacientes post-trasplantados de medula ósea por leucemia.

## **MATERIAL, PACIENTES Y METODOS**

### **UNIVERSO DE TRABAJO:**

Se realizó esta investigación en el Hospital de Especialidades CMN SXXI. Se captaron para estudio todos los pacientes que fueron trasplantados de medula ósea sin importar el tiempo en que se haya realizado. Los pacientes tienen seguimiento por el servicio de hematología.

### **PROCEDIMIENTOS**

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se reclutaron para estudio. Se realizaron electrocardiograma y ecocardiograma así como valoración de los mismos.

El electrocardiograma de 12 derivaciones se realizó en el servicio de electrocardiografía con el equipo de marca Welch Allyn de un canal. Colocando al paciente en decúbito dorsal; utilizando el electrodo rojo en brazo derecho (AVR), amarillo en brazo izquierdo (AVL), verde en la pierna izquierda (AVF) y negro en la pierna derecha (AVF). Para las derivaciones precordiales se colocaron las perillas en el tórax: V1 (rojo) en 4º. Espacio intercostal derecho, V2 (amarillo) 4º espacio intercostal izquierdo, V3 (verde) entre V2 y V4, V4 (marrón) 5º espacio intercostal, línea medioclavicular izquierda, V5 (negro) quinto espacio intercostal línea axilar anterior, V6 (morado) en 5º espacio intercostal línea medio axilar.

El ecocardiograma se realizó en el servicio de cardiología con equipo marca Toshiba, incluyendo modo M, Bidimensional así como Doppler continuo y color. Se tomaron mediciones estructurales y de velocidades de flujo. Los estudios fueron grabados en video VHS, para su revisión.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio observacional, descriptivo.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes del sexo masculino o femenino

Edad comprendida entre 15 y 60

A cargo del servicio de hematología (Transplante de Medula Ósea)

Con diagnóstico confirmado de leucemia y que haya reunido criterios para transplante de medula ósea

Candidatos a tratamiento con quimioterapia

### **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN**

Pacientes con estado patológico crítico

Pacientes con antecedentes de cardiopatía isquemia o valvulopatía significativa

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes que durante el seguimiento del estudio fallezcan

Paciente que abandone el estudio por cualquier motivo

## **VARIABLES DE ESTUDIO**

CLASIFICACION DE VARIABLES:

VARIABLE INDEPENDIENTE: Quimioterapia

VARIABLE DEPENDIENTE: Efectos cardiovasculares

### **ARIABLE INDEPENDIENTE:**

Quimioterapia:

Definición conceptual: Es una modalidad de tratamiento sistémico de tumores sólidos o hematológicos cuya finalidad puede ser curativa o paliativa. Existen diferentes esquemas de acuerdo a la patología.

Definición operacional: Para fines del estudio se consideran 3 subvariables principales: esquemas de quimioterapia para leucemia mieloide aguda, leucemia linfoide aguda y leucemia mieloide crónica. ( anexos 1,2 3).

Tipo de variable: nominal

Categorías:

Esquema para LMA

Esquema para LLA

Esquema para LMC

## VARIABLES DEPENDIENTES.

Efectos cardiotóxicos.

- Arritmias:

*Definición conceptual:* Es todo aquel ritmo que difiere del ritmo sinusal normal; se clasifican para su estudio en bradiarritmias y taquiarritmias, de acuerdo al sitio de origen se denominan en supraventriculares y ventriculares. A continuación se enlistan las más frecuentes:

### 1.- Bradiarritmias:

A.-Bradycardia sinusal: Es el ritmo sinusal con frecuencia cardíaca menor de 60 latidos por minuto.

### 2.- Taquiarritmias:

A.-Taquicardia sinusal: Es el ritmo sinusal con frecuencia cardíaca de mas de 100 latidos por minuto.

B.-Extrasístoles: Son latidos prematuros que se pueden originar a diferentes niveles. Las supraventriculares, de la unión AV y ventriculares.



C.-Taquicardias ectópicas: Es el ritmo cardiaco rápido originado en un foco ectópico. Se subdividen de acuerdo al sitio de origen y frecuencia. Las auriculares disparan estímulos a frecuencias de 170 a 300 latidos por minuto, la taquicardia nodal con frecuencia de estímulos de la unión AV entre 40 y 60 latidos por minuto y las ventriculares que se definen como la sucesión de 3 o mas extrasistoles con frecuencias de 140-200 latidos por minuto. A su vez estas últimas se denominan no sostenidas cuando su duración es menor a 30 segundos y sostenidas cuando es mayor a este tiempo.

D.-Fibrilación: Es la despolarización desordenada y caótica que conlleva a la pérdida de la función mecánica de contracción. Puede ser auricular o ventricular. La fibrilación auricular presenta estímulos entre 400 y 700 por minuto y conduce a través del nodo AV en forma irregular. La fibrilación ventricular tiene una frecuencia de estímulos de 150-300 por minuto.

-Flutter: Es una taquiarritmia con una descarga de estímulos regulares en promedio de 400 por minuto, cuyo mecanismo ocurre en movimiento circular perpetuando la conducción del estímulo. En el Flutter auricular los estímulos viajan al nodo AV con conducción intermitente, esto es 1:1, 2:1,3. En el Flutter ventricular la frecuencia se presenta entre 75 y 150 latidos por minuto.

*Definición operacional:* Para fines del estudio se definen las arritmias identificadas de acuerdo a las referidas en la definición conceptual. Se describe como presencia o ausencia de cada trastorno del ritmo mencionado.

Tipo de variable: nominal.

Categoría: si/no

- Alteraciones de la repolarización:

Definición conceptual: Se considera trastorno de la repolarización cuando existe alteración en el segmento ST-T. Podemos encontrar lesión subendocárdica cuando se presenta desnivel horizontal del segmento ST negativo, lesión subepicárdica cuando se presenta desnivel horizontal del segmento ST positivo. Se define isquemia subepicárdica cuando existe inversión de la onda T u onda T negativa de rama simétrica. Isquemia subendocárdica cuando la onda T es alta positiva, acuminada. Existe además onda t negativa asimétrica secundaria a bloqueos de rama. En la sobrecarga sistólica se presenta segmento ST descendente con onda t negativa asimétrica como trastorno de repolarización acompañante al crecimiento ventricular izquierdo. La sobrecarga diastólica muestra ondas t altas acompañantes al crecimiento ventricular izquierdo. También se describen los trastornos de repolarización inespecíficos cuando existen cambios del segmento st- t cuando no cumplen con los criterios diagnósticos referidos.

Definición operacional: Cuando en el electrocardiograma existe alteración en la onda T o segmento ST. A continuación se enlistan las subvariables.

Lesión subepicárdica

Lesión subendocárdica

Isquemia subepicárdica

Isquemia subendocárdica

Sobrecarga sistólica

Sobrecarga diastólica

trastornos inespecíficos de repolarización

Trastornos de repolarización secundario a bloqueo de rama

Tipo de variable: Nominal.

Categoría: si/no

- Insuficiencia cardiaca:

Definición conceptual: Es el estado fisiopatológico en el que una anomalía de la función cardíaca es responsable de la insuficiencia del corazón para bombear la sangre a un ritmo que se adapte a las necesidades de los tejidos en la fase de metabolización, solo lo consigue a expensas de un volumen diastólico anormalmente elevado o ambas cosas a la vez. Con frecuencia, aunque no siempre, la insuficiencia se debe a un defecto de la contracción miocárdica en cuyo caso es apropiado el término de insuficiencia miocárdica.

Definición operacional: Se considera el diagnóstico cuando el paciente presenta sintomatología caracterizada por disnea, palpitaciones, deterioro de clase funcional de acuerdo a la clasificación de la NYHA.

Tipo de variable: ordinal

Categorías: I, II, III, y IV ( anexo 6).

Pericarditis:

Definición conceptual: Es la inflamación del pericardio que puede ser aguda (menos de 6 semanas) o crónica (mas de 6 meses), desde el punto de vista etiológico puede ser debido a causas infecciosas y no infecciosas y las manifestaciones clinicas cardinales de muchas formas de pericarditis aguda son: dolor toracico ,roce pericardico, alteraciones electrocardiográficas y derrame pericardico con taponamiento cardiaco.

Definición operacional: Para fines del estudio la etiologia de la pericarditis se considera por toxicidad estableciendo el diagnostico cuando cumpla con los datos clínicos y/o ecocardiográficos

Tipo de variable: Nominal cualitativa.

Categoría: si/no

## **VARIABLES ECOCARDIOGRAFICAS:**

- Fracción de expulsión del ventriculo izquierdo:

Definición conceptual: Porcentaje del volumen ventricular izquierdo que expulsa durante la sistole ventricular.

Definición operacional: Medición obtenida en el ecocardiógrafo, que utiliza la fórmula de Teicholz.

Tipo de variable: Numérica

Unidad de medición: Porcentaje.

- Fracción de expulsión del ventriculo derecho:

Definición conceptual: Porcentaje del volumen ventricular izquierdo que expulsa durante la sistole ventricular.

Definición operacional: Medición obtenida en el ecocardiógrafo, que utiliza la fórmula de Teicholz.

Tipo de variable: Numérica

Unidad de medición: Porcentaje.

## **VARIABLES UNIVERSALES**

### **EDAD**

#### Definición Conceptual

Es el lapso de tiempo transcurrido a partir de la fecha de nacimiento hasta la fecha de la entrevista.

#### Definición operacional.

La edad en años referida por el paciente.

Tipo de variable: Cuantitativa numérica

### **GENERO**

#### Definición conceptual

Es la condición orgánica que distingue al macho de la hembra, de acuerdo a características fenotípicas.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Categorías: Masculino, Femenino.

## VARIABLES CONFUSORAS

EICH. La enfermedad injerto contra huésped es la principal complicación de pacientes trasplantados de medula ósea alogénico y es la principal causa de morbimortalidad. Se puede presentar a cualquier nivel, pero los órganos más frecuentemente afectados son piel, hígado, pulmón.

## ANALISIS ESTADISTICO

Para las variables demográficas se utilizará estadística cuantitativa con medidas de resumen: mediana, moda y media

Para las variables ordinales, y cualitativas se realizará estadística descriptiva con frecuencia, porcentajes y cuartiles.

Se utilizó el programa estadístico SPSS para la captura y análisis de los datos.

### **RECURSOS Y FACTIBILIDAD:**

Se utilizaron los recursos que se encuentran disponibles en el hospital de especialidades CMN siglo XXI, equipo de gabinete (ecocardiograma y electrocardiograma). Los pacientes que se incluyeron en el estudio procedieron del servicio de hematología. (unidad de trasplante de medula ósea)

Recursos humanos: Investigador principal, médicos y técnicos del servicio de cardiología y hematología.

### **CONSIDERACIONES ETICAS**

El presente estudio cumple con los principios básicos de investigación en humanos de acuerdo a la organización mundial de la salud y al reglamento general de salud en materia de investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 1989.

Para la inclusión al estudio, el paciente declarará por escrito su consentimiento con información del procedimiento diagnóstico, así como de los objetivos de la realización del mismo. El negar su consentimiento, no repercutirá en la atención médica.

La información obtenida de este proyecto, puede repercutir en beneficios terapéuticos y de conducta a seguir en este grupo de pacientes.



## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO:**

No se realizaron determinación de enzimas cardíacas debido a que no se cuenta con los recursos en este hospital.

De igual forma, no se realizó monitoreo cardíaco continuo mediante el holter debido a que no se cuenta con el aparato temporalmente en el servicio de cardiología.

Los días de postrasplante variaron en forma importante debido a que cuando se realizaron los estudios de gabinete y la valoración médica, cada paciente tenía un tiempo de postrasplante muy variable, por lo que no fue posible agruparlos en un número fijo de días, además de que la muestra fue pequeña.

En situaciones que se comprometa la vida del paciente por el riesgo de complicaciones por su movilización de un lado a otro ya que son pacientes inmunosuprimidos, se esperó el tiempo necesario hasta su estabilización.

## RESULTADOS

El estudio fue realizado en el Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI con una población de 22 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión al estudio. Presentaban diagnóstico de leucemia y habían recibido trasplante de medula ósea previa aplicación de quimioterapia como parte del protocolo de acondicionamiento, o bien habían recibido quimioterapia como parte del tratamiento mielosupresor.

De los 22 pacientes sometidos al estudio para valorar los efectos cardiológicos en pacientes postrasplantados de medula ósea; la edad media fue de 30 años, con una desviación estándar de  $\pm 8.07$  (Ver Fig.1). En cuanto al género de los pacientes el 54.5% correspondieron al sexo masculino y el 45.5% al femenino (Ver Fig.2). Respecto al diagnóstico hematológico, 10 pacientes cumplieron con los criterios diagnósticos de Leucemia Mieloide Crónica (LMC), 9 pacientes tuvieron el diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda (LMA), 2 con Leucemia Linfoide Aguda (LLA) y uno con Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC) (Ver Fig.3).

Por otra parte, respecto al tiempo transcurrido desde el momento en que se realizó el trasplante de medula ósea hasta el momento en que se realizó la valoración cardiológica tanto física como con estudios de gabinete (ecocardiograma y electrocardiograma), fue variable para cada paciente teniendo una media de 768 días de postrasplante, con una desviación Standard de  $\pm 556.22$ , (Ver Fig. 4). Respecto al tipo de trasplante de medula ósea, el 81.8% correspondió al trasplante alogénico que fueron 10 con LMC, 5 con LMA, 2 con LLA y 1 con LMMC y el restante 18.2% fueron autólogos y correspondieron a 4 LMA (Ver Fig.5).

La terapia de acondicionamiento con diversos fármacos quimioterápicos fue la siguiente; a 2 pacientes con diagnóstico de LLA se le aplicaron 3 fármacos que fueron busulfan, ciclofosfamida y etopósido. 16 pacientes recibieron busulfan y ciclofosfamida a dosis establecidas; 10 de ellos con LMC, 5 con LMA y 1 con LMMC. A 4 pacientes con diagnóstico de LMA que recibieron trasplante autólogo se les aplicó busulfan y etopósido (Ver Fig.6).

Algunos pacientes previo al tratamiento de acondicionamiento, recibieron algunos fármacos como parte del tratamiento de inducción a la remisión e intensificación del tratamiento para leucemia; de estos fármacos destacan los que pueden producir efectos cardiotóxicos y los señalamos a continuación: ciclofosfamida que se aplicó a 2 pacientes con diagnóstico de LLA a dosis totales de 15840mg y 12960mg respectivamente calculada de acuerdo a su superficie corporal total, en combinación con otros fármacos como son daunorrubicina o idarrubicina (Ver anexo 3). La Idarrubicina fue uno de los fármacos más utilizados a dosis de inducción a la remisión y en ocasiones como tratamiento de intensificación, las dosis utilizadas fueron calculadas de acuerdo a lo establecido; un total de 9 pacientes recibieron este fármaco. (Ver anexo 1). El etopósido fue utilizado sobre todo en la fase de intensificación a dosis de 150 a 250 mg por m<sup>2</sup> de superficie corporal, las dosis totales utilizadas oscilaron de 500 a 900mg, y al parecer fue manejado en 4 pacientes con LMA. (Ver Anexo 1).

Del total de pacientes estudiados, 22 fueron reportados con un electrocardiograma basal aparentemente normal. El electrocardiograma actual mostró 9 pacientes con diferentes alteraciones; 3 presentaron bloqueos incompletos de rama derecha y cada uno tenía un diagnóstico hematológico diferente (LMA, LMC, LMMC), sin embargo este bloqueo se consideró como variante normal. 3 presentaron más de una alteración electrocardiográfica, dos de ellos con diagnóstico de LMA: el primero con crecimiento de cavidades derechas y un bloqueo incompleto de rama derecha, además de taquicardia sinusal con una frecuencia cardíaca

de 108 latidos por minuto, en tanto que el segundo presentó también un bloqueo incompleto de rama derecha y taquicardia sinusal con una frecuencia cardiaca de 100 por minuto. El tercer paciente con diagnóstico de LLA mostró bloqueo fascicular anterior e isquemia subepicardica difusa. Una paciente presentó ondas Q pequeñas en la cara lateral alta no significativas de necrosis. Una paciente con diagnostico de LLA tuvo datos de crecimiento del ventriculo izquierdo (Ver Fig.7).

Las mediciones de las variables ecocardiográficas se reportaron de la siguiente manera: La fracción de expulsión del ventriculo izquierdo (FEVI) basal (antes del trasplante) mostró una media de  $60 \pm 6.69$  con una moda de 60, una mínima de 49 y una máxima de 74. La fracción de expulsión actual medida en la etapa de postrasplante se reportó con una media de  $58.68 \pm 7.54$ , una moda de 57.50, una mínima de 50 y una máxima de 76 y se obtuvo una P de 0.18 al comparar las 2 mediciones (FEVI basal y actual).

La movilidad de ambos ventrículos, derecho e izquierdo se mantuvo sin alteraciones. En la valoración del patrón de llenado ventricular, únicamente 3 pacientes (13.6%) presentaron un patrón de relajación anormal en tanto que el resto de los pacientes (19) 86.4% se encontró normal.

El diámetro diastólico del ventriculo izquierdo se encontró con una media de  $43.78 \pm 5$  con un mínimo de 33 y una máxima de 53. El diámetro sistólico se reportó con una media de  $31 \pm 5$ , un mínimo de 19 y una máximo de 41.

Las variables del ventriculo derecho se consideraron dentro de límites normales; la fracción de expulsión se encontró con una media de  $65.1 \pm 5.4$ . Los diámetros diastólicos y sistólicos se reportaron con una media de  $27.91 \pm 3.2$  y  $18.59 \pm 3.1$  respectivamente.

Respecto a la clase funcional de la NYHA de los 22 pacientes estudiados; el 63.6% tuvo una clase I, el 31.8% se encontró con clase II y un solo paciente se detectó con clase funcional III.

El porcentaje de la enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) a nivel pulmonar fue de 13.6% y el 86.4% no presentó tal complicación. (Fig. 9)

De manera general podemos mencionar que las diferentes variables empleadas en este estudio cuando se correlacionaron con la quimioterapia, no mostraron ninguna significancia estadística de relevancia. A continuación mencionamos las siguientes: La correlación entre el diagnóstico hematológico y la frecuencia cardíaca no reportó un valor significativo.

Cuando se realizó la comparación de fármacos quimioterápicos (busulfán, etopósido, idarrubicina, daunorrubicina, epirrubicina) con la frecuencia cardíaca, no se encontraron diferencias significativas tanto en la evaluación individual de cada fármaco como en forma conjunta. Al comparar la frecuencia cardíaca con la ciclofosfamida durante el tratamiento de acondicionamiento la correlación de Spearman fue de 0.47 con una significancia de 0.03. Respecto a los cambios electrocardiográficos comentados, el tipo de leucemia que presentó mayores cambios fue la leucemia mieloide aguda con 3 casos, reportándose una significancia de 0.05.

Cuando se realizó la correlación de los hallazgos electrocardiográficos con cada uno de los fármacos quimioterápicos aplicados de manera individual, el análisis de regresión logística no mostró ningún dato de interés, en tanto que cuando se comparó con la quimioterapia acumulada, se reportó una significancia de 0.05 respecto al electrocardiograma anormal.

De la misma forma, cuando se comparó la fracción de expulsión y clase funcional con la quimioterapia aplicada de manera individual y conjunta no hubo ninguna significancia estadística de importancia.

## EFFECTOS CARDIOLÓGICOS

### EDAD DE LOS PACIENTES

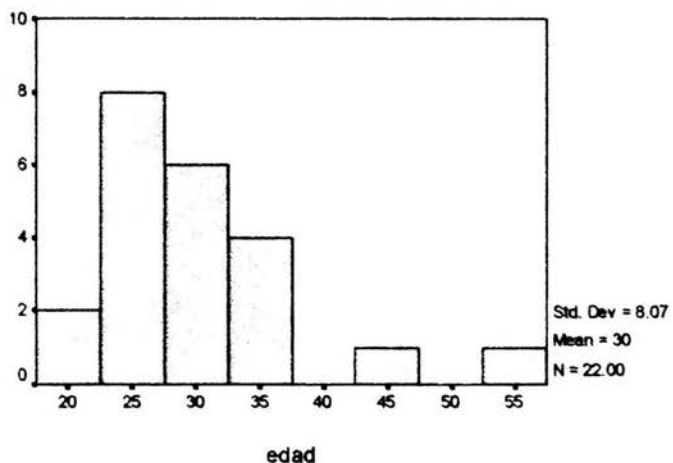


Figura No. 1

## EFFECTOS CARDIOLÓGICOS EN TMO

### GENERO DE LOS PACIENTES

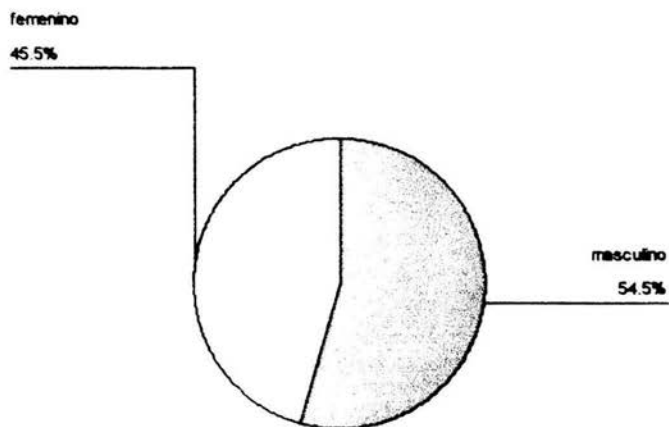


Figura No. 2

## EFFECTOS CARDIOLÓGICOS EN TMO

### DIAGNOSTICO HEMATOLOGICO

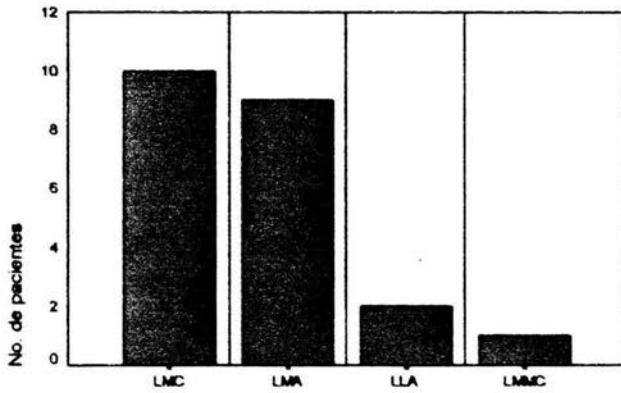


Figura No. 3

## EFFECTOS CARDIOLÓGICOS

### DIAS DE POSTRASPLANTE DE MEDULA OSEA

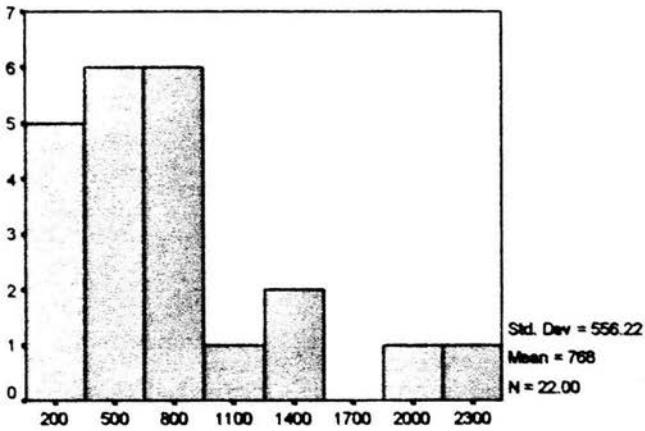


Figura No. 4

## EFFECTOS CARDIOLÓGICOS EN TMO

### TIPO DE TRASPLANTE

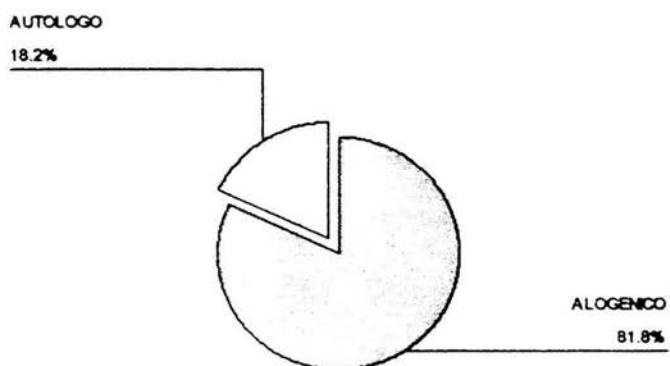


Figura No. 5

## EFFECTOS CARDIOLÓGICOS EN TMO

### TERAPIA DE ACONDICIONAMIENTO

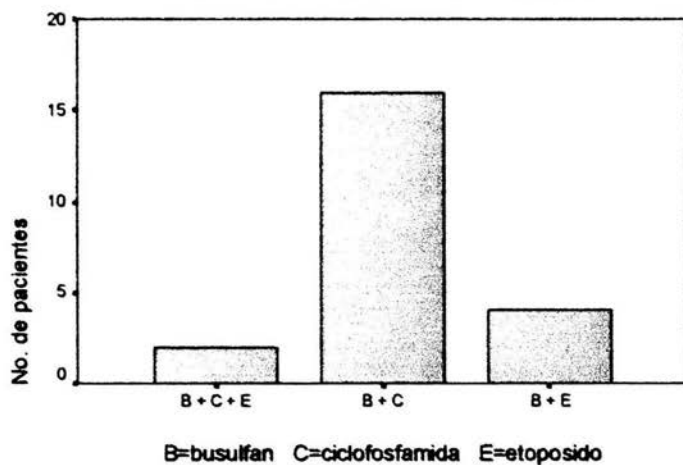


Figura No. 6



## EFFECTOS CARDIOLÓGICOS EN TMO

### ELECTROCARDIOGRAMA

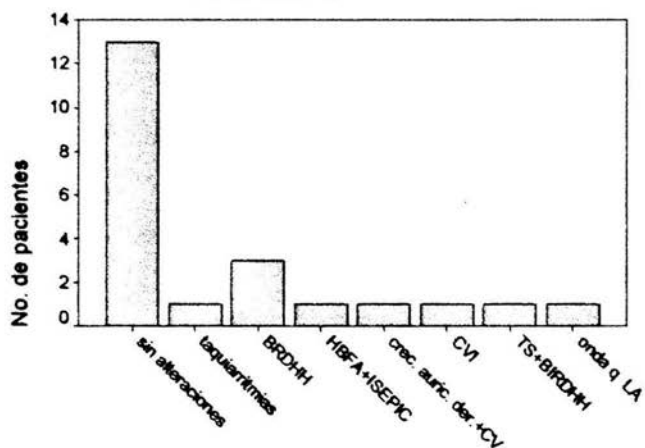


Figura No. 7

## EFFECTOS CARDIOLÓGICOS EN TMO

### CLASE FUNCIONAL DE NYHA

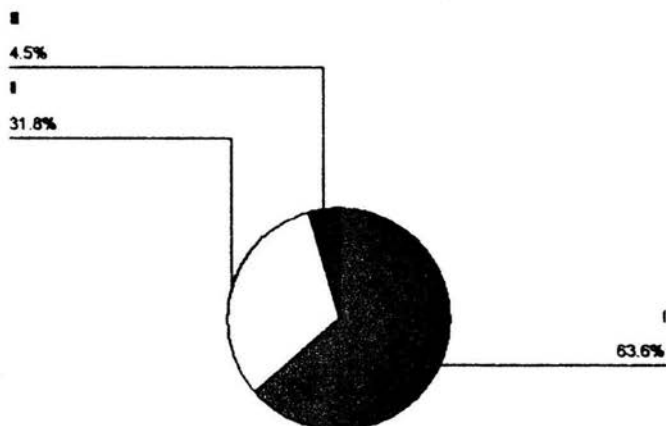


Figura No. 8

# EFFECTOS CARDIOLÓGICOS EN TMO

## ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUESPED

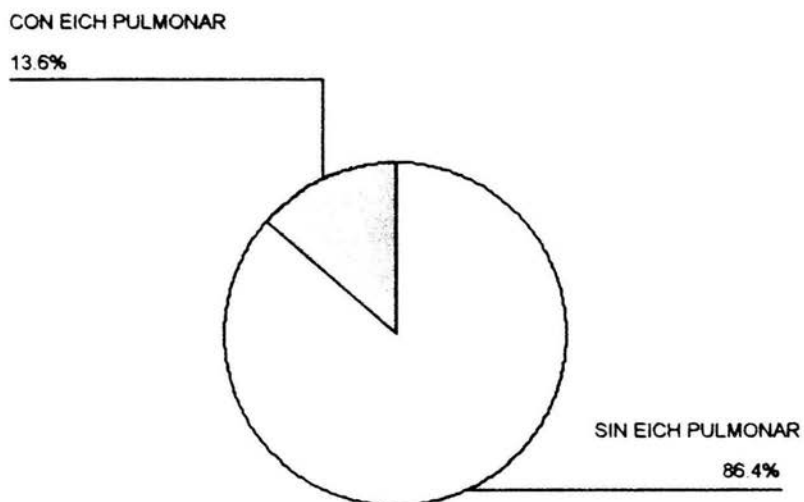


Figura No. 9

## DISCUSION

La meta del presente estudio fue identificar los hallazgos cardiológicos mediante diversos métodos de estudio como son el electrocardiograma, el ecocardiograma y la valoración médica en pacientes con diagnóstico de leucemia trasplantados de médula ósea que recibieron diversos esquemas de quimioterapia; como lo fueron el tratamiento de inducción a la remisión e intensificación además de un tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de médula ósea. Para fines del estudio se valoró a los pacientes independientemente del tiempo de postrasplante de médula ósea, siempre que cumplieran los criterios de inclusión.

De manera protocolizada, los pacientes siempre se valoran en el servicio de cardiología, sin embargo no se realizan medidas detalladas de los estudios de gabinete ya que solamente se informa un resumen de la función cardíaca y dependiendo de esto se considera al paciente apto para recibir quimioterapia. Del mismo modo, pacientes que ya están bajo tratamiento ameritan una nueva evaluación cada vez que reciben un nuevo esquema de quimioterapia.

En nuestro estudio tuvimos el objetivo de buscar alteraciones más detalladas que se relacionaran con los fármacos administrados.

Respecto a la edad de los pacientes la mayoría se encuentra en la 3ª década de la vida, esto es semejante a la literatura publicada de población adulta.<sup>1</sup>

En cuanto al diagnóstico de los pacientes estudiados, nuestro mayor porcentaje fue para la leucemia Mieloide Crónica con un 22.4%, esto varía con algunos estudios de los grandes centros como el realizado en Minnesota<sup>51</sup> de 1977 a 1997 en donde el mayor porcentaje fue para las leucemias agudas.

Nuestra gran desventaja fue que los días de postrasplante son muy variados; idealmente deben valorarse en etapas más cortas de días de postrasplante. La mayoría de los estudios que reportan a este tipo de pacientes hacen referencia a una fase aguda o subaguda; sin embargo nuestra intención fue la valoración en fase crónica o tardía, aunque también se captó a un paciente en fase subaguda con 47 días de postrasplante en el cual la única alteración encontrada fue un trastorno electrocardiográfico con bloqueo incompleto de rama derecha.

El tipo de trasplante más frecuente en nuestro hospital es el alogénico (81%), el estudio de Minesota reporta datos similares en cuanto al tipo de trasplante se refiere<sup>51</sup>.

De los efectos cardiológicos estudiados, los de mayor importancia fueron cambios en la frecuencia cardíaca, cambios electrocardiográficos, fracción de expulsión y clase funcional. Como se muestra en los resultados y en la conclusión, ninguno de los mencionados reporta una significancia estadística cuando se comparan con la quimioterapia administrada.

Cabe mencionar que algunos datos llaman la atención a pesar de no ser significativos, estos sugieren que se obtendrían mejores resultados cuando se valore una muestra mayor de pacientes.

Los efectos cardiológicos a los que nos referimos son la frecuencia cardíaca en donde una paciente fue considerada con taquicardia sinusal a pesar de tener una frecuencia cardíaca de 94 por minuto, pero se consideró con tal alteración ya que esta frecuencia no es normal en reposo.

Dos pacientes más también presentaron taquicardia sinusal pero asociada a otra alteración, el primero con 100 latidos por minuto más un BIRDHH, mientras que el segundo paciente tuvo 108 latidos en el momento del estudio más crecimiento de las cavidades derechas y un BIRDHH, los 2 presentaron una clase funcional II de la NYHA en el momento de su valoración. En 3 pacientes se detectaron BIRDHH, cada uno con un diagnóstico hematológico diferente (LMMC, LMC, LMA), pero este hallazgo electrocardiográfico fue considerado como una variante normal.

Una paciente con LMA se detectó con una onda Q en cara lateral alta no significativa para necrosis, otra paciente presentó criterios electrocardiográficos para crecimiento ventricular izquierdo, en ambas pacientes no se encontraron anomalías ecocardiográficas que confirmaran el diagnóstico. En un paciente con LLA se encontró bloqueo del fascículo anterior más isquemia subepicárdica difusa, quien además cursó con pericarditis y presentó derrame pericárdico de 6 meses de evolución que fue disminuyendo en forma paulatina durante su vigilancia. Durante la captura de datos de este paciente, se encontraba estable y con clase funcional I de la NYHA, sin embargo no fue posible realizar prueba de esfuerzo dadas las condiciones clínicas postrasplante.

Dos pacientes fallecieron dentro del tiempo que comprendió la fase del estudio, el primero fue el paciente que tenía crecimiento de cavidades derechas más BIRDHH y taquicardia, la causa de su muerte fue una bronquiolitis obliterante complicada ya que este paciente había desarrollado EICH pulmonar como complicación del trasplante. Estos cambios electrocardiográficos tienen relación con la patología pulmonar. El otro paciente que falleció y se describió con bloqueo fascicular anterior e isquemia subepicárdica difusa; presentó una recaída de su patología hematológica. (Fig. No. 7).

La fracción de expulsión estadísticamente no mostró ninguna significancia, aunque en una valoración intrapaciente antes y después del trasplante; 7 casos presentaron un 5 % de disminución de la FEVI. También se analizó esta variable comparada a la quimioterapia en forma individual y acumulada, esto es con las diferentes combinaciones de fármacos sin obtenerse un resultado significativo.

En el análisis de la Clase funcional de NYHA, 7 pacientes se encontraron en clase II y un paciente en clase III. Dos pacientes de la clase II y el paciente en case III además cursaban con complicación de EICH pulmonar, lo que puede explicar el deterioro de la clase funcional dado que no correspondían con la función ventricular izquierda medida por ecocardiograma. Además es probable que otras variables confusoras influyan en el resultado tanto de estos pacientes como en el resto (5 pacientes más en clase II) como lo es una pobre condición física por la misma patología de base (Figura 9).

Respecto a la bibliografía investigada, se ha visto que los pacientes que presentan alteraciones cardiológicas crónicas están relacionadas mas frecuentemente con el uso de antraciclinas, de ahí que existan diversos estudios que comenten diferentes alteraciones clínicas después de un año de tratamiento, en tanto que otros reportan alteraciones después de 4 años, sobre todo con el uso de doxorubicina que es uno de los fármacos mas estudiados, tales trastornos pueden ser disfunción ventricular izquierda oculta, cardiomiopatía, insuficiencia cardiaca, arritmias. La incidencia de insuficiencia cardiaca es dependiente de la dosis acumulada, así por ejemplo puede ser del 0.14% cuando se utiliza una dosis acumulada de 500mg por m<sup>2</sup>SC y del 18% a dosis de 700mg por m<sup>2</sup>SC<sup>10, 15, 16, 17, 18</sup>. Sin embargo en nuestro estudio como se ha comentado no se reportó ninguna relevancia estadística.

## CONCLUSION

El objetivo de nuestro estudio fue identificar los efectos cardiológicos por quimioterapia en pacientes con trasplante de médula ósea. Desafortunadamente, no se obtuvo ninguna significancia estadística de relevancia en las variables estudiadas, por lo que solamente referimos los hallazgos postrasplante (Electrocardiográficos, ecocardiográficos y clase funcional), concluyendo con un estudio descriptivo como fue planteado. Queremos remarcar que no se descarta que la población de estudio haya presentado efectos cardiológicos en fase aguda o subaguda de la quimioterapia, sin embargo el objetivo de estudio fue la búsqueda de cambios en fase crónica postrasplante.

En forma adicional podemos concluir que las dosis y esquemas de quimioterapia utilizados en este hospital son seguras en lo que a efectos cardiológicos respecta en la fase evaluada, esta comprende desde los 47 hasta 2290 días postrasplante. No obstante, no podemos hacer extensa esta aseveración para fases más tardías.

El estudio podría expresar mejores resultados con significancia estadística si el tamaño de la muestra fuera mayor, dado que hay variables que se acercan a una significancia más importante.

Finalmente sugerimos que los pacientes sometidos a trasplante que reciben altas dosis de quimioterapia; tengan un seguimiento más completo de la función cardiológica.

## ANEXO 1

### ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

El esquema de tratamiento para una LMA utilizado en este hospital es el siguiente:

#### INDUCCION A LA REMISION (Doble inducción)

(7/3) Arabinósido C 100mg x m<sup>2</sup>SC en infusión continua durante 24 hrs. por 7 días

Idarrubicina 12 mg m<sup>2</sup>SC por día para 2 hrs. por 3 días

(Al día 14 de iniciada la quimioterapia se toma aspirado de médula ósea (AMO) para valorar la presencia de blastos, si existen o bien de contar con cariotipo desfavorable o intermedio el día 21 se inicia la doble inducción).

(3/3)Arabinósido C 2 grs. x en infusión de 3 hrs cada 12 hrs por 3 días.

Mitoxantrona 10mg xm<sup>2</sup>SC por día durante 3 días

(La primera dosis de mitoxantrona se inicia al tercer día del arabinósido C).

Tratamiento de la intensificación (Paciente que después de un ciclo de inducción a la remisión o bien doble esquema se encuentra en remisión completa)

3 ciclos de arabinósido C 2 grs. x m<sup>2</sup>sc en infusión de 3 hrs cada 12 hrs por 4 días

VP 16 150mg xm<sup>2</sup>sc para una hora por 2 días iniciando el segundo día de arabinósido

Nota: Pacientes que serán sometidos a trasplante solo recibirán dos ciclos, el resto 3.



## TRATAMIENTO DE INTENSIFICACION

Todos los pacientes que alcanzan remisión completa deberán recibir 3 ciclos de intensificación o por lo menos 2 ciclos si es que cuentan con donador HLA compatible o bien están designados a autotrasplante. El esquema de quimioterapia lo iniciara una vez recuperado del ciclo anterior con neutrófilos de 1000 o 40000 plaquetas y será de la siguiente manera:

Colirio de prednisona o dexametasona 2 gotas en cada ojo cada 4-6 hrs por 7 días, iniciándose 12 hrs antes de la quimioterapia

Arabinósido C 2 grs. X m<sup>2</sup>SC en infusión de 3 hrs cada 12 hrs por 4 días

VP 16 150 mg xm<sup>2</sup>SC para una hora los días 2 y 3 del ciclo.

Nota: Rescate, 24 hrs después de la quimioterapia con FEC-GM, 5 microgramos Kg. /día hasta recuperar neutrófilos de 1000.

## TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

Deberá de iniciarse una vez concluido el tercer ciclo de intensificación (ya recuperado con neutrófilos totales de 1000 o bien con mas de 40000 plaquetas ) o bien por criterio medico al no aceptar el paciente la alternativa del trasplante.

A.- Arabinósido c 100mg xm<sup>2</sup>SC vía subcutánea cada 12 hrs por 5 días mas Idarrubicina 12 mgxm<sup>2</sup> SC en el día 3 y 4.

B.- Arabinósido C 100mg x m<sup>2</sup>SC subcutáneo cada 12 hrs por 5 días mas 6 mercaptopurina (6MCP) 100mg por 5 días

C.-Arabinósido C 100mg x m<sup>2</sup>SC subcutáneo cada 12 hrs por 5 días mas 1 gr. de ciclofosfamida intravenoso en infusión de una hora (día 3)

D.-Arabinósido C 100mg x m<sup>2</sup>SC subcutáneo cada 12 hrs por 5 días mas 6 MCP 100 mg por 5 días.

E.-Arabinósido C 1.5 gr. x m<sup>2</sup>SC en infusión de 12 hrs por 3 días (6 dosis), este ciclo deberá realizarse con el paciente hospitalizado y una vez recuperado deberá iniciar nuevamente con el ciclo (A).

Nota: En caso de encontrar persistencia de neutrófilos totales por debajo de 500 y/o plaquetas menos de 20000 se podrá reducir el tratamiento hasta en un 50% de la dosis en forma permanente.

## ANEXO 2

### ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA PARA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA)

#### A.-INDUCCION A LA REMISION (Riesgo habitual)

Oncovin 1.4mg m<sup>2</sup>SC via IV , en bolo( máximo 2 mg) : Días 1,7,14,21,28,35,42, del ciclo.

Prednisona 60mg m<sup>2</sup>SC via oral, Días: 1 al 42

Daunorrubicina: 45mg m<sup>2</sup>SC IV en bolo, días 1,21 y 42

L-asparginasa 7000 us m<sup>2</sup>SC intramuscular; días 1, 2, 3, 4, 5, 6,7

NOTA: Aspirado de medula ósea el día 28 Y 42 de tratamiento. Si no hay remisión completa el día 42, pasa a protocolo para refractarios.

#### B.-PROFILAXIS A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Quimioterapia intratecal: al documentar remisión completa

Metotrexate intratecal: 10 mg m<sup>2</sup>SC bimestral por 6 dosis

Posteriormente cada 4 meses por 6 dosis, excepto los pacientes de alto riesgo que continuaran cada 2 meses.

Radioterapia a encéfalo: Posterior al día 42 del ciclo al documentarse remisión completa.

### C.-CONSOLIDACIONES ROTATORIAS CADA 2 MESES

E-1 Oncovin.- 1.4 mg m<sup>2</sup>SC IV día 1

Prednisona 60 mg m SC días 1 al 14

Daunorrubicina 45mg m<sup>2</sup>SC IV en bolo día 1

E-2 Mitoxantrona 6mg m<sup>2</sup> SC día 1 IV en una hora

Arabinósido de citosina 75mg m<sup>2</sup>SC IV o subcutánea día 1 a 5

Prednisona 60 mg m<sup>2</sup>sc via oral, días 1-14

E-3 L- 7000us m<sup>2</sup> SC intramuscular días: 1-7

VP 16100mg m<sup>2</sup>SC IV día 1 y 14

6 Thioguanina 0 mg m<sup>2</sup>SC vía oral días 1 a 14

Prednisonam<sup>2</sup> SC día 1 A 14

E-4 Ciclofosfamida n bolo día 1

Metotrexate 200mg m<sup>2</sup>SC IV día 1 y 14 y tratamiento de rescate con ácido

folínico, 24 hrs después de su aplicación, 21mg iniciales y 6 mg cada 6 hrs por 6 dosis.

Prednisona 60mg m<sup>2</sup>SC día 1 a 14.

#### D.-MANTENIMIENTO

Mercaptopurina 80 mg m<sup>2</sup>SC vía oral diarios

Metotrexate 15 mg m<sup>2</sup>SC vía oral martes y viernes sin tratamiento de rescate.

El tratamiento de mantenimiento de administrara al finalizar la inducción a la remisión y entre cada consolidación con cifra mayor de 2000 leucocitos totales con la finalidad de mantener

estos entre 3000 y 4000 en caso de leucocitos totales mayores de 4000 y en ausencia de infección aumentar el mantenimiento. (Metotrexate a 20 mg/ m<sup>2</sup> SC).

## ANEXO 3

### ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA HYPERCVAD

#### FASE A:

A.-Ciclofosfamida 300mg m<sup>2</sup>Sc para 3 hrs cada 12 hrs, días 1 - 3 (6 dosis)

B.-Mesna 600mg m<sup>2</sup>SC en infusión continua para 24 hrs, inicia una hora antes de administrar la ciclofosfamida y termina 12 hrs después de terminada la última dosis de ciclofosfamida . Días 1-3.

C.-Doxorrubicina 50 mg m<sup>2</sup>Sc o daunorrubicina 45 mg m<sup>2</sup>SC para 2 hrs en el día 4

D.-Vincristina 2 mg Intravenoso en bolo, días 4 y 11

E.-dexametasona 40 mg intravenoso, días 1-4 y 11-14

F.-Profilaxis a sistema nervioso central con quimioterapia intratecal con metotrexate, 12 mg en el día 2 del ciclo y con arabinósido C 100mg en el día 7

G.-FEC-G, inicia 24 hrs posteriores al término de la quimioterapia, a una dosis de 10 mcg /Kg. SC cada 24 hrs hasta que la cuenta de leucocitos sea mayor de 30000.

El siguiente ciclo de quimioterapia deberá de iniciarse cuando el conteo de neutrófilos sea mayor de 1500 y el conteo plaquetario sea mayor de 60000, en el día 21 deberá de tomarse control de laboratorio cada tercer día hasta que se documenten plaquetas mayores de 60000 para iniciar el próximo ciclo.

## **FASE B:**

Metotrexate  $1\text{g}/\text{m}^2\text{SC}$  en infusión de 24 hrs, día 1

B.-Ácido folínico, 50 mg intravenoso, 12 hrs después de terminado el metotrexate, continuando con 15 mg h IV cada 6 hrs por 8 dosis, hasta que los niveles de metotrexate sérico sean menores de  $0.1\text{mcmoles}/\text{l}$ .

Nota: Se deberá de administrar ácido folínico 50 mg IV cada 6 hrs en caso de que los niveles de metotrexate sean elevados (al final de la infusión ,mas de  $20\text{mcmoles}/\text{l}$ ,24 hrs mas de  $1\text{mcmol}/\text{L}$ ,48 hrs mas de  $0.1\text{mcmol}/\text{L}$ )

C.-Citarabina 3 gr.  $\text{m}^2\text{SC}$  para 2 hrs cada 12 hrs, día 2y 3 (4 dosis)

D.-Profilaxis a sistema nervioso central, como se indica en la Fase A

E.-Uso de FEC-G como se indica en la fase A

La dosis de quimioterapia deberá de reducirse en los siguientes casos:

Ara C  $1\text{gr. m}^2\text{SC}$  en pacientes mayores de 60 años o creatinina mayor de  $2\text{mg}/\text{dl}$  o nivel de metotrexate al término de la infusión de más de  $20\text{mcmol}/\text{L}$

Vincristina a  $1\text{mg}$  en caso de que la bilirrubina total sea mas de  $2\text{mg}/\text{dl}$

Doxorrubicina o daunorrubicina al 75% de la dosis en caso de bilirrubinas  $2-3\text{mg}/\text{dl}$  y al 25 5 con bilirrubina total mayor de  $4\text{mg}/\text{dl}$

Metotrexate al 50% para creatinina de mas de  $2\text{mg}/\text{dl}$ , al 25% en caso de creatinina mayor de  $3\text{mg}/\text{dl}$  y al 50 o al 25% en caso de nefrotoxicidad por esquemas previos de tratamiento.

Se dará profilaxis antimicrobiana con ciprofloxacino 500mg vía oral cada 12 hrs, fluconazol 200mg cada 24 hrs y aciclovir 200mg cada 12 hrs.

El total de ciclos a completar será de 4 con sus fases A y b, mantenimientos (24 meses)

6 mercaptopurina 50 mg vía oral por día

Metotrexate 20 mg /m<sup>2</sup>SC cada semana vía oral

Vincristina 2 mg IV cada mes



#### Anexo 4

### ESCALAS DE VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO: KARNOFSKY Y ECOG (OMS)

#### DESCRIPCIÓN DE LA ESCALAS

##### Escala ECOG (OMS)

Valora como van evolucionando las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía.

Es un dato más a tener en cuenta a la hora de plantear un tratamiento, revisar el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.

Ambas escalas valorar de 0-100 la escala KARNOFSKY y de 0-5 la ECOG, la autonomía, seguridad (como necesidades) y el aspecto psico-social del paciente.

E. KARNOFSKY: desde 100 a 80.

ECOG: desde 0 a 1

Describen a un individuo capaz de realizar un trabajo y actividades normales, sin necesidad de cuidados especiales.

E. KARNOFSKY: desde 70 a 50

ECOG: desde 2 a 3

Describen a un individuo no apto para el trabajo, capaz de vivir en la casa, satisfacer la mayoría de las necesidades y siendo necesaria ayuda de importancia variable.

E. KARNOFSKY: desde 40 a 0

ECOG: desde 4 a 5

Describe un individuo incapaz de satisfacer sus necesidades y necesitando asistencia equivalente a la de un hospital, la enfermedad puede agravarse rápidamente.

## **ANEXO 5**

Los criterios que debe de reunir un paciente con diagnóstico de leucemia aguda (LLA ,LMA, LMC ) para recibir quimioterapia son los siguientes:

Edad: 15-60 años

Ambos sexos

Sin quimioterapia o radioterapia previa

Karnofsky igual o mayor de 60% o ECOG menor de 3.

Creatinina sérica y bilirrubina total igual o menor a 2

Prueba inmunológica de embarazo negativa

Expectancia de vida mayor de 48 hrs

VIH negativo

## Anexo 6

### CLASE FUNCIONAL

#### DEFINICIÓN CONCEPTUAL

La clase funcional es la manifestación de la gravedad de los síntomas en ejercicio y del grado de limitación funcional en la insuficiencia cardíaca. La clasificación de la New York Heart Association (NYHA), describe esta condición en cuatro clases:

Clase I.- Sin limitación física

Clase II.- Limitación leve durante la actividad física ordinaria, sin limitación al reposo pero con síntomas con actividad física ordinaria.

Clase III.- Limitación importante durante la actividad física menor a la ordinaria.

Clase IV.- Incapacidad para cualquier actividad física/ síntomas al reposo.

#### DEFINICIÓN OPERACIONAL

Basada en la clasificación de la NYHA, de acuerdo a lo referido por el paciente, mediante su cita en la consulta.

Tipo de variable: Ordinal

Categorías: Clase: I, II, III, IV

**Anexo 7**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

REGISTRO No. \_\_\_\_\_

Por medio de la presente, acepto participar en el estudio efectos cardiológicos por quimioterapia en pacientes con leucemia. Este título es complejo para mi comprensión, sin embargo; se me ha explicado que el estudio consiste en realizar un ecocardiograma el cual es un procedimiento habitual para valorar la función cardíaca. Este estudio diagnóstico consiste en colocarme sobre una camilla acostado en posición boca arriba. Se utiliza un transductor que es un aparato pequeño que se posiciona sobre el tórax para obtener la imagen en la pantalla y valorar mi corazón. Se ha hecho de mi conocimiento que el propósito del proyecto es conocer la función del corazón y las medidas del mismo. No existen complicaciones de este estudio. Estoy informado de que los datos obtenidos son de carácter confidencial así como conservo el derecho de retirarme del estudio sin que afecte la atención médica que recibo.

México D.F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR

## Anexo 8

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_

Sexo \_\_\_\_\_

Fecha de Valoración \_\_\_\_\_

Fecha Post-trasplante de médula ósea (en días) \_\_\_\_\_

Tipo de trasplante \_\_\_\_\_

Diagnostico \_\_\_\_\_

Tx previo a trasplante \_\_\_\_\_

Acondicionamiento \_\_\_\_\_

### ECOCARDIOGRAMA

Ventrículo izquierdo:

FE \_\_\_\_\_ Previa \_\_\_\_\_ Actual \_\_\_\_\_

Patrón de llenado ventricular \_\_\_\_\_

Diámetro sistólico \_\_\_\_\_

Diámetro diastólico \_\_\_\_\_

Movilidad \_\_\_\_\_

Ventriculo derecho:

Fracción de expulsión: \_\_\_\_\_

Diámetro diastólico: \_\_\_\_\_

Diámetro sistólico: \_\_\_\_\_

### ELECTROCARDIOGRAMA

Basal \_\_\_\_\_

—

Actual \_\_\_\_\_

—

Clase funcional NYHA \_\_\_\_\_

TA \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_ FR \_\_\_\_\_

EICH \_\_\_\_\_ PULMONAR \_\_\_\_\_ HEPATICO \_\_\_\_\_ PIEL \_\_\_\_\_

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:**

Septiembre 2003 a Diciembre..... Captación de pacientes del servicio de Hematología.

Realización de los estudios de gabinete mediante ecocardiograma y electrocardiograma.

Enero del 2004..... Captura de datos a programa de computadora y análisis.

Febrero y Marzo del 2004..... Escritura de conclusiones y discusión de la tesis.



## BIBLIOGRAFIA

- 1.-Armitage JM. Bone marrow transplantation. The New England Journal of Medicine. 1994; 12:1-26
- 2.-Fauci AS. Harrison's Principles of Internal medicine. Ed. McGraw-Hill. 14<sup>th</sup> Edition. 1998:680-707.
- 3.-Isadore B. Preparative regimens marrow transplantation: Introduction .Seminars in oncology; 1993:20 1-2
- 4.-Raymond M, Lowenthal MD, Kristine EB, et al. Toxicity of chemotherapy. Haematology/oncology clinics of North America. 1996:10967-90
- 5.-Tjeeddsma G, Meinami M, Van der G. Detection of anthracycline induced cardiac asymptomatic patients with normal left function: autonomic versus echocardiographicHeart;1999;81 :419-23
- 6.-Billingham ME, Bristow MR. Evaluation of anthracycline cardiotoxicity: predictive ability and functional correlation of endomiocardial biopsy. Cancer Treatment Symposia. 1984;3:71-6
- 7.-Shan and et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity. Annals of internal Medicine.1996; 125:1-23

8.-Steinberg JS, Cohen AJ, Wassermann AG, et al. Acute arrhythmogenicity of doxorubicin administration. *Cancer*. 1987;60:1213-8

9.-Von Hoff DD, Rozenzweig M, Lanyard M, et al. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases. *Am J. Med*. 1977; 62:200-8

10.-Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979; 91:710-7

11.-Praga C, Beretta G, Vigo PL, et al. Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients. *Cancer Treat Rep*. 1979; 63:827-34

12.-Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan C. cardiac failure and dysrhythmias 6-19 years after anthracycline therapy: a series of 15 patients. *Med Pediatr Oncol*. 1995; 24:352-61

13.-Lewis AB, Crouse VL, Evans W, et al. Recovery of left ventricular function following discontinuation of anthracycline chemotherapy in children. *Pediatrics*. 1981; 68:67-72

14.-Haq MM, Legha SS, McKenzie WB, et al. Doxorubicin-induced congestive heart failure in adults. *Cancer*. 1985;56:1361-5

15.-Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA*. 1991; 266:1672-7

16.-Steinherz L, Stenherz P. Delayed cardiac toxicity from anthracycline therapy. *Pediatrician*. 1991; 18:49-52

17.-Leandro J, Dyck J, Poppe D, et al. Cardiac dysfunction late after cardiotoxic therapy for childhood cancer. *Am j Cardiol*. 1994; 74:1152-6

18.-LaMonte CS, Yeh SD, Straus DJ, et al. Long-term follow-up of cardiac function in patients with Hodgkin's disease treated with mediastinal irradiation and combination chemotherapy including doxorubicin. *Cancer Treat Rep*. 1986; 70:439-44

19.-Teiche BA Antitumor alkylating agent. In: deVira Jr Vt, Hellman S, Rosemberg SA, editors. *Cancer; principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott-raven, 1997:405-18

20.-Eder JP, Antman K, Peters W, et al. High-dose combination of alkylating agent chemotherapy with autologous bone marrow support for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:1592-7

21.-Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as risk factor. *Blood* 1986; 68:1114-8

22.-Gardner SF, Lazarus HM, Berdnarczyk EM, et al .High-dose cyclophosphamide-induced myocardial damage during BMT: assesment by positron emission tomography. Bone Marrow Transplant 1993; 12:139-44

23.-Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a perspective evaluation of new dosing regimens. J clin Oncol 1991; 9:1215-23

24.-Dow E, Schulman H, Angura E. Cyclophosfamide cardiac injury mimicking acute myocardial infarction .Bone Marrow Transplant 1993;12:169-72

25.-Gottdiener JS, Appelbaum FR Ferrans VJ, et al. Cardiotoxicity associated with high dose cyclophosphamide therapy. Arch Inter Med 1981; 141:758-63

26.-Appelbaum F, Strauchen JA, Garw Jr, et al. Acute lethal carditis caused by high-dose combination chemotherapy. A unique clinical and pathological entity. Lancet 1976; 1:58-62

27.-Cazin B, Gorin NC, Laporte JP, et al. Cardiac complications after bone marrow transplantation. A report on a series of 63 consecutive transplantations. Cancer 1986; 57:2061-9

28.-Buckner CD, Rudolph RH, Fever A, et at. High-dose cyclophosphamide therapy for malignant disease. Toxicity, tumor response and the effects of stored autologous marrow. Cancer 1972; 29:357-65

29.-Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD, et al. Regimen related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*.1988; 6:1562-68

30.-Stenherz LJ, Steinherz PG, Mangiacasale D, et al. Cardiac changes with cyclophosphamide. *Med Pediatr Oncol* 1981; 9:417-22

31.-Bearman SI, Petersen FB, Schort RA, et al. Radionuclide ejection fractions in the evaluation of patients being considered for bone marrow transplantation: risk for cardiac toxicity. *Bone Marrow transplant* 1990; 5:173-77

32.-Kupari M, Volin L, Suokas A, et al. Cardiac involvement in bone marrow transplantation: electrocardiographic changes, arrhythmias, heart failure and autopsy findings. *Bone Marrow Transplant* 1992; 8:127-32

33.-Dow E, Schulman H, Agura E, et al. Cyclophosphamide cardiac injury mimicking acute myocardial infarction. *Bone Marrow Transplant* 2001; 9:116-33.

34.-Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood* 1986; 68:1114-18

35.-Buja LM, Ferrans BJ, Garw RG, et al. Cardiac pathologic findings in patient treated with bone marrow transplantation. *human pathol* 1976; 7:17-45

- 36.- Kupari M, Volin M, Suokas A, et al. Cardiac involvement in bone marrow transplantation: electrocardiographic changes, arrhythmias, heart failure and autopsy findings. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5:91-8
- 37.-Ehrsson H, Hassan M, Ehrebo M, et al. Busulfan pharmacokinetics. *Clin Pharmacol ther* 1983; 34; 86-9
- 38.-Hartmann O, Benhamou E, Beaujean F, et al. High-dose busulfan and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation support in advanced malignancies in children: a phase II study. *J Clin oncol* 1986; 4: 1804-10
- 39.- Myleran. Physicians desk Reference. Montvale (NJ): Medical Economics Inc., 1999; 1181-4
- 40.-Litter WR, Kay JH, Hasleton PS, et al. busulfan lung. *Thorax* 1969;24:639-55
- 41.-Oliner H, Schwartz R, Rubio Jr F, et al. Interstitial pulmonary fibrosis following busulfan therapy. *Am J Med* 1961; 31: 134-9
- 42.-Steward CF, Ratain MJ. Topoisomerase interactive agents. In: deVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1997:452-67

- 43.-Doll DC, list AF, Greco A, et al. Acute vascular ischemic events after cisplatin- based combination chemotherapy for germcell tumours of the testis. *Ann Inter Med* 1986; 105:48-51
- 44.-Samuels BL, Vogelzang NJ, Kennedy BJ. Severe vascular toxicity associated with vinblastine, bleomycin and cisplatin chemotherapy. *Cancer chemother pharmacol* 1987; 19:253-6
- 45.-Schwarzer S, Eber B, Greinix H, et al. Non-Q-wave myocardial infarction associated with bleomycin and etoposide chemotherapy. *Eur Heart J* 1991; 12:748-50
46. -VePesid Physicians Desk reference. Montvale (NJ): Medical Economics Company Inc. 199; 804-6
- 47.-Cohen MH, Broder LE, Fossieck BE, et al. Phase II clinical trial of weekly administration of VP-16-213 in small-cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1977; 61:489-90
- 48.-Aisner J, Whitacre M, Van Echo DA, et al. Combination chemotherapy for small-cell carcinoma of the lung: continuous verses alternating-non –cross-resistant combinations. *Cancer Treat Rep* 1982; 66:221-30
- 49.-Airey CL, Dodwell DJ, Joffe JK, et al. Etoposide-related myocardial infarction. *Clin oncol* 1995; 7:135

50.-Schechter JP, Jones SE, Jackson RA. Myocardial infarction in a 27 year-old woman: possible complication of treatment with VP 16-213, mediastinal irradiation or both .Cancer Chemother Rep 1975; 59:887-8

51.-Murdich T, Weisdorf DJ. Serious cardiac complications during bone marrow transplantation at the university of Minnesota, 1977-1997. Bone Marrow Transplantation 2001; 28:283-87



## REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación 3 SE Unidad de adscripción HECMN S.XXI

**Autor:**

Apellido

Paterno González Materno Diego Nombre Asunción

Matrícula 10767398 Especialidad Med. Interna Fecha Grad. 25/02/04

**Asesor:**

Apellido

Paterno Fernández Materno Muñoz Nombre María de Jesús

Matrícula 10155812 Especialidad Cardiología Registro 209/03

**Título de la Tesis:**

EFFECTOS CARDIOLÓGICOS POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES

CON LEUCEMIA CON TRASPLANTE DE MEDULA ÓSEA

**Resumen**

El trasplante de medula ósea en pacientes con leucemia es un procedimiento riesgoso para la vida del paciente sobre todo por los agentes farmacológicos que se utilizan ya que producen grandes efectos secundarios. En este estudio se incluyeron a 22 pacientes del servicio de Hematología de este hospital que ya habían sido trasplantados de medula ósea, sin importar el tiempo de postraplante; el objetivo fue investigar los efectos cardiológicos mediante estudios de electrocardiograma, ecocardiograma y valoración clínica. Dentro de los resultados podemos mencionar que las variables investigadas en este estudio cuando se correlacionaron con la quimioterapia, no tuvieron ninguna relevancia estadística de importancia, debido principalmente al tamaño de la muestra. Dentro de las alteraciones encontradas destacan las que se presentaron en la frecuencia cardíaca, cambios electrocardiográficos, fracción de expulsión y clase funcional.

**Palabras Clave**

1) Cardiotoxicidad      2) Quimioterapia      3) Trasplante de medula ósea

4) \_\_\_\_\_ 5) \_\_\_\_\_ Pags. \_\_\_\_\_ llus \_\_\_\_\_

*(Anotar el Número real de páginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada.)*

*Para ser llenado por el Jefe de Educación e Investigación Médica.*

Tipo de Investigación: Clinica      (C1)  
 Tipo de Diseño: Transversal      (CL2)  
 Tipo de Estudio: Prospectivo      TE301