



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**CARDIOTOXICIDAD RELACIONADA AL
TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA EN
EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GOMEZ**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA
ESPECIALIDAD EN:**

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

Dr. Jerónimo Sánchez Medina

TUTOR

Dr. Sergio Gallegos Castorena
Jefe de Servicio de Oncología Pediátrica
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"



MÉXICO, D. F.

Agosto

2006



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 AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**CARDIOTOXICIDAD RELACIONADA AL TRATAMIENTO
CON ANTRACICLINAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

Dr. Jerónimo Sánchez Medina

TUTOR

Dr. Sergio Gallegos Castorena

Jefe de Servicio de Oncología Pediátrica
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

MÉXICO, D. F.

Agosto

2006

DEDICATORIA

A mis padres y hermanos, por su apoyo en todos estos años

INDICE

1. Antecedentes	3
1.1 Leucemia Mieloblástica Aguda.....	3
1.2 Antraciclinas.....	5
1.3 Cardiotoxicidad.....	7
2. Marco Teórico.....	9
1.1 Protocolo HIM 008/2003.....	9
1.2 Fisiopatología.....	10
1.3 Ecocardiografía para el diagnóstico de cardiotoxicidad.....	11
1.4 Cardiotoxicidad según la OMS.....	12
3. Planteamiento	12
4. Justificación.....	12
5. Objetivos.....	13
6. Hipótesis.....	13
7. Métodos.....	13
8. Plan de Análisis Estadístico.....	14
9. Descripción de Variables.....	14
9.1 Dependientes.....	14
9.1.1 Protocolo HIM 008/2003.....	14
9.1.2 Daunorrubicina.....	14
9.1.3 Mitoxantrona.....	15
9.1.4 Dexrazoxane.....	15
9.2 Independientes.....	15
9.2.1 Cardiotoxicidad.....	15
9.3 Criterios de Inclusión.....	16
9.4 Criterios de Exclusión.....	16
9.5 Criterios de Eliminación.....	16
10. Limitaciones.....	16
11. Resultados.....	17
12. Discusión.....	19
13. Referencias.....	21
14. Apéndice.....	22

I) ANTECEDENTES:

I.1) LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA

La Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) es una neoplasia maligna rara en la edad pediátrica que representa aproximadamente el 15% de las leucemias en la edad pediátrica, sin embargo es responsable de cerca del 30% de las muertes por leucemia. A pesar de haber presentado un incremento en la supervivencia continúa teniendo una alta tasa de mortalidad. Este incremento se debe a varios factores como el uso de quimioterapia más intensa y la mejoría en el tratamiento de soporte. Se ha reportado tasas de supervivencia de 25 a 49% en grupos de pacientes tratados únicamente con quimioterapia. (1, 2)

La LMA se define como el aumento en el número de células mieloides en la médula ósea y las alteraciones en su maduración, las cuales resultan en insuficiencia hematopoyética (granulocitopenia, trombocitopenia o anemia) con o sin leucocitosis. (1). En Estados Unidos, se estima que presenta una incidencia anual de aproximadamente 2.4 por cada 100,000 con un aumento progresivo relacionado a la edad, llegando a un pico de incidencia máximo en adultos mayores de 65 años de 12.6 por cada 100,000. Durante los años 70's, se realizaba el diagnóstico únicamente basados en las alteraciones a la examinación patológica de la médula ósea y sangre periférica. Las tasas de supervivencia a 5 años se estimaban alrededor del 15%, en los últimos años, se han desarrollado avances en terapéutica y en su clasificación, lo que se traduce en tasas de supervivencia reportadas en pacientes menores de 65 años de edad hasta de 40%.

La presentación clínica de la LMA es diversa y con signos y síntomas no específicos, pero usualmente atribuibles a la infiltración leucémica a la médula ósea con la citopenia anteriormente citada. Típicamente, los pacientes experimentan fatiga, alteraciones hemorrágicas, infecciones, fiebre, palidez, disnea. Puede presentarse, por infiltración a diferentes órganos, manifestaciones como hepatomegalia, esplenomegalia linfadenopatía, dolor óseo, alteraciones neurológicas. De igual forma, puede haber hiperleucocitosis, que puede causar sintomatología asociada a leucostasia como disfunción ocular o a nivel de la vasculatura cerebral, por otra parte, otra entidad asociada que se puede encontrar en la presentación clínica de esta enfermedad es el síndrome de lisis tumoral.

El diagnóstico de LMA se basa en la identificación morfológica de los mieloblastos en preparaciones de sangre periférica y de médula ósea con tinción de Wright-Giemsa. Este análisis muestra células con núcleo irregular y redondeado, nucleolo y muy poco citoplasma. En el citoplasma frecuentemente se encuentran finos gránulos azulofílicos y un número variable de éstos gránulos con lisosomas, llamados cuerpos de Auer.

Se requiere un mínimo de 30% de mieloblastos en el estudio de la médula ósea para considerar diagnóstico definitivo de LMA.

Una vez realizado el diagnóstico definitivo y su diferenciación con la Leucemia Linfooblástica Aguda, y de manera muy importante, antes de iniciar tratamiento, se debe identificar el subtipo morfológico y genético, ya que ésta, es una entidad heterogénea, causada por varios mecanismos patogénicos. Por lo anterior, basada en la morfología de los blastos y su reactividad a tinciones histoquímicas que incluyen la mieloperoxidasa, el Sudan Negro y las esterasas alfa-naftilacetato y naftilbutirato, se cuenta con una clasificación que divide la LMA de acuerdo a su particular linaje mielóide y grado de diferenciación celular. La subclasificación de la LMA se basa en los lineamientos propuestos por la FAB (French-American-British) que dividen a esa entidad oncológica en 9 subgrupos los cuales se identifican a continuación (1):

Tabla 1. Clasificación de la L. M. A. por la FAB		
<i>Subtipo</i>	<i>Nombre</i>	<i>% casos</i>
M0	Leucemia Mieloblástica Aguda con mínima diferenciación	3
M1	Leucemia Mieloblástica Aguda sin maduración	15-20
M2	Leucemia Mieloblástica Aguda con maduración	25-30
M3	Leucemia Promielocítica Agua	5-10
M4	Leucemia Mielomonocítica Aguda	5-10
M4Eo	Leucemia Mielomonocítica Aguda con eosinófilos anormales	5-10
M5	Leucemia Monolítica Aguda	2-9
M6	Eritroleucemia	3-5
M7	Leucemia Megacariocítica Aguda	2-12

Se cuenta con varios factores pronósticos adversos de acuerdo con su respuesta a la quimioterapia y a la predicción de recaída, como son la edad mayor a 60 años, sexo femenino, leucocitos mayores a 20,000/mm³ al diagnóstico, inmunofenotipo desfavorable, CD 34 positivo, DHL elevada al diagnóstico, cariotipo desfavorable, LMA secundaria a quimioterapia. Los mayores de 60 años presentan supervivencia a 5 años de <10%. De acuerdo a lo anterior, se han formado 3 grupos de acuerdo al pronóstico (riesgo de recaída), los cuales se enlistan a continuación:

Tabla 2. Factores Pronósticos para Recaída en Pacientes con LMA		
<i>FAVORABLE</i>	<i>INTERMEDIO</i>	<i>NO FAVORABLE</i>
20% Menores de 60 años Mieloblastos con t(15;17), t(8;21) Más común en jóvenes Tasa de remisión de 85% Riesgo de recaída del 30 al 40%	Mieloblastos con calotipo normal o anormalidades citogenéticas (11q23) Menores de 60 años	15% 15 a 60 años Mieloblastos con alteraciones citogenéticas que de 2 o más cromosomas, monosomías del 5 o 7, del5q o anormalidades brazo largo cromosoma 3 Tasa de supervivencia a 5 años de <20 %

El tratamiento de la LMA tiene como primer objetivo, inducir la remisión y posteriormente prevenir la recaída. Inducción y Post-Inducción.

La Remisión se define como la presencia de menos del 5% de mieloblastos en el estudio de la médula ósea, junto con la recuperación de las cifras de sangre periférica.

Por más de 30 años, la Doxorubicina, Daunorrubicina y la Cytarabina han sido utilizadas en esta fase del tratamiento. Con estos dos medicamentos o sus analogos, se estima una remisión en el 70 al 80% de los casos (1).

1.2) ANTRACICLINAS

Las Antraciclina han sido utilizadas desde los años 60´s dentro de la práctica oncológica y ha sido una potente droga para el tratamiento del cáncer desde entonces, utilizándose en aproximadamente el 60% de los pacientes pediátricos con cáncer. Se clasifican dentro de los antibióticos antitumorales (rhodomicinas) aislados de un bacilo llamado actinomiceto *Streptomyces*.

En este grupo se incluyen a la daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina e idarrubicina. Los reportes de cardiotoxicidad asociada al uso de este tipo de medicamentos ha sido la principal limitante para su utilización. Existe evidencia de diferentes factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de la cardiomiopatía asociada al uso de antraciclina, aunque se ha reportado de igual manera, que en pacientes sin factores de riesgo identificados se desarrolla dicho efecto adverso, aunque en todos ellos la dosis acumulada superior a los 300 a 500mg por metro cuadrado de superficie corporal (dependiendo la serie) es constante, llegando a considerarse en estudios retrospectivos una incidencia a 10 años posterior al término del tratamiento del 59% (aproximadamente el triple que los que recibieron dosis menores).

La Doxorubicina ha sido la más utilizada y por ende, la más estudiada. En base a la Doxorubicina, se han desarrollado y utilizado las nuevas antraciclina y de igual manera se ha identificado la cardiotoxicidad relativa, es decir, comparando la toxicidad asociada a doxorubicina, se estima la producida por otros agentes en igualdad de circunstancias de administración. A continuación se presenta la cardiotoxicidad relativa de algunas antraciclina (4, 5, 6, 7, 10):

<i>Tabla 3. Toxicidad Relativa de las Antraciclina</i>	
Doxorrubicina	1.0
Daunorrubicina	0.75
Mitoxantrona	0.5

El Índice de Cardiotoxicidad se entiende por la equivalencia reportada en función a la dosis de doxorubicina y su utilidad es la de utilizar una variable

aunque se administran diferentes antraciclinas como es el caso del protocolo HIM 008-2003.

Las antraciclinas han sido estudiadas por muchos años y se han identificado numerosos factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad asociada. A continuación se enlistan los factores de riesgo a considerar previo a la administración de antraciclinas.

<i>Tabla 4. Factores de riesgo para Cardiomiopatía relacionada a Antraciclinas</i>
Edad pediátrica al inicio del tratamiento o mayor a 70 años
Sexo femenino
Tipo de enfermedad oncológica
Raza negra
Coexistencia de trisomía 21
Quimioterapia combinada (ciclofosfamida principalmente)
Radioterapia mediastinal (previa o coadyuvante)
Cardiopatía previa (coronaria, valvular o miocárdica)
Hipertensión Arterial Sistémica
Hipertermia
Hepatopatía previa
Dosis acumulada mayor a 300 a 500mgm ² sc (dependiendo la serie)

Se encuentra descrito que los efectos inmediatos del uso de este medicamento son la mielosupresión, náusea y vómito, así como arritmias cardíacas, los cuales se consideran reversibles. A dosis de 60 a 180mg por metro cuadrado de superficie corporal la cardiotoxicidad asociada es muy rara en el primer día de administración hasta el primer mes. El mayor efecto adverso es la miocardiopatía seguida de Insuficiencia cardíaca congestiva a largo plazo, pudiendo ser en la mayoría de las ocasiones evidente de 4 a 20 años después de la finalización del tratamiento. (3)

En un estudio de Cohorte reciente realizado por Kremer y cols. donde se estudia la incidencia de insuficiencia cardíaca a largo plazo asociada a cardiotoxicidad por antraciclinas en 607 pacientes pediátricos con diferentes enfermedades oncológicas se corrobora que ésta, es de carácter dosis-dependiente, asimismo, se encontró que el riesgo de cardiotoxicidad aumenta con la dosis acumulada, el sexo femenino, el tipo de enfermedad oncológica, la coexistencia de trisomía 21, la raza negra y la exposición a ciclofosfamida, así como la edad pediátrica al momento del inicio del tratamiento. Analizaron dichos casos en un periodo comprendido entre 1976 y 1996, reportando una incidencia de insuficiencia cardíaca clínicamente detectable relacionada a la administración de antraciclinas del 5% (17 de 607 pacientes) a 15 años de haber concluido tratamiento, siendo del 2% a 2 años. (6)

1.3) DIAGNÓSTICO

Para determinar la presencia de Cardiotoxicidad relacionada a la administración de Antraciclinas comprende la monitorización previa, durante y posterior al tratamiento.

Existen manifestaciones clínicas cuya presentación usualmente depende del momento de administración de dicho agente quimioterapéutico, pudiendo así englobarse en las siguientes categorías (6,7, 10).

Tabla 5. Manifestaciones clínicas de Cardiotoxicidad por Antraciclinas		
<i>AGUDAS</i>	<i>SUB AGUDAS</i>	<i>CRONICAS</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Durante quimioterapia principalmente • Arritmias • Derrame pericárdico • Insuficiencia Cardíaca Aguda por reducción contráctil 	<ul style="list-style-type: none"> • Aproximadamente desde el primer mes hasta los 2 años posteriores al tratamiento (pico 1 a 3 meses) • Insuficiencia Cardíaca Congestiva clínica o sub-clínica 	<ul style="list-style-type: none"> • Posterior a los 2 años de concluido tratamiento • Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Existen diferentes puntos de vista, ya que lo anterior no es una clasificación establecida para la división de las manifestaciones clínicas de acuerdo al tiempo de presentación, ya que algunos autores las subdividen en tempranas y tardías considerando en el primer caso la aparición desde la administración de la quimioterapia hasta el primer año de vida y la siguiente después del año de haber concluido el tratamiento. (6)

Se cuenta con diferentes procedimientos diagnósticos para la monitorización de la función miocárdica los cuales pueden ser utilizados en diferentes etapas del tratamiento, los cuales citamos a continuación con sus diferentes ventajas y desventajas.

Tabla 6. Procedimientos Diagnósticos Utilizados para Cardiotoxicidad Relacionada a Antraciclinas	
Examen físico	Poca especificidad
Electrocardiografía	Poca especificidad
Ecocardiografía seriada	Confiable, disponibilidad
Angiografía con anticuerpos radiomarcados anti-miosina	Alta sensibilidad para necrosis celular, baja especificidad
Biopsia Endomiocárdica	Mayor confiabilidad, relativa

A continuación analizaremos los diferentes métodos diagnósticos anteriormente citados.

Examen Físico: Se basa en la identificación de los signos y síntomas relacionados con la insuficiencia cardíaca como son la disnea, derrame pleural, estertores pulmonares, ritmo de galope, taquicardia, ingurgitación yugular, edema de miembros inferiores, hepatomegalia, entre otros. Su presentación es común al instalarse el daño miocárdico ya descrito, pero carecen de especificidad y su uso se limita a la identificación sindrómica de la entidad.

Electrocardiografía: Los cambios electrocardiográficos asociados a esta miocardiopatía inicialmente incluyen varias arritmias reversibles encontrando principalmente la taquicardia sinusal. Las manifestaciones tardías incluyen aplanamiento de la onda T, segmento QT prolongado y disminución en el voltaje de la onda R. Al igual que el examen físico, carece de especificidad y su uso se limita como parte de un protocolo inicial de evaluación cardíaca por su amplia distribución y fácil accesibilidad.

Ecocardiografía seriada: La medición de la fracción de eyección es una herramienta no invasiva y sensible de detección primaria y seguimiento de la cardiotoxicidad relacionada a antraciclinas, así como un procedimiento de relativo bajo costo y accesible. Como ventajas agregadas a este procedimiento diagnóstico es que no exponen al paciente a radiación alguna. Por lo anterior, se considera que la medición de la fracción de eyección por ecocardiografía debe ser parte del abordaje de rutina en la sospecha y monitorización de daño miocárdico asociado a quimioterapia. Por otra parte, se considera que no tienen un valor predictivo para detectar pacientes que desarrollarían insuficiencia cardíaca congestiva secundaria al tratamiento con antraciclinas. Lo reportado por Leipshultz y Colan (6) sugiere que una fracción de eyección y acortamiento disminuidas a un año de la quimioterapia correlaciona con depresión de la contractilidad miocárdica sostenida, que se corrobora a los 6 años del tratamiento por ecocardiografía, pero no documentan ningún paciente con insuficiencia cardíaca congestiva que fuera desarrollada posterior al año de haber terminado el tratamiento.

Angiografía con anticuerpos anti-miosina marcados con Indio ¹¹¹: Su máxima utilidad se encuentra en la identificación de la necrosis miocárdica, pero carece de especificidad para la patología que se aborda actualmente ya que se encuentra positiva en cardiomiopatía dilatada, infarto agudo al miocardio y miocarditis. Se puede utilizar para medición de la fracción de eyección y la detección de las alteraciones en la movilidad de las paredes miocárdicas.

Biopsia Endomiocárdica: Representa el estudio diagnóstico con la más alta especificidad y sensibilidad para miocardiopatía asociada a Antraciclinas. Particularmente el tejido endomiocárdico del ventrículo derecho muestra los cambios histopatológicos más característicos, antes descritos. Se utiliza una

escala de severidad de la lesión estatificando 3 grupos con grados 1, 2 y 3 respectivamente:

<i>Tabla 7. Escala de Severidad de la Lesión Endomiocárdica</i>	
<i>Grado</i>	<i>% de células dañadas</i>
1	Menor del 5%
1.5	5 a 15%
2	16 a 25%
2.5	25 a 35%
3	Mayor a 5%

Se considera que a partir del grado 2.5 o mayor la terapia con antraciclinas debe de suspenderse.

Como principales desventajas tiene que es un procedimiento invasivo el cual se puede efectuar en muy pocos centros y no es globalmente disponible por lo mismo y no se cuenta con estudios en pacientes pediátricos que evalúen la viabilidad de este método para este propósito. (3, 12)

II. MARCO TEORICO:

El actual trabajo se basa en el protocolo HIM 008/2003, el cual actualmente es el utilizado para tratar a los pacientes con leucemias mieloides agudas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez desde el año 2003. En dicho protocolo se encuentran 42 pacientes hasta el 31 de diciembre del 2005. A continuación se expone la información básica de dicho protocolo:

II.1) PROTOCOLO HIM 008/2003: Eficacia y Seguridad de un Esquema corto de Quimioterapia intensa para el Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda en el Hospital Infantil de México.

Justificación: Las tasas de remisión completa y curación actualmente obtenida en pacientes con LMA en el Hospital Infantil de México Federico Gómez con un esquema de tratamiento de 12 ciclos de quimioterapia empleando Arabinósido C y Daunorrubicina alternando con Etoposido y Arabinósido C es inferior a lo descrito por los principales grupos de tratamiento en el mundo (50% vs. 75% y 20% vs. 50% respectivamente). Esta tasa puede ser incrementada con un esquema de quimioterapia que emplee tres fármacos por ciclo y con una duración menor.

Objetivo: Alcanzar una tasa de curación en los pacientes con LMA en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de 45% con un protocolo de quimioterapia intensa.

Hipótesis: La tasa de remisión completa en pacientes con LMA en el Hospital Infantil de México Federico Gómez puede ser elevada de 50% a 80% y la tasa de curación puede ser elevada de 20% a 45%.

Método: es un estudio clínico, prospectivo y transversal.

Cuenta con los siguientes criterios de inclusión: pacientes con leucemia mieloide aguda sin tratamiento previo confirmada por aspirado de médula ósea y con carta de consentimiento informado. Los siguientes son criterios de exclusión:

Leucemia mieloide aguda promielocítica M3, pacientes con síndrome de Down y paciente que se niegue o sea negado por sus padres para recibir quimioterapia, y por último, los criterios de eliminación: hipersensibilidad a los fármacos empleados, abandono del tratamiento previo a su conclusión.

Consta de dos ciclos de inducción independientemente de la respuesta obtenida y del riesgo que sean los pacientes seguidas de dos ciclos de consolidación. Cada ciclo se administra con un intervalo de tiempo de 21 días a partir del inicio del previo y al tener condiciones clínicas y laboratoriales que permitan la administración de quimioterapia.

Todos los pacientes que ingresan a este protocolo reciben un esquema de quimioterapia comprendido de 2 ciclos de inducción a la remisión administrados cada 21 días, en caso de estar en condiciones de recibirlo, constituido por Daunorrubicina 50mgm2dosis x 3, Arabinosido C 100 mgm2dosis x 20 y Etoposido 100 mgm2dosis x 5 más quimioterapia intratecal triple. En caso de alcanzar remisión, recibirán un ciclo con Mitoxantrona 10 mgm2dosis x 5 y Arabinosido C 1 grm2dosis x 6 más quimioterapia intratecal y un segundo ciclo

de consolidación de Etoposido 100 mgm2dosis x 5, Arabinosido C 1 grm2dosis x 6 más quimioterapia intratecal triple.

Se miden la tasa de remisión completa, tasa de sobrevida libre de evento y sobrevida global, la toxicidad por el tratamiento aplicado se gradúa de acuerdo a los criterios de toxicidad común por quimioterapia de la OMS. Los resultados obtenidos se compararán con los obtenidos en nuestra institución de 1996 a 2000. Se anexa en el apéndice 1, el formato de esquema de manejo por quimioterapia de los pacientes que ingresan al protocolo HIM 008/2003.

II.2) FISIOPATOLOGIA

La causa precisa de dicho daño no se conoce de manera precisa, pero existen diferentes posturas al respecto, involucrando principalmente la actividad de los radicales libres de oxígeno, entre otras. La estructura bioquímica de la doxorubicina, por ejemplo, la hace generadora de radicales libres de oxígeno y el stress oxidativo resultante correlaciona con la lesión celular y con varios cambios celulares a nivel miocárdico, incluyendo la lenta pérdida de miofibrillas y vacuolización de las células miocárdicas, siendo éstos cambios típicamente descritos en los estudios histopatológicos (10).

Tabla 4. Alteraciones Fisiopatológicas por Antraciclinas	
<i>Daño sub-celular</i>	<i>Alteraciones bioquímicas</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Sarcolema • Mitocondria • Núcleo/Nucleolo • Retículo Sarcoplásmico • Miofibrillas 	<ul style="list-style-type: none"> • Conversión de Daunorrubicina a su metabolito tóxico • Interacción con la membrana celular • Liberación de sustancias vasoactivas • Alteraciones en proteína contráctil • Liberación de radicales libres de oxígeno • Alteraciones inmunológicas

Los blancos sub-celulares involucrados en este daño miocárdico son el sarcolema, la mitocondria, el núcleo, nucleolo, retículo sarcoplásmico, lisosomas y miofibrillas.

Sarcolema: Se han observado alteraciones morfológicas, tras la exposición in-vitro a la doxorubicina que se interpretan como depósitos en la capa bilipídica de dicho organelo, aunque se documenta como un hallazgo infrecuente.

Mitocondria: Se describen alteraciones morfológicas como edema, degeneración y formación de "figuras de mielina", en las funciones mitocondriales, lo obtenido in-vitro ha sido pérdida o disminución el control del calcio intracelular.

Núcleo/Nucleolo: Las antraciclinas penetran rápidamente el núcleo, uniéndose al DNA y así inhibir la síntesis de ácidos nucleicos. A nivel del nucleolo, se reporta in-vitro "segregación nucleolar" así como alargamiento del mismo.

Retículo Sarcoplásmico y miofibrillas: Las más claras alteraciones reportadas son las de células pálidas y vacuolización citoplasmática que resultan de pérdida miofibrilar y dilatación del retículo sarcoplásmico, éste último juega un papel fundamental de la regulación del calcio intracelular, por lo que se infiere que

tras la administración in-vitro de doxorubicina, existe una salida de calcio del retículo sarcoplásmico de las células miocárdicas.

Por otra parte, existen alteraciones bioquímicas identificadas que se relacionan con la administración de Antraciclinas, como son la inhibición de bomba de calcio en Retículo Sarcoplásmico por metabolito tóxico de daunorrubicina (daunorrubicol), alteraciones de membrana como aumento en ingreso de calcio por canales lentos, alteración en actividad de adenilato ciclasa, inhibición del intercambio $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ y disminución en la actividad de Na^+/K^+ ATP asa, en experimentos realizados en perros, monos y conejos se ha observado el aumento en los niveles de catecolaminas y de histamina circulantes. Los cambios en las proteínas contráctiles se reportan en experimentos animales como infrecuente formación de estructuras filamentosas relacionadas a la G-actina. Como se comentó anteriormente, uno de los mecanismos patogénicos más importantemente relacionados es el de la formación de radicales libres de oxígeno, ya que el tejido cardiaco es altamente lábil a los efectos tóxicos de dichos radicales, ya que contiene bajas concentraciones de enzimas protectoras como la superóxido desmutasa, catalasa y la glutatión peroxidasa dependiente de selenio, las cuales protegen contra la acumulación de superóxido y peróxido de hidrógeno. Aunque no se sabe de un mecanismo exacto se propone a nivel de experimentación que de igual manera se interfiere con la función de los linfocitos T, con aumento en la liberación de IL-2 en células de ratas. (11)

II.3) ECOCARDIOGRAFIA PARA DIAGNOSTICO DE CARDIOTOXICIDAD

Ecocardiografía seriada: La medición de la fracción de eyección es una herramienta no invasiva y sensible de detección primaria y seguimiento de la cardiotoxicidad relacionada a antraciclinas, así como un procedimiento de relativo bajo costo y accesible. Como ventajas agregadas a este procedimiento diagnóstico es que no exponen al paciente a radiación alguna. Por lo anterior, se considera que la medición de la fracción de eyección por ecocardiografía debe ser parte del abordaje de rutina en la sospecha y monitorización de daño miocárdico asociado a quimioterapia. Por otra parte, se considera que no tienen un valor predictivo para detectar pacientes que desarrollarían insuficiencia cardiaca congestiva secundaria al tratamiento con antraciclinas. Lo reportado por Leipshultz y Colan (6) sugiere que una fracción de eyección y acortamiento disminuidas a un año de la quimioterapia correlaciona con depresión de la contractilidad miocárdica sostenida, que se corrobora a los 6 años del tratamiento por ecocardiografía, pero no documentan ningún paciente con insuficiencia cardiaca congestiva que fuera desarrollada posterior al año de haber terminado el tratamiento.

II.4) CARDIOTOXICIDAD SEGÚN LA OMS

Se utiliza como base para el diagnóstico, clasificación y estadificación de la cardiotoxicidad asociada a quimioterapia, en este caso a antraciclinas, los parámetros establecidos por la OMS, los cuales se exponen a continuación:

<i>Estadios de Cardiotoxicidad según la OMS</i>				
0	1	2	3	4
Ninguna	Asintomático FE <20% del valor basal	Asintomático FE >20% del valor basal	Insuficiencia Cardiaca Leve que responde al tratamiento	Insuficiencia Cardiaca Grave que no responde al tratamiento

La anterior es una clasificación que se utiliza como base en los lineamientos del Protocolo HIM 008/2003, la cual clasifica según las manifestaciones clínicas y los valores de la fracción de eyección y acortamiento obtenidas por ecocardiografía seriada, tanto al diagnóstico, previos a la administración de cada quimioterapia, así como durante su vigilancia.

III) PLANTEAMIENTO

¿Cuál es la frecuencia, manifestaciones clínicas, probables factores asociados y características ecocardiográficas de cardiotoxicidad en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda tratados en el Hospital Infantil de México con el protocolo 008/2003?

IV) JUSTIFICACION

Con el actual protocolo se esta obteniendo tasa de supervivencia cercana al 50%, se logra esta supervivencia mediante el uso de antraciclinas a altas dosis, por lo que es importante determinar si esto produce secuelas de cardiotoxicidad en los pacientes tratados con dicha quimoiterapia.

V) OBJETIVOS

Principal

Determinar la frecuencia actual de cardiotoxicidad en los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda tratados con Antraciclinas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Específicos

Determinar características clínicas y ecocardiográficas (fracción de eyección y acortamiento), así como gravedad de cardiotoxicidad en la población en estudio.

Determinar factores asociados a la cardiotoxicidad relacionada a Antraciclinas en la población en estudio.

VI) HIPOTESIS

- Se documentará cardiotoxicidad relacionada a Antraciclinas en el 5% de los pacientes a estudiar a 2 años de tratamiento.
- En los pacientes con cardiotoxicidad identificaremos manifestaciones clínicas inespecíficas de insuficiencia cardíaca.
- Los factores asociados a la presentación de cardiotoxicidad relacionada a Antraciclinas son la edad, el sexo femenino, la dosis acumulada superior a 300mgm²sc, principalmente.
- En los pacientes con cardiotoxicidad se documenta disminución en la fración de eyección y acortamiento en estadios 1 y 2 según la OMS.

VII) METODO

El actual estudio es descriptivo, longitudinal y observacional ya que se realizará la revisión de expedientes para obtener los datos de valoración por ecocardiografía previa y durante la quimioterapia. Posteriormente, se realizará determinación de fracción de eyección y acortamiento durante la vigilancia. De igual forma, se utilizará la base de datos de los pacientes del Protocolo HIM 008/2003. Una vez obtenido dichos datos, se realizará el análisis estadístico.

El Protocolo HIM 008/2003 inició en febrero del 2003 por lo que el paciente con mayor tiempo de tratamiento alcanzará aproximadamente 2 años y 11 meses. Dadas las características de dicho estudio clínico la determinación de fracción de eyección en la vigilancia se realizará a los pacientes que ya hayan recibido la inducción y la consolidación, como anteriormente ya se ha descrito.

VIII) PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Se utiliza estadística descriptiva para analizar las características de los pacientes, frecuencia, gravedad de cardiotoxicidad, así como factores asociados a su presentación. No se determinarán factores de riesgo ya que la muestra y el tiempo de estudio no cumplen con lo necesario para realizar análisis univariado o multivariado.

IX) DESCRIPCION DE VARIABLES

1) DEPENDEINTES

1.1) Protocolo HIM 008/2003

Este protocolo consta de cuatro ciclos de quimioterapia intensa, dos ciclos de inducción independientemente de la respuesta obtenida y del riesgo que sean los pacientes seguidas de dos ciclos de consolidación. Cada ciclo se administra con un intervalo de tiempo de 21 días a partir del inicio del previo y al tener condiciones clínicas y laboratoriales que permitan la administración de quimioterapia. En el apéndice 1 se esquematiza el tratamiento completo propuesto. Se utiliza en los dos primeros ciclos para inducción a la remisión la Daunorrubicina, junto con Arabinósido C y Etopósido, seguido de dos ciclos de consolidación que utilizan Mitoxantrona, Arabinósido C y Etopósido.

Durante los primeros tres ciclos, en los cuales se utilizan Antraciclinas, se encuentra indicada la administración previa de desrazoxane.

1.2) Daunorrubicina

Es un agente antineoplásico perteneciente al grupo de los antibióticos con actividad antitumoral constituido por un sistema quinona-semiquinona cromóforo, un amino azúcar, un anillo aziridinilo y cadenas polipeptídicas. Tiene diversos mecanismos de acción destacando principalmente la inhibición de la polimerasa de DNA, inhibición de RNA polimerasa, intercalación en DNA y RNA y generación de radicales libres de oxígeno. Debido a la ausencia de un grupo hidroxilo en su estructura química es más liposoluble que la doxorubicina lo que permite unas concentraciones intracelulares más altas del compuesto y de su alcohol daunorrubicinol.

Se ha considerado que la Daunorrubicina es un componente esencial de los esquemas de inducción a la remisión en el tratamiento de las LAM.

Sus efectos tóxicos más frecuentes son: supresión de médula ósea, mucositis, estomatitis, alopecia, náusea, vómito, anorexia, irritación de la vena utilizada para su aplicación, cardiomiopatía congestiva, dermatitis de rellamada por radiación y necrosis de la piel en caso de extravasación.(2,5)

La administración de Daunorrubicina se realiza en el ciclo 1 y 2.

Se administra a una dosis de 50 mgm²dosis los días 1, 3 y 5 del ciclo 1 y 3 para pasar en 1 hora por vía intravenosa diluida en solución glucosada al 5% a una concentración mínima de 0.2 mg/ml, por lo tanto, se administra a una dosis acumulada de 300mgm²sc.

1.3) Mitoxantrona

Es un agente antineoplásico perteneciente al grupo de antibióticos con actividad antitumoral perteneciente al subgrupo de las antracenedionas. Su mecanismo citotóxico lo ejerce a través de interacción con el DNA provocando rupturas en la cadena. Aparentemente la producción de radicales libres de oxígeno es limitada y no parece ejercer ningún efecto terapéutico. Es un medicamento que puede actuar en fase S y que impide la progresión de las fases G2 y M. Se ha mostrado en cultivos de líneas celulares de leucemia aumento de muerte celular cuando son expuestas a Mitoxantrona y Arabinosido C en comparación a cuando la exposición es únicamente a Mitoxantrona sugiriendo sinergia con citarabina.

Entre los efectos tóxicos adversos más comunes se reportan: mielosupresión, náusea, vómito, anorexia, estomatitis, mucositis, elevación transitoria de transaminasas, bilirrubinas y fosfatasa alcalina, flebitis en el sitio de inyección y cardiomiopatía congestiva. (2)

Se administra en el ciclo 3 a una dosis de 10 mgm²dosis para pasar intravenoso en una hora diluir en solución glucosada al 5% a una concentración de 0.05 mg/ml cada 24 horas los días 1 a 5, por lo tanto, se administra a una dosis acumulada de 50mgm²sc.

1.4) Dexrazoxane

Se considera como agente cardioprotector, es un quelante de hierro del grupo de las bisdiketopiperazinas, ha demostrado ser el agente más efectivo para proteger de los efectos cardiotóxicos de los Antracíclicos. Este efecto

cardioprotector se ha demostrado en estudios por fracción de eyección, biopsia y signos y síntomas clínicos de disfunción cardíaca. (2,8,9).

Se administra en los ciclos 1 y 2 a una dosis de 20 veces la administrada de Daunorrubicina para pasar intravenoso en 30 minutos, administrado 45 minutos previos a la Daunorrubicina y en el ciclo 3 a una dosis 10 veces mayor a la administrada de Mitoxantrona para pasar intravenoso en 30 minutos, administrado 45 minutos previos a la Mitoxantrona.

2) INDEPENDIENTES

2.1) Cardiotoxicidad

Se medirá la toxicidad presentada a cada ciclo utilizando los Criterios de Toxicidad de la Organización Mundial de la Salud, descritos previamente.

En caso de presentar cardiotoxicidad grado 4 se realiza ajuste de dosis del siguiente ciclo con una disminución del 75%.

Los efectos de cardiotoxicidad que se monitorizarán durante el estudio son la fracción de eyección y acortamiento medida por ecocardiograma y se graduará de acuerdo a las tablas de toxicidad común por quimioterapia de la OMS.

Los pacientes son monitorizados en la Consulta Externa de Oncología para la monitorización clínica y en el servicio de Ecocardiografía para realización de ecocardiograma durante la vigilancia.

Antes de cada nuevo ciclo se realiza nueva determinación de fracción de eyección y acortamiento.

3) CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes incluidos en el protocolo HIM 008/2003, pacientes con Leucemia mieloide aguda, sin tratamiento previo, confirmado por aspirado de médula ósea, pacientes incluidos a dicho protocolo desde febrero de 2003 a diciembre del 2005 y que cuenten valoración ecocardiográfica previa y durante la quimioterapia.

4) CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes con leucemia mieloide aguda promielocítica M3, pacientes con síndrome de Down, el paciente que se niegue o sea negado por sus padres para recibir quimioterapia y pacientes que no cuenten con valoración ecocardiográfica previa y durante la administración de la quimioterapia.

5) CRITERIOS DE ELIMINACION

Hipersensibilidad a los fármacos empleados, abandono del tratamiento previo a su conclusión, falta de fracción de eyección y acortamiento basal y pacientes con evidencia de daño cardíaco previo.

X) LIMITACIONES

Como principales características encontramos el número de pacientes incluidos en el Protocolo HIM 008/2003 ya que no permite tener un tamaño de muestra

para ampliar y profundizar en el análisis estadístico. Por otra parte, el tiempo a analizar es el más largo esperado de 2 años y 11 meses aproximadamente, por lo que no se pueden hacer conclusiones a plazos de 10 o 15 años como lo reportado en la literatura.

XI) RESULTADOS

Se analizaron 40 pacientes, incluidos en el protocolo HIM 008-2003 desde febrero del 2003 hasta diciembre del 2005, encontrando las características resumidas en la Tabla de Población que se presenta a continuación:

TABLA DE POBLACION	
No. de pacientes	40
Vivos / muertos	25 (62.5%) / 15 (37.5%)
Edad	11 meses a 16 años (promedio 8.5 años)
Masculino / femenino	23 (57.5%) / 17 (42.5%)
Submorfología Mieloide	M0 – 1 (2.5%) M4 – 10 (25%) M1 – 8 (20%) M5 – 3 (7.5%) M2 – 9 (22.5%) M6 - 2 (5%) M3 – 5 (12.5%) M7 – 2 (5%)
En Vigilancia	16 (40%)
Tiempo de vigilancia	4 a 36 meses (promedio 20.13 meses)
Cardiotoxicidad	2 (5%)

En la anterior tabla se encuentra que de los 40 pacientes incluidos, fallecieron 15 (37.5%), de los cuales 9 (65%) se atribuyó a complicaciones relacionadas a sepsis, un paciente falleció por actividad tumoral, otro más por actividad tumoral y sepsis, un paciente por hemorragia intracraneala, otro por desequilibrio hidroelectrolítico y un paciente por choque cardiogénico al cual se le diagnosticó cardiotoxicidad asociada a antraciclinas.

De los 25 pacientes vivos, hasta el momento del estudio, se encontraron 16 pacientes en vigilancia, uno en transplante de médula ósea, uno más aún en tratamiento con quimioterapia (sexto ciclo) y 7 pacientes pendientes de aspirado de médula ósea para confirmar vigilancia. En cuanto a los pacientes en vigilancia, encontramos un tiempo promedio de 20.13 meses, encontrándose pendiente en 6 de ellos la realización d ecocardiograma de control en vigilancia, ya que no se han presentado para llevar a cabo dicho estudio. Actualmente sin evidencia de cardiotoxicidad reportada en los ecocardiogramas de control en vigilancia.

La submorfología más frecuentemente encontrada en los pacientes estudiados fue la M4 (25%), seguida de la M2 con 9 pacientes (22.5%), siendo la menos frecuente la M0 con un paciente (2.5%), en los dos pacientes en los cuales se documentó cardiotoxicidad, se encontró submorfología M2 y M3 respectivamente.

Otros de los parámetros evaluados fue el de la dosis acumulada de antraciclinas (Daunorubicina y Mitoxantrona), así como el Índice de Cardiotoxicidad, en relación a la presentación de cardiotoxicidad en la población estudiada. A continuación, se presentan los resultados encontrados:

DOSIS ACUMULADA DE ANTRACICLINAS E ÍNDICE DE CARDIOTOXICIDAD								
Daunorrubicina (mgm2sc)	Frecuencia	%	Mitoxantrona (mgm2sc)	Frecuencia	%	Índice de Cardiotoxicidad	Frecuencia	%
150	4	10,0	0	3	7,5	112	3	7,5
270	1	2,5	25	1	2,5	125	1	2,5
300	29	72,5	50	1	2,5	252	1	2,5
350	1	2,5	80	1	2,5	265	1	2,5
400	1	2,5	100	33	82,5	275	28	70,0
450	1	2,5	400	1	2,5	298	1	2,5
485	1	2,5				300	1	2,5
546	1	2,5				312	1	2,5
600	1	2,5				387	1	2,5
						413	1	2,5
						650	1	2,5
Total	40	100,0	Total	40	100,0	Total	40	100,0

Encontramos que un 72.5% de los pacientes recibieron dosis de 300mgm2sc d Daunorrubicina, lo cual se encuentra contemplado en el protocolo HIM 008-2003, cinco de ellos no alcanzaron a recibir la dosis completa del mismo ya que fallecieron antes. Seis pacientes excedieron dicha cifra, ya sea por recaídas, o haber presentado patología oncológica previa, como es el caso de una paciente que previamente presentó Histiocitosis de células de Langherhans. Uno de los pacientes recibió trasplante de médula ósea. El promedio de dosis recibida fue de 310mgm2sc. En cuanto a la Mitoxantrona, la dosis estipulada en el protocolo HIM 008-2003, es de 100mgm2sc, siendo que el 82.5% de los pacientes cumplieron con la misma. Tres pacientes recibieron menor dosis y tres más no la recibieron, ya que fallecieron previamente. Un paciente excedió la dosis, llegando hasta 400mgm2sc, el mismo que fue trasplantado de médula ósea. El promedio de dosis recibida fue de 96.38mgm2sc. Analizando el Índice de cardiotoxicidad (dosis transformada por toxicidad relativa con la doxorubicina), solamente 4 pacientes exceden los 300mgm2sc, lo cual es reportado por la literatura mundial actual, como la dosis máxima recomendada, antes de ser un factor de riesgo significativo de cardiotoxicidad asociada a antraciclinas, por lo que se observa que al 90% de los pacientes estudiados, no exceden dicha cifra, con un promedio registrado de 275.95mgm2sc. El mayor registro es el del paciente trasplantado de médula ósea.

Dentro del protocolo HIM00-2003, se contempla la utilización de medicamento cardioprotector previo a la administración de antraciclinas, variable analizada a continuación. En los pacientes estudiados, el 85% de los pacientes recibió dicho medicamento, siendo que 3 pacientes no lo recibieron en el primer ciclo y otros tres no lo recibieron en el primero y segundo ciclo de quimioterapia. Ninguno de los seis pacientes registrados como que no recibieron cardioprotector en alguna de los ciclos del protocolo se evidenció cardiotoxicidad.

CARDIOTOXICIDAD

La cardiotoxicidad fue evaluada en los pacientes incluidos en el estudio mediante la medición de fracción de eyección y la medición de la reducción del porcentaje con respecto al registro basal realizado previo al inicio de tratamiento. A continuación se reportan los resultados encontrados:

Se encontraron dos pacientes con cardiotoxicidad documentada por ecocardiografía (5%), más no corroborada por autopsia. Ambos de 11 años de edad. Uno de ellos falleció de choque cardiogénico y el otro de choque séptico. En la tabla siguiente se presentan las características evaluadas de ambos pacientes:

CARDIOTOXICIDAD					
	Submorfología	Í. C.*	F.E. basal**	% reducción	Cardioprotector
1	M2	298	69%	60	Sí
2	M3	312	75%	28	Sí

*Índice de Cardiotoxicidad (mgm2sc)

**Fracción de Eyección

En ambos pacientes se observa un índice de cardiotoxicidad alrededor del límite propuesto en este trabajo, con evidencia de reducción de más del 25% de la fracción de eyección basal, basándonos en lo recomendado por la OMS, documentamos cardiotoxicidad relacionada a Antraclinas. Llama la atención el uso de cardioprotector en ambos casos.

En el 73.6% de los pacientes que no presentaron cardiotoxicidad encontramos que el índice de cardiotoxicidad fue de 275mgm2sc, por otra parte, tres pacientes que excedieron los 300mgm2sc no se evidenció disminución en la fracción de eyección de manera significativa.

XII) DISCUSION

Desde el planteamiento de la hipótesis de este trabajo, se buscó identificar la frecuencia de cardiotoxicidad en los pacientes en el protocolo HIM 008-2003 hasta en un 5%, según con lo reportado en la literatura mundial (4,6,8).

Actualmente se puede considerar que se cuenta con evidencia de 2 casos de cardiotoxicidad relacionada a antraciclinas en este grupo de pacientes. En dichos casos, la dosis acumulada, se traduce en un índice de cardiotoxicidad de 298mgm²sc y 312mgm²sc. Comparado con lo reportado por Kremer y Van Dalea (6) el valor para considerar factor de riesgo para el desarrollo de dicha complicación es el de 300mgm², encontrando, por lo tanto, correlación en la dosis, índice de cardiotoxicidad y la presentación de la misma, en estos dos casos. Se obtuvo, entonces, el mismo porcentaje de cardiotoxicidad reportado por dichos autores quienes utilizaron una cohorte de 607 pacientes pediátricos con enfermedades oncológicas. Llama la atención que en ambos pacientes se administró medicamento cardioprotector, se considera por lo tanto, que tiene mayor impacto sobre la presentación a largo plazo la dosis acumulada y el índice de cardiotoxicidad que la administración de cardioprotector, el cual es hasta ahora una estrategia que tiene relevancia en el tratamiento conjunto con antraciclinas, no como única estrategia, por lo que el Protocolo HIM 008-2003 contempla índice de cardiotoxicidad menor a 300mgm² y uso de cardioprotector, encontrando, actualmente en todos los pacientes en vigilancia con dicho protocolo de tratamiento, ausencia de cardiotoxicidad (8,9).

Los pacientes en vigilancia se encuentran libres de dicha complicación, corroborado lo anterior mediante la realización de fracción de eyección, de acuerdo con lo establecido por la OMS en los criterios de cardiotoxicidad. (2)

La utilización del Índice de Cardiotoxicidad es de utilidad para la monitorización de la dosis de antraciclinas administradas, ya que en este protocolo se utilizan tanto Daunorrubicina como Mitoxantrona, determinando, según los estudios más recientes, un valor de 300mgm²sc como el máximo para no significar un factor de riesgo para desarrollar dicha complicación. (4,5,6,8)

En este estudio se analizaron 40 pacientes, número importante de muestra, considerando los reportes a nivel mundial sobre este tema, los cuales, en las series más grandes han captado un número de pacientes con leucemia mielode aguda en edad pediátrica de 17 (6) y pendiente de publicación dos estudios de cardiotoxicidad por antraciclinas reportados por ASCO por Herzog y De Berranger con 64 y 16 pacientes respectivamente.

El tiempo de vigilancia reportado en este estudio es una limitante para establecer conclusiones al respecto, por lo que es necesario continuar la monitorización de dichos pacientes según lo estipulado en el protocolo HIM 008-2003 y los que se agreguen a dicho protocolo para determinar factores de riesgo, y presentación a largo plazo.

XIII) REFERENCIAS

- 1) Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute Myeloid Leukemia. *Nejm* 1999;341:1051-1059.
- 2) Gallegos S, et al. Eficacia Y Seguridad De Un Esquema Corto De Quimioterapia Intensa Para El Tratamiento De La Leucemia Mieloide Aguda En El Hospital Infantil De México. Departamento de Oncología Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, 2003.
- 3) Singal P, Iliskovic N. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *Nejm* 1998;339:900-904.
- 4) Kremer L, Caron H. Anthracycline Cardiotoxicity in Children. *Nejm* 2004b351:2:120-121.
- 5) Ewer y Benjamin En: Perry MC: The Chemotherapy Source Book, Cardiotoxicity of Chemotherapeutic Drugs. 3a. Edición, Cap 22, Lippincott Williams and Wilkins, 2001, pp 458-465.
- 6) Kremer L, van Dalea E, Offrinaga M, et al. Anthracycline-Induced clinical Herat failure in a cohort study of 607 children: Long term follow up study. *J Clin Oncol* 2001.19:191-196.
- 7) Floyd J, Nguyen D, Lobins L. Cardiotoxicity of Cancer Therapy. *J Clin Oncol* 2005 23.30: 7685-7695.
- 8) Iarussi D, Indolfi P, Casale F. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Children with Cancer. Strategies for Prevention and Management. *Pediatr Drugs* 2005., 2:67-76.
- 9) Wouters K, Kremer L, Millar T. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *BJH* 2005. 131:561-578.
- 10) Steinherz L, Steiherz P, Heller G. Anthracycline-Related Cardiac Damage. Cardiac Toxicity After Treatment for Childhood Cancer, edit. Wiley-Liss USA, 1993, 63-72.
- 11) Herman E, Ferrans V. Pathophysiology of Anthracycline Cardiotoxicity. Cardiac Toxicity After Treatment for Childhood Cancer, edit. Wiley-Liss USA, 1993, 25-34.
- 12) Lipshultz S, Colan S. The Use of Echocardiography and Holter Monitoring in the Assesment of Anthracycline Treated Patients. En: Bricker T, Green D, D´Angio G. Cardiac Toxicity After Treatment for Childhood Cancer, edit Wiley-Liss USA, 1993, 46-62.

XIV) APENDICES

PROTOCOLO HIM 008/2003: ESQUEMA DE TRATAMIENTO

Ciclo 1

Daunorrubicina 50 mgm2dosis IV en 1 hora pasar días 1,3 y 5.

Dexrazoxane 1gm2dosis IV en 30 minutos días 1, 3 y 5, pasar 45 minutos antes de Daunorrubicina

Arabinosido C 100 mgm2dosis cada 12 horas días 1 a 10 en una hora.

Etoposido 100 mgm2dosis IV infusión de 4 horas días 1 a 5.

QT IT triple

Ciclo 2

Daunorrubicina 50 mgm2dosis IV días 1,3 y 5.

Dexrazoxane 1gm2dosis IV en 30 minutos días 1, 3 y 5, pasar 45 minutos antes de Daunorrubicina

Arabinosido C 100 mgm2dosis IV cada 12 horas en una hora días 1 a 8

Etoposido 100 mgm2dosis IV para 4 horas días 1 a 5.

QT IT triple.

*Si el paciente no alcanza remisión completa después del 2o. ciclo, sale del protocolo para entrar al protocolo de LMA refractaria.

*El paciente con donador compatible y los medios para transplantarse, si consigue la remisión completa deberá transplantarse lo antes posible después del Segundo curso.

Ciclo 3

Mitoxantrona 10mgm2dosis IV días 1 a 5

Dexrazoxane 100mgm2dosis IV días en 30 minutos 1 a 5, pasar 45 minutos antes de Mitoxantrona

Arabinosido C 1 grm2dosis cada 12 horas para pasar en una hora días 1 a 3.

QT IT triple

Ciclo 4

Etoposido 100 mgm2dosis IV para pasar en 4 horas días 1 a 5.

Arabinosido C 1 grm2dosis cada 12 horas para pasar en una hora días 1 a 3.

QT IT triple

Ciclo 5

Mitoxantrona 10mgm2dosis IV días 1 a 5

Dexrazoxane 100mgm2dosis IV días en 30 minutos 1 a 5, pasar 45 minutos antes de Mitoxantrona

Arabinosido C 1 grm2dosis cada 12 horas para pasar en una hora días 1 a 3.

QT IT triple