



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

***TITULO***

***HALLAZGOS CARDIOVASCULARES EN NIÑOS CON  
CÁNCER QUE RECIBIERON ANTRACICLINAS EN EL  
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA.***

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA  
EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

PRESENTA:

***DRA. CYNTHIA BUENO CASTRO***

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2011.



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**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**TITULO**

***HALLAZGOS CARDIOVASCULARES EN NIÑOS CON  
CÁNCER QUE RECIBIERON ANTRACICLINAS EN EL  
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA.***

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

**PRESENTA:**

***DRA. CYNTHIA BUENO CASTRO***

**DR. LUIS ANTONIO GONZALEZ RAMOS**  
DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA,  
INVESTIGACIÓN Y CALIDAD HIES

**DR. VICTOR MANUEL CERVANTES VELÁSQUEZ**  
DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL INFANTIL  
DEL ESTADO DE SONORA

**DR. RAMIRO GARCÍA ÁLVAREZ**  
PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO

**DR. HOMERO RENDÓN GARCÍA**  
DIRECTOR DE TESIS

**DR. GILBERTO COVARRUBIAS ESPINOZA**  
ASESOR DE TESIS

**DRA. ERIKA FLOR SOSA CRUZ**  
ASESOR DE TESIS

**DR. MARCO ANTONIO MANZO RIOS**  
ASESOR DE TESIS

## ***AGRADECIMIENTOS***

A mis padres y hermanos que han sido mi mayor apoyo y quienes siempre han estado conmigo a lo largo de mi carrera. A mi amiga Dora por ser mi compañera a lo largo de estos tres años.

Al Dr. Homero Rendón, director de tesis y autor principal de esta idea, por impulsarme día a día a mejorar y por sembrar en mi el espíritu de la investigación, gracias por compartir sus experiencias y sobre todo por sus consejos.

A la Dra. Erika Flor Sosa y al Dr. Marco Antonio Manzo, cardiólogos pediatras del hospital sin los cuales no hubiera sido posible la realización de esta tesis, gracias por la colaboración, el apoyo brindado y su paciencia.

Al Dr. Covarrubias jefe del servicio de oncología por permitirme llevar a cabo este trabajo de investigación.

A los niños con cáncer los cuales aun a pesar de las adversidades siguen mostrándole una sonrisa a la vida, a sus padres gracias por el apoyo y el esfuerzo brindado para la realización de este trabajo.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	4
RESUMEN .....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	8
MARCO TEÓRICO .....	10
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	44
OBJETIVOS .....	45
General	
Específicos	
HIPÓTESIS .....	46
JUSTIFICACIÓN .....	47
METODOLOGÍA .....	49
RESULTADOS .....	59
DISCUSIÓN .....	68
CONCLUSIONES .....	77
RECOMENDACIONES .....	79
BIBLIOGRAFIA .....	80
ANEXOS .....	85

## *INTRODUCCIÓN*

En los últimos años, los avances del tratamiento antitumoral han modificado el pronóstico de pacientes afectados por una variedad de neoplasias, incrementado la supervivencia, favoreciendo la cura completa de la enfermedad. En lo Particular el tratamiento hemato-oncológico moderno consigue la curación alrededor de 70% de los casos con cáncer, a pesar de que un gran número de casos suele ser diagnosticados en forma retardada. Junto con este avance se ha observado en forma más frecuente las complicaciones relacionadas con el uso de la quimioterapia empleada en el tratamiento del cáncer.

Dentro del manejo de las enfermedades oncológicas en pediatría, las antraciclinas en combinación con otras drogas juegan un papel importante en los esquemas de tratamiento con quimioterapia, para aquellos niños que en el momento de su diagnóstico presentan neoplasias de pronósticos más adversos.

Los primeros casos de cardiotoxicidad por antraciclinas fueron reconocidos durante los ensayos clínicos iniciales con daunorrubicina, alteraciones similares fueron observadas posteriormente con la doxorrubicina. Este agente induce un espectro de alteraciones cardiovasculares que incluyen cambios electrocardiográficos (cambios no específicos en la onda T y el segmento ST, taquicardia sinusal, disminución de la amplitud del complejo QRS), cambios en la morfología del miocito, disminución de la función cardiaca y falla cardiaca congestiva.

Desde la introducción de la doxorrubicina en el área clínica a principios de 1970, se ha reconocido a la cardiotoxicidad como un factor limitante en su uso. Los efectos cardiotóxicos

son relacionados con las dosis, se ha reportado una incidencia de falla cardíaca menor, si la dosis acumulativa de esta antraciclina es menor de 500 mg/m<sup>2</sup>, mientras que la incidencia aumenta en pacientes que reciben una dosis total mayor. Sin embargo; se conoce también que hay una considerable variación en la tolerancia a la doxorubicina entre los pacientes y que ciertos factores de riesgo como la radiación mediastinal, género femenino, raza negra, síndrome de Down, uso de otros antitumorales, edades extremas y otras enfermedades cardíacas pueden causar el desarrollo de cardiotoxicidad a dosis acumulativas menores de 500mg/m<sup>2</sup>. Una fracción alarmante de más del 65% de los sobrevivientes de leucemia en la infancia ha mostrado anomalías cardíacas progresivas 6 años después de completar su terapia con antraciclinas. (Shan, 1996)

El uso de antraciclinas en los protocolos de manejo oscila alrededor de un 60% en niños con enfermedades neoplásicas, se debe tomar en cuenta que los niños tienen mayor riesgo de cardiotoxicidad que los adultos. Se ha reportado una prevalencia de insuficiencia cardíaca subclínica a 6.4 años de la terapia con antracíclicos, superior a 57%, insuficiencia cardíaca clínica en un 16% de 0.9 a 4.8 años posterior a la terapia. Se ha reportado una mortalidad, una vez desarrollada la miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca de 50% a los siete años de seguimiento, ocho veces mayor para supervivientes a largo plazo que para la población normal. (Puma N. 2008)

## ***RESUMEN***

**INTRODUCCIÓN.** Las antraciclinas (AT) son utilizadas en el tratamiento de niños con cáncer, estas inducen alteraciones cardiovasculares que lesionan al miocardio y causan miocardiopatía dilatada, por cardiotoxicidad (CT), los efectos cardiotóxicos se relacionan con la dosis acumulada.

**OBJETIVO.** Determinar las condiciones cardiovasculares después del uso de AT en niños con cáncer infantil, en el Hospital Infantil del Estado de Sonora de septiembre 2010 a junio del 2011.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Estudio tipo cohorte prospectivo de 33 sujetos con cáncer infantil expuestos a AT con criterio de inclusión dosis acumulada de AT mínimo 200 mg/m<sup>2</sup>sc, no cardiopatas. Se evaluó condición clínica cardiovascular y cardiológica completa, incluyendo test de actividad física y ecocardiografía, evaluando fracción de eyección (FE) y fracción de acortamiento (FA). Se analizaron los resultados en el software NCSS 2007, por test de Chi<sup>2</sup>, t de Student y RR para evaluar factores de riesgo (FR). Consentimiento informado fue solicitado

**RESULTADOS.** Setenta por ciento de sujetos fueron masculino y 30% femenino (p=0.0236), con una  $\mu$ =13.1 años ( $\pm$ 3.96) (p=0.000). La Leucemia Aguda Linfoblástica, en un 57% (p= 0.000). Los test de actividad física, calificaron 3.7 puntos. El índice cardiorácico por RX demostró 0.48cm( $\pm$ 3.1333E-02) p=(0.0038). La ecocardiografía registro una FE,  $\mu$ =74.03%( $\pm$ 4.87) y una FA,  $\mu$ =37%( $\pm$ 4.30). La relación E/A fue de 1.80 m/s( $\pm$ 0.2249) (p=0.000). Los sujetos recibieron una dosis media de AT de 295mg/m<sup>2</sup>sc ( $\pm$ 115), dosis alta de

ciclofosfamida en 80% ( $p=0.0006$ ), cardioprotector en 75%, radiación fue utilizada en tres casos. Los (FR) significativos para la (CT) fueron la FA según la dosis acumulada de AT con un  $RR=12.6$  y cardioprotector con un  $RR=0.08$ .

**DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.** No se detectaron alteraciones cardiovasculares por ecocardiografía, Modo M bidimensional, sin embargo es recomendable evaluar el índice de perfusión miocárdica mediante ecocardiografía de Doppler tisular, por la dosis baja de AT recibida.

**PALABRAS CLAVE.** Niños, Cáncer, Antraciclinas, Cardiotoxicidad

## ***PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA***

En los últimos años los avances del tratamiento antitumoral han permitido observar con mayor frecuencia complicaciones tardías de las terapias antitumorales.

Algunos de estas complicaciones dependen de la toxicidad, en distintos tejidos, de los tratamientos empleados como en el caso particular de las antraciclinas, fármacos cardiotoxicos antitumorales que pueden llegar a producir a un número sustancial de sujetos miocardiopatía e insuficiencia cardiaca.

La prevalencia de la cardiotoxicidad oscila de 5 a 60% de frecuencia en niños con enfermedades neoplásicas que reciben antraciclinas, se estima que el daño cardíaco por estos fármacos esta alrededor de 16 - 57%. Con un riesgo de mortalidad relacionada con eventos cardíacos ocho veces mayor para supervivientes a largo plazo que para la población normal.

El reconocimiento de la incidencia y frecuencia de la cardiotoxicidad, su historia natural, manifestaciones clínicas, factores asociados, manejo y tratamiento son esenciales para reducir el daño miocárdico así como sus elevadas tasas de morbilidad y letalidad, pero sobre todo son la base de la elaboración de medidas preventivas.

Las manifestaciones cardiovasculares por toxicidad por antraciclinas, pueden pasar desapercibidas, esto debido a que las condiciones de presentación dependen de la dosis acumulada en el organismo, consecuencia de la terapia antitumoral progresiva, de esta forma por lo general, en la etapa aguda del tratamiento no suele haber manifestaciones de afección cardiovascular y si existen suelen ser de poca gravedad o incluso asintomáticas haciéndose evidentes si se buscan intencionadamente a través del seguimiento y monitoreo de los pacientes con electrocardiograma y ecocardiograma, medición de biomarcadores o indicadores de falla cardiaca.

El reconocimiento de la frecuencia de la cardiotoxicidad, su historia natural, manifestaciones clínicas, fundamentos de la prevención del daño, manejo y tratamiento de la insuficiencia cardíaca son esenciales para reducir el daño miocárdico y sus elevadas tasas de morbiletalidad. Por lo anterior, se diseñó este trabajo para determinar la prevalencia de cardiotoxicidad en pacientes sometidos a tratamiento con antraciclinas en búsqueda de estrategias de protección en estos pacientes para garantizar una terapia menos tóxica.

## MARCO TEÓRICO

### Antraciclinas

Las antraciclinas son un grupo de medicamentos clasificados en el grupo de los antibióticos antineoplásicos obtenida de diversas cepas de *Streptomyces*, tales como *S. peucetius*, *S. coeruleorubidus*, *S. griseus*, *Streptomyces sp*, *S. peucetius* variedad *Caesius* y *S. bifurcus*, con la siguiente composición químico orgánica.

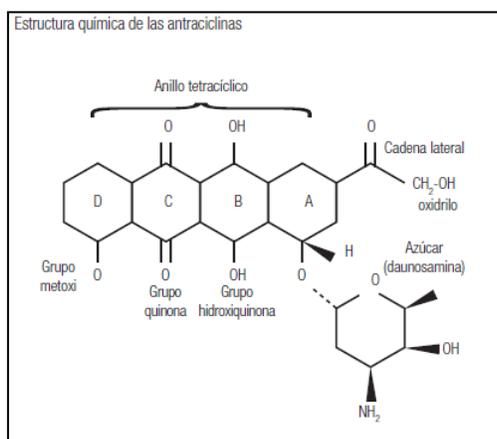


Figura 1. Estructura química general de las antraciclinas.

### Usos de las antraciclinas en cáncer pediátrico

La doxorubicina ha sido utilizada en el terreno de la oncología desde 1960. Los tumores donde frecuentemente se utilizan debido a su favorable respuesta, incluyen cáncer de mamá y esófago, leucemias, osteosarcomas, sarcomas, linfoma Hodgkin y no Hodgkin. Tiene amplio uso en pediatría tanto en tumores hematológicos o tumores sólidos de células embrionarias.

Cada año, en Estados Unidos más de 12,000 niños reciben un diagnóstico de cáncer. Para la mayoría de estos niños, la supervivencia a 5 y 10 años supera el 80%, superior a lo reportado en el año de 1970. Las antraciclinas son agentes ampliamente utilizados en el cáncer infantil, especialmente en leucemias y linfomas, han jugado un papel muy importante en la mejoría de esta supervivencia, ayudando a crear una población de cerca de 350,000 niños sobrevivientes al cáncer solamente en los Estados Unidos. (Mariotto, 2009).

Lo más relevante de este espectro de acción es que no se ha podido reemplazar a las antraciclinas por otras drogas sin que disminuya la efectividad del esquema.

### **Tipos de antraciclinas**

1. Doxorubicina
2. Daunorrubicina
3. Epirubicina
4. Idaurubicina

### **Mecanismo de acción**

La mayor parte de los mecanismos de daño miocárdico son diferentes de las acciones antitumorales de estos fármacos que dependen de su interposición entre las fibras de DNA y la inhibición de la topoisomerasa II. Estas acciones interfieren con la replicación celular y si los miocitos cardiacos son células que no se replican deben existir otros procesos de daño miocárdico diferentes, por ejemplo la generación de especies reactivas de oxígeno.

## **Mecanismos moleculares del daño miocárdico por antraciclinas**

Los mecanismos por los cuales las antraciclinas ejercen efecto dañino en el miocardio son múltiples y complejos. Aunque muy probablemente el daño ocasionado al miocardio es multifactorial, la mayor evidencia señala que esta lesión es el resultado de la generación de radicales libres por las antraciclinas o radicales libres de oxígeno. Estos radicales son muy reactivos y dañan directamente las membranas lipídicas celulares y organelos celulares.

Se conocen varios mecanismos de cardiotoxicidad:

1. Las antraciclinas inhiben selectivamente la expresión genética del músculo cardíaco. Estos cambios en la expresión génica podrían, generar una apoptosis temprana en los miocitos ventriculares y ocasionar pérdida progresiva de miofibrillas de la musculatura cardiaca. En estudios realizados in vivo se han involucrado genes como los de la alfa actina, troponina, miosina y la creatinincinasa.
2. La hipótesis más aceptada para explicar los mecanismos de cardiotoxicidad es la relacionada con el daño celular, incluye los siguientes mecanismos de daño miocárdico:
  - a. Lesión por radicales libres
  - b. Formación de compuestos oxidantes de hierro
  - c. Lesión por daño al DNA
  - d. Lesión mediada por calcio
  - e. Lesión de organelos intracelulares
  - f. Liberación de aminas vasoactivas
  - g. Estimulación de la apoptosis

## Producción de citocinas pro inflamatorias

### **a.- Lesión por radicales libres**

Las antraciclinas provocan la generación de radicales libres a través de dos vías: una no enzimática que utiliza al hierro y una enzimática utilizando la cadena respiratoria de la mitocondria (Vander, 2007).

Diversos sistemas de oxido reducción ceden un electrón al grupo quinona, convirtiéndolo en radical libre semiquinona. Para regenerar la molécula original se reduce el oxígeno molecular para tomar otro electrón que reconstituya la quinona, dejando el oxígeno en forma de superóxido; es decir, un átomo de oxígeno cuyo último orbital contiene un electrón no pareado. La conversión en semiquinona le confiere a la molécula de antraciclina capacidades oxidantes, formando a su vez cuerpos reactivos que oxidan diversas biomoléculas de las estructuras celulares aledañas, especialmente las membranas.

La producción de aniones superóxido activa la cascada nitro-oxidativa, en la que el anión oxida al óxido nítrico para formar peroxinitrito (ONOO), agente biológico potente que es utilizado por animales inferiores como bactericida, el cual genera ácido peroxinotroso (HONOO), por un lado forma radicales oxidrilo y por otro, crea compuestos nitrogenados como el dióxido de nitrógeno que ataca a las proteínas (nitrosación), afectando de ese modo todas las estructuras celulares. Sin embargo, el organismo posee mecanismos de defensa contra la generación excesiva de especies reactivas de oxígeno (ERO).

Una primera línea de enzimas antioxidantes, la dismutasa del superóxido (SOD) convierte al superóxido en peróxido de hidrogeno, que ya no es radical libre, pero sigue siendo un compuesto oxidante.

Por tanto una segunda línea de enzimas antioxidantes, la catalasa (producida fundamentalmente en los peroxisomas) y peroxidasa del glutati6n reducido, convierten finalmente el per6xido en agua y ox6geno molecular. Esta peroxidasa es inhibida por acci6n de las antraciclinas, y como el miocardio es particularmente pobre en catalasa, la defensa contra el estr6s nitro-oxidativo es menos efectiva, lo que explica que el da1o t6xico de estos f6rmacos se manifieste, sobre todo, en el miocardio y no en otros 6rganos. Tampoco la fibra mioc6rdica expresa (como otros tejidos normales tales como el t6bulo contorneado proximal del ri1n6n o las microvellosidades del intestino delgado) la glicoprote6na P-170, una glicoprote6na de 12 subunidades que funciona mediante una ATPasa Ca/ Mg dependiente que extrae adriamicina de la c6lula y se libera r6pidamente de la droga (6ste es uno de los principales mecanismos de resistencia de la c6lula del c6ncer de mama); por ende va a producir da1o org6nico en el miocardio.

A mayor cantidad, la reducci6n de dos electrones en la cadena lateral convierte a la mol6cula de antraciclina en derivados alcoh6licos (doxol en el caso de doxorubicina y epiol con epirubicina) a trav6s de la enzima ketoreductasa. Estos compuestos antraciclinas-alcohol, por su mayor polaridad, se difunden a trav6s de las membranas y tienden a almacenarse dentro del miocito, prolongado el da1o nitro-oxidativo y las lesiones estructurales.

Desde el punto de vista farmacodin6mico el carbono 13 de la fracci6n del derivado alcoh6lico es inactivo para reacciones de reducci6n y de esta manera es incapaz de iniciar una cascada de formaci6n de radicales libres. Sin embargo doxol puede inhibir a la Calcio-

magnesio ATP asa del retículo sarcoplásmico así como a la bomba sodio potasio ATP asa y al intercambio de sodio y calcio y por lo tanto alterar el metabolismo mitocondrial. (Minotti, 1999)

Estos diversos mecanismos de oxidación se muestran en la figura 2 ejemplificando como ceden un electrón al grupo quinona, convirtiéndolo en radical libre semiquinona.

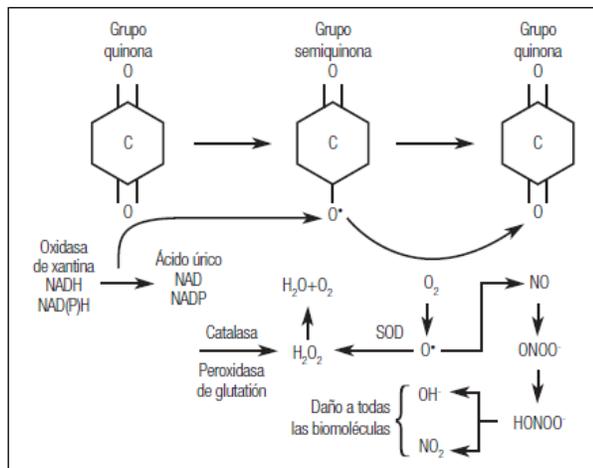


Figura 2 Generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) con antraciclinas. NADH, deshidrogenasa del dinucleótido de nicotinamida y adenina; NAD(P)H forma fosfatada de la anterior. SOD, dismutasa de superóxido; ONOO, peroxinitrito; HONDO, ácido peroxinitroso; OH, radical oxidrilo; NO<sub>2</sub> dióxido de nitrógeno.

## b.- Formación de compuestos oxidantes de hierro

El efecto de las antraciclinas en el metabolismo del hierro ha sido ampliamente estudiado así como el mecanismo a través del cual se produce la cardiotoxicidad mediada por hierro. Las células normalmente no están expuestas al efecto del hierro, ya que este metal, es transportado en la sangre a través de la transferrina y almacenado en las células en forma de una proteína llamada ferritina. La formación de semiquinona y superóxido (a través de la reacción de Fenton) se acompaña de alteración del metabolismo del hierro intracelular,

liberándose importantes cantidades del metal de sus depósitos de ferritina, mediante varios mecanismos moleculares complejos.

Las antraciclinas son poderosos agentes quelantes, (es decir que tienen la capacidad de establecer varias uniones con metales). La formación de complejos antraciclinas-hierro se hace mediante la unión del metal en el radical carbonilo en la parte superior del carbono C (fig. 1). Estos complejos de hierro ejercen varios efectos lesivos por su alta afinidad a la cardiolipina, un elemento estructural en la membrana interna de las mitocondrias y del retículo sarcoplásmico. El complejo antraciclinas-hierro produce una importante lesión mitocondrial al unirse a la cardiolipina provocando un detrimento de la función cardíaca.

Otro mecanismo de daño estudiado recientemente se refiere a la enzima aconitasa, que cataliza la isomerización del citrato en isocitrato en el ciclo de Krebs como responsable de la lesión miocárdica. Tal enzima contiene una agrupación de hierro-sulfuro que reacciona directamente con el sustrato de la enzima, se reconoce a esta agrupación hierro-sulfuro ser particularmente sensible al estrés oxidativo. La proteína IRE-BP (proteína de unión del elemento que responde al hierro) es análoga a la aconitasa, la cual regula el almacenaje, captura del hierro e interviene en la síntesis del hierro hem. (Mordente, 2001).

La homeostasia del hierro exige el papel concordante de las llamadas proteínas reguladoras de hierro (IRP-1, IRP2). El IRP-1 se activa cuando hay poco hierro intracelular, activando la entrada por almacenaje del metal en la ferritina, en tanto que el IRP-2 tiene una función contraria, hace que disminuya la importación del metal. Cuando la unidad hierro-sulfuro se altera por el estrés oxidativo, el elemento que responde al hierro (IRE) deja de tener acciones de aconitasa. Los derivados antraciclinas- alcohol perturban también esa maquinaria

de regulación de hierro al convertir la aconitasa/IRP-1 en una proteína inválida. (Forrest, 2000).

### **c. Lesión por daño al DNA**

Durante los últimos años la identificación de mecanismos de cardiotoxicidad por antraciclinas no mediados por la formación de radicales libres, ha crecido. Varios estudios muestran que las antraciclinas pueden activar vías que alteran la expresión genética en el miocito. (Barry, 2010)

Los radicales libres causan un daño directo en el DNA. Ha sido reportado que el estrés oxidativo puede causar modificaciones en las bases que conforman al DNA nuclear bajo condiciones de isquemia o cuando hay niveles antioxidantes disminuidos. Las antraciclinas se unen fuertemente al DNA nuclear de las células tumorales, formando enlaces que interfieren con la unión de proteínas involucradas en la replicación y transcripción. (Lebrecht, 2005)

### **d.- Lesión mediada por calcio.**

Las antraciclinas alteran la función de varios organelos, entre ellos las mitocondrias. La exposición in vitro de la doxorubicina, induce alteraciones en ciertas funciones mitocondriales como su habilidad para almacenamiento del calcio, un efecto que pudiera interferir con el control de la concentración del calcio intracelular. Incluso la doxorubicina provoca la liberación de calcio en forma directa. Además la actividad oxidativa ocasionada por los radicales libres puede inducir una transición en la permeabilidad mitocondrial y alterar el transporte de calcio a nivel celular. Estos cambios conducen a lesión tisular de la fibra cardíaca, muerte celular y a insuficiencia en la contracción cardíaca (Rossi, 1994).

El daño en la homeostasis del calcio se debe a una liberación excesiva del mismo del retículo sarcoplásmico, donde se encuentra almacenado, hacia el citosol ocasionando una concentración excesiva del mismo. Esto es un factor lesivo bien conocido, ya que el incremento del calcio citosólico puede activar enzimas líticas o proteasas dependientes de calcio y lipasas las cuales atacan a los fosfolípidos de la membrana celular causando mayor daño.

#### **e. Lesión de los organelos**

Alteraciones estructurales y funcionales han sido observadas en la mitocondria del tejido cardíaco, los cambios reportados tras altas dosis de doxorubicina son tumefacción y formación de figuras de mielina. (Olson, 1997).

El sarcolema es otro organelo que sufre lesión, las antraciclina pueden alterar una proteína llamada titina en las sarcomeras cardiacas. Esta lesión puede afectar a las miofibrillas y causar un deterioro de la función diastólica, disminuir la contractilidad y provocar necrosis celular. Las antraciclina también suprimen la síntesis de sarcomeras a través de la interrupción de la síntesis de ácidos nucleicos y la regulación a la baja de factores de transcripción como el GATA 4 necesarios para la síntesis de las sarcomeras.

Histopatológicamente las dos características más importantes del daño al miocito producido por la administración crónica de antraciclina son las células pálidas y la vacuolización citoplasmática resultado de la pérdida de las miofibrillas y la dilatación del retículo sarcoplásmico.

La lesión a las membranas también es otro mecanismo conocido de las antraciclinas. Es bien reconocido que las antraciclinas tienen una alta afinidad por los fosfolípidos de carga negativa particularmente por la cardiolipina, la cual se encuentra de forma abundante en la capa interna de las mitocondrias. La unión de las antraciclinas con la cardiolipina produce un daño directo en la misma ocasionando una alteración en la permeabilidad de la mitocondria y liberando cantidades excesivas de calcio.

La doxorubicina reduce la actividad de enzimas como succino-oxidasa, NADPH oxidasa las cuales son elementos importante en la cadena respiratoria y en el proceso de transferencia de electrones.

A través de décadas de investigación acerca del daño ocasionado por antraciclinas se ha establecido una relación directa y lineal entre la dosis acumulativa y los cambios morfológicos. Estos cambios morfológicos fueron plasmados en la escala de Billingham.

<b>Grado</b>	<b>Características</b>
0	Normal
0,5	No completamente normal, pero sin evidencia de toxicidad por antraciclinas
1	Afectación de miocitos aislados o pérdida miofibrilar leve en el 5% de las células
1,5	Afectación de miocitos o pérdida miofibrilar en el 6%-15% de las células
2	Afectación de grupos de miocitos con pérdida miofibrilar o vacuolización en el 16%-25% de las células
2,5	Afectación de grupos de miocitos con pérdida miofibrilar o vacuolización en el 26%-35% de las células
3	Afectación intensa y difusa en más del 35% de las células

Figura 3. Escala de Billingham.

#### **f.- Liberación de sustancias vasoactivas**

En modelos experimentales se ha observado un aumento en los niveles de catecolaminas e histamina. La posibilidad de que las antraciclinas promovieran la cardiotoxicidad a través de la liberaciones de sustancias vasoactivas fue sugerido por estudios que indicaban que el tratamiento con agentes bloqueadores adrenérgico e histaminérgico atenuaba algunos de los efectos cardiovasculares agudos. Las lesiones cardiacas producidas por las catecolaminas e histamina consisten en necrosis focal que difiere de las lesiones degenerativas crónicas producidas por antraciclinas. (Herman, 1985).

#### **g.- Inducción de la apoptosis**

Este es otro mecanismo de daño miocárdico causado por antraciclinas. Éstos fármacos activan dos vías de apoptosis: una que utiliza receptores de membrana y otra, mitocondrial. En las dos vías se activa la cadena enzimática de las caspasas, las cuales inducen la apoptosis celular.

Los receptores membranales de señales de muerte como son el factor de necrosis tumoral (FNT) alfa y el FAS o CD95, activan a las caspasas iniciadoras y éstas, finalmente, a las ejecutoras, encargadas de fragmentar el material genético.

Por otro lado la producción de peróxido de hidrógeno durante el estrés nitro-oxidativo tiene como consecuencia la activación del factor nuclear kB, agente de transcripción múltiple que hace que el núcleo exprese citocinas proinflamatorias y proapoptósicas. El estrés oxidativo abre el poro de transición de permeabilidad mitocondrial permitiendo que lleguen al

citosol varias sustancias apoptogénicas, entre ellas el citocromo c y la procaspasa 9. Las tres forman el aptosoma que activa finalmente a la caspasa ejecutora, la caspasa-3.

El daño producido al DNA a través de las especies reactivas de oxígeno es un activador conocido de la proteína p53. La activación del p53 resulta en la translocación de proteínas del núcleo induciendo la apoptosis.

Otro mecanismo de inducción de la apoptosis poco conocido al momento, es a través de la activación que ejerce la doxorubicina de la esfingomielinasa permitiendo así la producción de unas sustancias conocidas como ceramidas. Es posible que la ceramida pueda funcionar como un activador de CD 95 y favorecer la apoptosis. (Minotti, 1998).

A todos los mecanismos antes descritos hay que agregar además la susceptibilidad que el tejido cardíaco presenta a la agresión por antraciclinas. El miocardio es particularmente vulnerable al estrés oxidativo producido por las antraciclinas por varias razones.

1. Primero los miocitos son abundantes en mitocondrias y contienen altas concentraciones de cardiolipina, un fosfolípido de membrana interna mitocondrial.
2. Segundo la cardiolipina tiene una alta afinidad por las antraciclinas y permite que haya concentraciones elevadas del antineoplásico dentro de la mitocondria.
3. Finalmente el corazón tiene pocos antioxidantes naturales. El miocardio es un tejido con capacidad limitada para evitar estos daños, ello condicionado por las bajas concentraciones de catalasa, enzimas indispensables para la detoxificación de los peróxidos.

## **Factores implicados en la cardiotoxicidad (CT) de las antraciclinas**

El factor más importante relacionado a la CT es la dosis de exposición acumulada, de hecho la relación entre dosis y la ocurrencia de insuficiencia cardiaca es de tipo curvilíneo aumentando la frecuencia de la complicación en forma exponencial después de la dosis acumulada de 300 miligramos (mg) / metro cuadrado ( $m^2$ ), para doxorubicina y daunorrubicina. Sin embargo se observa que aun con dosis menores de 300  $mg/m^2$  puede desarrollarse síndrome de insuficiencia cardiaca. La susceptibilidad individual varía, por lo que no es posible predecir que paciente desarrollará CT o a qué dosis. Es posible ver signos de insuficiencia cardíaca en quienes han recibido una dosis acumulada menor de 300  $mg/m^2$ , inclusive con dosis únicas de 50  $mg/m^2$  (Swain, 2003).

A parte de la dosis, diversas observaciones han revelado otros factores de riesgo que elevan la probabilidad de daño miocárdico asociado al tratamiento con antraciclinas. En estudios retrospectivos se han descrito factores desencadenantes como: edad mayor de 65 a 75 años, antecedente de cardiopatía y radioterapia a tórax (Von Hoff, 1979). De igual forma, los estudios que comparan diferentes formas de administración sugieren que existe menos toxicidad en esquemas de administración de dosis semanal y en infusión continua (Hortobaygi 1989), así como análogos de las antraciclinas como epirrubicina, mitoxantrona y doxorubicina liposomal.

La velocidad de infusión parece ser importante, debido a que un alto pico de concentración sérica se relaciona con mayor probabilidad de daño miocárdico. Se recomienda administrar antraciclinas en infusión lenta durante varios días. En niños, sin embargo, hay

datos poco convincentes, aunque la mayoría de los protocolos de administración eligen, como en el adulto, perfusión lenta.

La edad del paciente también influye en la aparición de insuficiencia cardíaca, en general se describe en niños una mayor sensibilidad al efecto cardiotóxico de las antraciclinas.

La terapia antitumoral concomitante, radioterapia u otros medicamentos oncológicos elevan el riesgo de CT. Particularmente, la combinación de antraciclinas con el anticuerpo monoclonal anti-HER2 (el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, que juega un papel etiológico en una cuarta parte de los cánceres de mama) ya que se ha demostrado un potencial sinergismo que parece condicionar la CT.

El papel de algunas alteraciones genéticas ha sido señalado en diversas observaciones. Por ejemplo, pacientes con trisomía 21 presentan alto riesgo, así como aquellos que tienen mutaciones en la estructura molecular de las reductasas de carbonilos 1 y 3 y que metabolizan productos tóxicos, como las quinonas, que forman parte de la estructura molecular de las antraciclinas. Por supuesto, la concurrencia de cualquier enfermedad cardiovascular, congénita o adquirida, facilita la expresión de CT.

Sin embargo, el beneficio de las antraciclinas supera el riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca, ya que aumenta la tasa de curación de enfermedades malignas, particularmente en niños, la población de supervivencia aumentará considerablemente en los próximos años con el riesgo de sufrir múltiples complicaciones tardías del tratamiento antitumoral, especialmente en expuestos a antraciclinas.

## **Tipos de cardiotoxicidad.**

Las antraciclinas son agentes efectivos de uso común para tratar las enfermedades malignas. El amplio uso de estos agentes por más de 40 años ha mejorado drásticamente la supervivencia de estos pacientes. Complicaciones en los supervivientes se han apreciado por las diferentes modalidades de tratamiento en el cáncer infantil. Por lo cual, las secuelas cardíacas inducidas por antraciclinas son un problema de salud con una prevalencia que oscila entre 5 a 23% de pacientes que desarrollaron falla cardíaca secundaria a la cardiotoxicidad (Kremer, 2002).

Los efectos cardiotóxicos de las antraciclinas varían en su severidad y son clasificados en base al tiempo de presentación en:

1.- **Aguda**, que ocurre durante o inmediatamente después de la infusión.

La CT inducida por antraciclinas aguda es un proceso reversible, manifestado por hipotensión, taquicardia, alteraciones en la conducción eléctrica (prolongación del QT, cambios inespecíficos de la onda T) y arritmias. Su incidencia es menor a 1% y ha disminuido en forma significativa gracias a las medidas de prevención de CT (Ruggiero, 2008). Puede causar caída de la función ventricular, alcanzando un nadir a las 24 horas seguida de una recuperación variable. Rara vez este tipo de CT aguda se manifiesta como síndrome de pericarditis-miocarditis asociado con inicio temprano de insuficiencia cardíaca.

2.- **Temprana**, que ocurre en el primer año de exposición.

La CT temprana se caracteriza por depresión de la función miocárdica que puede presentarse durante el tratamiento o en el transcurso del primer año, este tipo de cardiopatía se

relaciona con daño o muerte de los miocitos. La disfunción cardíaca puede ser progresiva o intermitente y desarrollar una cardiopatía dilatada o restrictiva en niños o adultos. Se presenta en 1.6% a 2.1% de los niños tratados con antraciclinas (Giantris A. 1998).

El riesgo de CT temprana y tardía está en función a la exposición acumulada a las antraciclinas. A una dosis de 400mg/m<sup>2</sup> existe un riesgo de 5% de desarrollar falla cardíaca, el cual se incrementa hasta un 25% con dosis de 700 mg/m<sup>2</sup>. La CT subclínica se encuentra en un rango de 0 a 57%. Esta gran variación puede explicarse por las diferencias existentes en las definiciones entre CT subclínica y los efectos de las dosis utilizadas en antraciclinas (Kremer, 2002).

3.-**Tardía**, que ocurre en el periodo de 1 a 20 años después de la exposición inicial.

La CT que se presenta en niños generalmente es tardía, ésta puede evitarse si se conocen los factores de riesgo que pueden ocasionarla como radioterapia mediastinal, utilización de otros fármacos cardiotóxicos (ciclofosfamida), edad, forma de administración, entre otros.

La forma tardía o crónica se manifiesta como depresión miocárdica que ocurre después del año de haber finalizado el tratamiento con antracíclicos. Después de seis años, cerca de 65% de los niños tratados con dosis total acumulada entre 228 a 558 mg/m<sup>2</sup> tienen anomalías funcionales y estructurales en el músculo cardíaco. Esto puede ser progresivo y depende de la dosis acumulada. El riesgo de cardiopatía inducida por antraciclina con datos clínicos de insuficiencia cardíaca 15 a 20 años después de haber iniciado tratamiento es de 4 a 5%. En algunos casos se ha descrito que el daño cardíaco puede precipitarse a consecuencia de otros eventos clínicos como infecciones virales, embarazo o cirugías (Pai, 2002).

Es importante considerar que la distinción entre toxicidad cardíaca aguda y crónica puede ser artificial, ya que el daño ocasionado por las antraciclinas en células de miocardio comienza con la primera dosis de estos medicamentos y el desarrollo temprano o crónico depende de los factores individuales de cada paciente, aun sin haber completado dosis acumuladas superiores a las recomendadas (Swain SM, 2003).

### **Aspectos clínicos de la cardiotoxicidad**

Las manifestaciones clínicas de la CT por antraciclinas pueden ser tempranas o tardías (Xu, 2008). Las manifestaciones pueden ser expresión de daño agudo o subagudo, presentándose en los primeros días después de la exposición al agente antitumoral, dichas manifestaciones suelen presentar cambios electrocardiográficos inespecíficos de la repolarización o arritmias no letales, en algunas ocasiones la CT aguda da manifestaciones clínicas como lo es una forma de miopericarditis aguda que se resuelve en días o semanas o avanza en poco tiempo a insuficiencia cardíaca y muerte.

En resumen la forma temprana puede manifestarse en varias formas:

- 1) Simples alteraciones electrocardiográficas transitorias que no predicen la aparición de miocardiopatía. Se cree que son debidas a una disfunción autonómica secundaria a la liberación de histamina y catecolaminas.
- 2) Miopericarditis + alteraciones electrocardiográficas + cambios histológicos de lesión miocárdica. Pueden ser transitorias y las manifestaciones suelen revertir al suspender el tratamiento.
- 3) Miocardiopatía tóxica. No es muy frecuente, pero tiene muy mal pronóstico, con una mortalidad del 60%. En ocasiones puede estabilizarse o mejorar con el tiempo, quedando

como secuela una insuficiencia cardíaca al esfuerzo. El estudio histológico de la biopsia miocárdica evidencia: pérdida de miofibrillas, hinchazón de las mitocondrias, desorganización del retículo endoplásmico y vacuolización de los miocitos.

En niños la CT clínicamente significativa durante o en el primer año del inicio de la quimioterapia es rara, ocurriendo en menos del 1%. En cambio las anormalidades subclínicas tardías en ellos pueden ocurrir hasta 20 años después de concluir la terapia con antracíclicos. Caso contrario en adultos, cuyas manifestaciones subclínicas pueden afectar a una tercera parte de los sujetos expuestos; más del 50% de los adultos tienen alteraciones electrocardiográficas inespecíficas o arritmias años después de la exposición (Barry 2008).

La forma típica del daño por antraciclina es la miocardiopatía dilatada, condición en la cual, durante un tiempo indeterminado y variado, los pacientes pueden permanecer asintomáticos, pese a la dilatación progresiva de ambos ventrículos y a la disminución concomitante de la función sistólica, manifestada por una reducción progresiva de la fracción de expulsión medida por ecografía o ventriculografía nuclear (Schwartz, 1987). El curso clínico de la miocardiopatía por antraciclina no difiere, de la evolución habitual por otras miocardiopatías. Después de un período asintomático, más o menos largo, que incluso ha sido reportado de hasta 20 años, aparece el síndrome clínico de insuficiencia cardíaca con manifestaciones de falla cardíaca global el cual se asocia con un rápido deterioro clínico, con remisiones temporales y recaídas frecuente, que obligan a hospitalizar al paciente. Muchos pacientes tienen incluso, crisis de taquiarritmias potencialmente letales, que de hecho son uno de los mecanismo de muerte súbita en estos sujetos.

Otras veces, la miocardiopatía causada por antraciclinas puede ser de tipo restrictivo y no dilatada. La miocardiopatía restrictiva se define como una enfermedad miocárdica que dificulta el llenado ventricular, con disminución del volumen diastólico, con función sistólica (expulsiva) preservada. Se ha visto esta variedad clínica en niños, y en adultos en etapas muy tardías (Lipshultz, 2005).

### **Estrategias de Cardioprotección**

Se han estudiado varias estrategias dirigidas a reducir la frecuencia de cardiotoxicidad relacionada con las antraciclinas, una de ellas ha sido el utilizar fármacos con capacidad citoprotectora como N-acetilcisteína, L-carnitina y dexrazoxane, este último es el agente evaluado en mayor número de estudios aleatorizados y comparativos.

El dexrazoxane es una molécula pequeña con peso molecular promedio de 26g/mol. Es el enantiómero de la mezcla racémica en humanos como agente antineoplásico y que demostró tener capacidad para reducir la toxicidad cardíaca en animales de laboratorio tratados con doxorubicina. (Koeller, 1981)

El mecanismo exacto por el que dexrazoxane tiene un efecto cardioprotector aún no se ha precisado por completo; sin embargo, con base en las pruebas disponibles, se plantea que el mecanismo de acción más importante es su capacidad para quelar iones metálicos, en especial el hierro. (Buss, 1993). El dexrazoxane es permeable a las células y se distribuye rápidamente en los tejidos, es rápidamente hidrolizado en el hepatocito formando los metabolitos B y C, estos nuevamente son hidrolizados y forman el metabolito ADR-925 el

cual tiene la capacidad de quelar los iones férricos de los complejos antraciclina-Fe, y previene la formación de radicales libres.

### **Métodos de evaluación cardiovascular.**

La evaluación inicial de los niños con sospecha de problemas cardíacos de cualquier etiología incluye: 1) historia clínica; 2) exploración física; 3) radiografía de tórax; 4) evaluación electrocardiográfica.

Hemos analizado anteriormente las manifestaciones clínicas del daño cardíaco por antraciclinas, es por ello que es fundamental una anamnesis detallada en búsqueda de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, como parte inicial de toda evaluación cardiovascular. La categorización clínica del deterioro miocárdico se hace en adultos mediante la aún actual clasificación de la New York Heart Association (NYHA).

	CLASIFICACIÓN FUNCIONAL NYHA
Clase <b>I</b>	No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase <b>II</b>	Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase <b>III</b>	Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase <b>IV</b>	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin discomfort. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el discomfort aumenta.

Figura 4. Clasificación funcional de la New York Heart Association

En niños pequeños, en quienes por obvias razones no se maneja la clasificación de la NYHA, se utiliza la clasificación de Ross para categorizar la insuficiencia cardíaca.

Clase funcional	Descripción
I	Pacientes con enfermedad cardíaca pero sin síntomas a los esfuerzos ordinarios
II	Pacientes con enfermedad cardíaca y moderada restricción al esfuerzo, con la aparición de síntomas con los esfuerzos ordinarios (subir un piso de escalera, por ejemplo)
III	Pacientes con enfermedad cardíaca e importante restricción, con la aparición de síntomas con esfuerzos menores que los ordinarios (caminar unos cuantos pasos, peinarse, hablar, entre otros)
IV	Pacientes con severa restricción y síntomas aun en reposo

Figura 5. Clasificación de Ross

## Radiografía de Tórax

El concepto de radiografía simple de tórax (RX) (también conocida como *Placa de tórax* o simplemente *Rx de tórax*) se refiere a una prueba diagnóstica de carácter visual bidimensional obtenida a partir de la emisión de rayos X sobre las estructuras del tórax.

Es la exploración diagnóstica radiológica más frecuentemente realizada. Se denomina postero-anterior por que el rayo penetra por la espalda y sale por la cara anterior del tórax, ya que el pecho se apoya sobre la placa radiográfica. La radiografía se efectúa con el individuo inmóvil, en apnea e inspiración profunda.

Los principales usos de la radiografía de tórax se encuentran en las patologías pulmonares, sin embargo en cardiología es de gran valor ya que permite identificar crecimiento cardíaco, a través de la medición del índice cardiotorácico, la forma de la silueta cardíaca y la distribución del flujo pulmonar, parámetros frecuentemente alterados en pacientes con insuficiencia cardíaca.

### **Índice cardiotorácico (ICT)**

El índice cardiotorácico (ICT), se obtiene dividiendo el diámetro transversal mayor del corazón entre el diámetro interno torácico mayor. El diámetro transversal máximo del corazón se obtiene sumando la distancia mayor desde el borde cardíaco derecho hasta la línea media y la distancia mayor desde el borde cardíaco izquierdo hasta la línea media. El ICT varía de acuerdo a la edad pero en adolescentes y adultos no debe sobrepasar un valor de 0.5. Un ICT mayor de 0.5 indica cardiomegalia (Park 2008). En base al valor de ICT se han desarrollado escalas con grados de cardiomegalia (Hada, 1995).

<b>Índice Cardiotorácico</b>	<b>Grado de Cardiomegalia</b>
<b>0.51-0.55</b>	Grado I
<b>0.56-0.60</b>	Grado II
<b>0.61-0.65</b>	Grado III
<b>Mayor de 0.65</b>	Grado IV.

Figura .6. Grados de Cardiomegalia

## **Distribución de flujo pulmonar**

Uno de los principales objetivos de la exploración radiológica es la valoración de la vasculatura pulmonar. Un incremento de las improntas vasculares pulmonares se observa cuando las arterias pulmonares se encuentran aumentadas y se extienden hasta el tercio lateral de los campos pulmonares, donde no suelen existir habitualmente, lo que aumenta la vascularización de los ápices pulmonares, donde normalmente los vasos están colapsados. Por el contrario una disminución en las improntas vasculares pulmonares se sospecha cuando los hilios son pequeños, los campos pulmonares restantes aparecen negros, y los vasos son pequeños y delgados.

En ciertas patologías cardíacas suele observarse congestión venosa pulmonar con la presencia de líneas B de Kerley que se definen como líneas horizontales, perpendiculares a la pleura, son delgadas y de 1-2 centímetros de largo. Estos datos describen los grados variables de la insuficiencia cardíaca por radiografía (Park, 2008).

La interpretación de la RX de tórax debería incluir una valoración sistemática para evitar pasar por alto importantes cambios anatómicos relevantes para el diagnóstico cardíaco.

- a) Localización del hígado y de la cámara gástrica: el ápex cardíaco debería localizarse en el mismo lado que el estómago, u opuesto a la sombra hepática. Cuando existe una heterotaxia, con el ápex en el lado derecho y el estómago en el izquierdo, o viceversa, la posibilidad de defectos cardíacos graves es alta.
- b) Aspectos esqueléticos de la RX de tórax: un tórax excavado puede crear una falsa impresión de cardiomegalia en la proyección AP. La escoliosis torácica y las alteraciones vertebrales son hallazgos frecuentes en pacientes cardiológicos.

- c) Identificación de la aorta: cuando se observa la aorta descendente a la izquierda de la columna vertebral, existe un arco aórtico izquierdo. Cuando se encuentra a la derecha existe un arco aórtico derecho el cual suele asociarse a cardiopatías congénitas como la Tetralogía de Fallot.
  
- d) Parénquima pulmonar: un aumento de densidad, especialmente en el campo pulmonar inferior derecho, sugiere un secuestro broncopulmonar.

### **Electrocardiografía.**

El electrocardiograma (EKG) clínico es el registro de los cambios de potencial de un campo eléctrico producido por el corazón.

Fue en 1901 cuando Willen Einthoven ideó un aparato para registrar y grabar en una tira de papel que corre a velocidad constante, las corrientes eléctricas que se originan en el corazón. A este aparato se le conoce como electrocardiógrafo. Las corrientes que se originan son llevadas a través de cables que van del paciente hacia los amplificadores a un aparato de registro que consiste fundamentalmente en las siguientes partes: 1) los amplificadores, 2) Galvanómetro, 3) sistema inscriptor.

El registro se inscribe en papel electrocardiográfico el cual viene provisto de una cuadrícula cuyas líneas horizontales y verticales están separadas entre sí 1 milímetro (mm). En esta forma, si el papel se desplaza a una velocidad de 25mm por segundo, las líneas verticales que miden el tiempo corresponden a:  $1 \text{ mm} = 0.04 \text{ segundos}$ .

Las líneas horizontales, también separadas entre sí 1 mm, sirven para medir el voltaje de las deflexiones electrocardiográficas. Cuando el aparato se ajusta a una sensibilidad de 1 mili voltio (mv) por centímetro, una deflexión o desplazamiento del trazo de 1 cm equivale a un voltaje de 1 mili voltio por lo tanto:  $1 \text{ mm} = 0.1 \text{ mv}$ .

El EKG convencional consta de 12 derivaciones, o bien ventanas por donde se detecta la actividad eléctrica del corazón.

El EKG tiene muchos usos: puede servir como marcador independiente de enfermedad miocárdica, puede reflejar alteraciones anatómicas, hemodinámicas, moleculares, iónicas e inducidas por fármacos en el corazón y puede proporcionar una información esencial para el diagnóstico y tratamiento adecuados de muchos problemas cardíacos.

Al registrar un trazo electrocardiográfico se suceden en el tiempo una serie de ondas (variaciones de potencial) que se repiten para cada latido, con igual forma y duración si no cambia el ritmo y la forma de activación del corazón. Estas ondas son registradas y reconocidas por las diferentes etapas eléctricas en las que acontece un ciclo cardiaco normal, que a continuación mencionamos

*Onda P:* el impulso cardíaco que se origina en el nodo seno auricular despolariza las aurículas derechas e izquierdas en una dirección general de derecha a izquierda y hacia abajo y atrás. La presencia de la onda P indica entonces la despolarización auricular y un ritmo sinusal, es decir un ritmo que inicia a nivel auricular lo cual es normal (Braunwald, 2001).

*Complejo QRS:* las ondas Q, R, S son el resultado de la despolarización ventricular y en conjunto se las denomina complejo QRS.

*Onda T*: es el resultado de las fuerzas eléctricas originadas por la repolarización o recuperación de los ventrículos. La onda T es redondeada, de ramas limpias, sin muescas.

### **Eje cardiaco**

La posición eléctrica del corazón se describe mediante el eje del QRS y la rotación del corazón en relación con los ejes anteroposterior y longitudinal. Para determinar el eje cardiaco se localiza el cuadrante utilizando las derivaciones DI y AVF. Posteriormente se encuentra la derivación con complejos QRS isodifásicos (en los que la altura de la onda R y la profundidad de la onda S sean iguales). El eje QRS es perpendicular a la derivación con complejos QRS isodifásicos en el cuadrante seleccionado. Un eje cardiaco se define de las siguientes maneras en un sistema de referencia hexaxil (Bricker 2004).

- Normal: -30 grados a 90 grados
- Desviado a la izquierda -30 a -90 grados
- Desviado a la derecha +90 +180
- Indeterminado -90 a 180 grados.

### **Intervalo QT**

Comprende el tiempo desde el principio de la despolarización ventricular (representado por el complejo QRS) hasta el final de la repolarización ventricular (onda T), e incluye, por lo tanto todos los acontecimientos eléctricos que suceden en los ventrículos. La duración del intervalo QT es proporcional a la frecuencia cardíaca. En general, el intervalo QT constituye

alrededor del 40% del ciclo cardiaco normal, que se mide desde una onda R a la siguiente (Thaler, 2008).

La duración del intervalo QT depende de la longitud del ciclo; existen muchas fórmulas con las que se corrige este intervalo en función de la frecuencia cardiaca, pero aun no han sido examinadas comparativamente para determinar la fórmula más efectiva en predecir que pacientes corren riesgo de arritmias como la torsade de Pointes la cual puede ocurrir potencialmente en los pacientes con prolongación del intervalo QT. Una de las fórmulas más utilizadas es la que Bazett propuso que permite calcular el intervalo QT corregido de acuerdo a la frecuencia cardíaca.

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{R-R}}$$

El intervalo R-R se extiende desde la onda R en el complejo QRS en el que se está midiendo el QT hasta la siguiente onda R. Los valores normales de QT corregido son los siguientes de acuerdo a los grupos de edad.

- 1) 0.44 segundos (s) en los recién nacidos de 3 a 4 días de edad
- 2) Menor o igual a 0.45 s en lactantes menores de 6 meses
- 3) Menor o igual a 0.44s en niños y adultos.

### **Cambios electrocardiográficos por el uso de antraciclina**

Existen cambios electrocardiográficos asociados con la cardiomiopatía inducida por doxorubicina, inicialmente incluyen arritmias reversibles, la más común la taquicardia sinusal. Algunos de estos cambios son tardíos y se observan en la toxicidad crónica como son el aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y disminución del voltaje en la

onda R. Sin embargo, ninguno de estos cambios es específico para la toxicidad inducida por doxorubicina por lo que los médicos no deben depender de ellos para establecer un diagnóstico. Debido a que es una herramienta accesible y ampliamente disponible puede ser usada en conjunto con la ecocardiografía. Bricker y Galetta han reportado la utilidad del electrocardiograma en la evaluación de los pacientes con cáncer quienes han recibido antraciclinas, algunos cambios reportados por el uso de antraciclinas por estos autores es la prolongación del intervalo QT (Malcom, 2008). Las causas de alargamiento del QT son diversas, dentro de ellas se incluyen el uso de terapia antitumoral como las antraciclinas, de éstas la más estudiada ha sido la doxorubicina.

### **Ecocardiografía**

La ecocardiografía es una técnica diagnóstica que emplea al ultrasonido para el estudio de la anatomía y funcionamiento del corazón. Se le considera no invasiva y segura, puesto que aunque se ha descrito que el ultrasonido tiene algunos efectos no deseables, como el térmico, el mecánico y la cavitación, no han mostrado cambios en la estructura de los tejidos con las frecuencias empleadas en los estudios ecocardiográficos. También permite medir las velocidades del flujo sanguíneo dentro del corazón con ecografía Doppler para cuantificar la hemodinámica intracardiaca y evaluar la función valvular.

#### *Principios físicos del sonido*

El sonido es una forma de energía que viaja a través de un medio como una serie de compresiones y rarefacciones alternativas de las moléculas (Fig. 7). El sonido se caracteriza típicamente por su longitud de onda, que es la distancia entre dos fases consecutivas en un ciclo (por ejemplo de una compresión máxima a compresión máxima) y por su frecuencia,

(ciclos por unidad de tiempo), normalmente expresada en hercios (un hercio = 1 ciclo/segundo, 1 megahercio =  $10^6$  ciclos/segundo). El sonido incluye el intervalo de frecuencias percibidas por el oído humano (20 Hz a 20 KHz) (Rutherford, 2006)

La velocidad del sonido es el producto de la longitud de onda y la frecuencia. La velocidad del sonido cambia dependiendo del medio a través del que viaja. La velocidad media del sonido en los tejidos biológicos blandos es de 1450 m/s frente a aproximadamente 300 m/s en el aire.

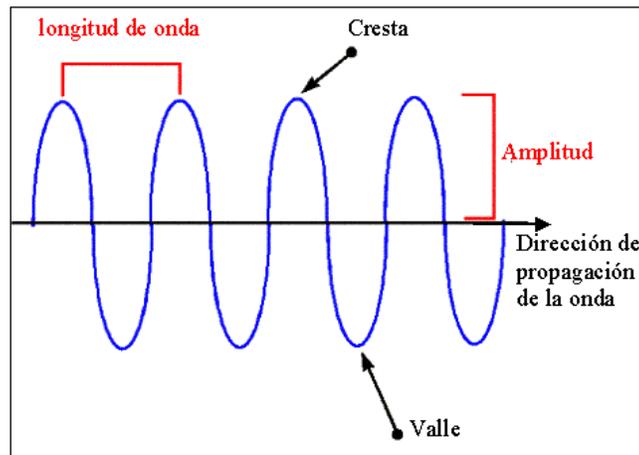


Figura 7.

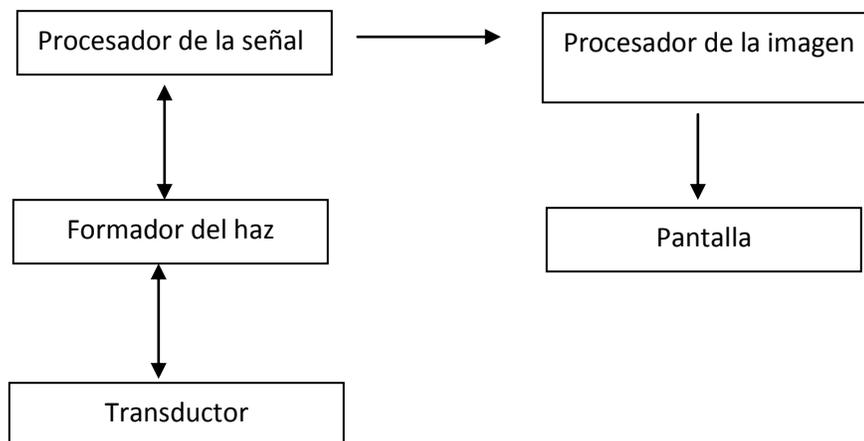
Se conoce como ultrasonido a la energía sónica con una frecuencia superior a 20,000 ciclos/seg (Hertz) o superior al rango audible, ubicado entre 30 y 20,000 Hertz, y es útil para las imágenes diagnósticas ya que, como la luz, puede dirigirse como un haz que obedece las leyes de la reflexión y rarefacción. (Fuster, 2002)

El ultrasonido tiene las mismas propiedades que el sonido. Se trata de la vibración de un medio mediante compresión y rarefacción de sus partículas, y se le presenta como una onda que se propaga en el medio, perdiendo fuerza e intensidad (atenuación) a mayor distancia o profundidad. Al chocar contra una interfase o estructura con densidad diferente, el ultrasonido

sufre reflexión y dispersión. Parte del sonido reflejado vuelve a ser captado por el transductor y el sonido restante sigue propagándose hasta que encuentre una nueva interfase, en donde una parte sea reflejada, otra se pierda por dispersión y la restante continúe su recorrido. La dirección del haz reflejado es igual al ángulo en el que el haz transmitido golpea la interfase entre los dos medios (ángulo de incidencia). La recepción de las ondas reflejadas (ecos) produce una señal que se muestra como una imagen en el caso de la ecocardiografía, una imagen del corazón (Fuster 2002).

La posibilidad de visualizar el corazón desde diferentes sitios del tórax permite su estudio en diferentes planos topográficos con el ecocardiograma bidimensional. Los equipos de ultrasonido utilizados para ecocardiografía son diseñados especialmente para dicho fin.

El aparato de ecocardiografía consta de cuatro componentes integrados: un transductor, un formador del haz, un procesador de imagen y un sistema de presentación.



Los transductores empleados en ecocardiografía son transductores sectoriales, es decir, realizan el registro mediante un abanico de haces de ultrasonido en un sector de 90 grados y se

reconocen porque en el monitor aparece como un triángulo de vértice truncado en la parte superior de la pantalla y base cóncava en la parte inferior.

El componente básico del transductor es el material piezoeléctrico, cuya característica es ser capaz de producir energía eléctrica como respuesta a la aplicación de presión o cambios en su forma y viceversa, una carga eléctrica ocasiona cambios en su tamaño y forma haciéndolo vibrar. Los cristales de cuarzo, la sal de Rochelle y el sulfato de litio son materiales piezoeléctricos, que al comprimirse y expandirse producen compresión y rarefacción del medio que los rodea, lo que constituye las ondas sonoras. Actualmente la mayor parte de los transductores empleados en ecocardiografía son sectoriales, es decir la emisión de ultrasonido se lleva a cabo de manera secuencial en un sector cercano a 80 grados (Rosas 2004).

El tamaño del transductor varía si se usa en niños o adultos. Esta diferenciación no sólo es en el tamaño, sino también en la frecuencia de emisión. En un tórax pequeño, como el de los niños, el corazón está a poca profundidad, por lo que no se requiere tanta penetración como en un adulto y pueden emplearse frecuencias de 5 a 7 MHz que tienen muy buena resolución, aunque poca penetración. En los adultos se requiere mayor penetración, lo que se logra con frecuencias más bajas (2.5 a 3.7 MHz). (Rutherford, 2006)

La señal recibida, que puede ser hasta de 1% del ultrasonido enviado, es amplificada, procesada y desplegada en un monitor, que a su vez puede ser grabada en video, impresa en papel o capturada en disco o memoria RAM.

## **Ecocardiografía Modo M y Doppler**

La ecocardiografía es la prueba de imagen más utilizada para el diagnóstico de las cardiopatías. Combina gran resolución espacial y temporal con una metodología barata y transferible y proporciona una valoración definitiva de la anatomía y la hemodinámica cardíacas.

La ecocardiografía de modo M y la bidimensional crean básicamente imágenes ultrasónicas del corazón. La ecocardiografía en modo M se obtiene con el transductor ecográfico colocado a lo largo del borde esternal izquierdo y dirigido hacia la parte del corazón a examinar. Tiene una capacidad limitada para demostrar la relación espacial de las estructuras pero sigue siendo importante en la evaluación de determinadas alteraciones y funciones cardíacas, sobre todo en las mediciones de las dimensiones y la cronología. Se suele realizar integrada con los estudios ecocardiográficos bidimensionales. La ecografía bidimensional tiene una gran capacidad para mostrar la relación espacial de las estructuras. Esta capacidad permite el diagnóstico anatómico más exacto de las anomalías del corazón y los grandes vasos.

Una de las aplicaciones más comunes de la ecocardiografía de modo M es la medición del corazón. Así la dimensión sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo se emplea para calcular la fracción de acortamiento. También es posible utilizar fórmulas empíricas para calcular los volúmenes y obtener la fracción de eyección. Asimismo las dimensiones del modo M se emplean para medir el espesor del tabique y la pared posterior. Estas mediciones se combinan para calcular la masa del ventrículo izquierdo.

## **Variantes Ecocardiográficas en la cardiotoxicidad.**

La disfunción diastólica con el uso de antraciclina ha sido señalada como ser la primera que ocurre y presentarse por lo tanto en forma subclínica. Hoy en día el ecocardiograma Doppler constituye la técnica primordial para valorar la función diastólica del ventrículo izquierdo (Rutherford, 2005).

La disfunción diastólica se estudia mediante la obtención de las velocidades de flujo a través del Doppler pulsado en: flujo transmitral, flujo de venas pulmonares y flujo venoso hepático. El patrón de flujo de velocidad transmitral normal tiene 4 componentes: tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), onda E, onda A y tiempo de desaceleración (TDE).

Las velocidades del flujo mitral obtenidas por ecocardiografía con Doppler pulsado correlacionan bien con las mediciones hechas con métodos invasivos del llenado del ventrículo izquierdo. Sin embargo, la diástole es un fenómeno complejo en la que ocurren múltiples eventos. Aunque varios índices de función diastólica basados en el análisis del flujo mitral han sido propuestos, ninguno de ellos es por sí solo adecuado para evaluar la función diastólica del ventrículo izquierdo.

En pacientes con una relajación ventricular izquierda alterada, la velocidad de la onda E mitral disminuye con un tiempo de desaceleración prolongado, reflejando una tasa disminuida de llenado de ventrículo izquierdo. La velocidad de la onda A mitral se incrementa como mecanismo compensatorio. El flujo mitral cambia dependiendo de la función miocárdica y del estado hemodinámico así como de modificaciones en la precarga. Al incrementarse la presión de la aurícula izquierda (AI) se tiende a normalizar el patrón mitral alterado y

enmascara la relajación ventricular izquierda anormal, ya que la onda E mitral aumenta y la onda A disminuye (patrón “pseudo- normalizado”)

### **Doppler tisular**

La incorporación del Doppler tisular pulsado, como nueva técnica ultrasónica de uso corriente, permite estudiar el movimiento anular mitral y tricuspídeo y ha enriquecido la apreciación no invasiva de la función ventricular derecha e izquierda sistólica y diastólica. El Doppler tisular permite el estudio de las velocidades de flujo intramiocárdicas y a través de ésta, extrapolar la perfusión miocárdica. Debido a que la disfunción ventricular derecha y/o izquierda, sistólica y/o diastólica, participa significativamente en la morbilidad y la mortalidad de muchos pacientes con cardiopatías, su apreciación por técnicas no invasivas es de fundamental importancia (Isaaz, 1985). Las imágenes con Doppler tisular pulsado espectral (DT) se han convertido en un método no invasivo muy útil que complementa el examen ecocardiográfico de rutina. Esta nueva modalidad de ultrasonido mide las velocidades diastólicas y sistólicas dentro del miocardio en los segmentos basales próximos al anillo mitral. Ahora, la evaluación de la presión diastólica media o final del ventrículo izquierdo (PDVI) es un importante desafío para esta técnica. El DT puede valorar la función ventricular sistólica global, movimiento longitudinal del anillo mitral hacia el ápex; la función regional, evaluando la deformación de las fibras en segmentos miocárdicos determinados y las alteraciones diastólicas usando las velocidades longitudinales de la relajación global (influjo mitral) y de la relajación regional con velocidades pico (VP) tisulares E-A en la región de interés, en una variedad de condiciones.

***PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN***

**¿CUÁLES SON LAS CONDICIONES CARDIOVASCULARES EN NIÑOS  
CON CÁNCER DESPUÉS DE HABER RECIBIDO ANTRACICLINAS?**

## ***OBJETIVO GENERAL***

- 1) Determinar las condiciones cardiovasculares después del uso de antraciclinas en niños con cáncer infantil en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) de septiembre 2010 a junio del 2011.

## ***OBJETIVOS ESPECÍFICOS***

- 1) Conocer los tipos de neoplasias más frecuentes en la población pediátrica del HIES cuyo tratamiento incluya antraciclinas.
- 2) Identificar pacientes con neoplasias infantiles que hayan recibido antraciclinas (doxorubicina y daunorrubicina) en su tratamiento.
- 3) Clasificar los casos expuestos a antraciclinas según la dosis de antraciclinas recibida.
- 4) Conocer la presentación clínica y severidad de la cardiotoxicidad temprana y tardía en paciente expuestos a antraciclinas.
- 5) Determinar las alteraciones radiológicas y electrocardiográficas en niños con cáncer que recibieron antraciclinas.
- 6) Evaluar por ecocardiografía los parámetros de fracción de eyección, fracción de acortamiento, relación E/A, de los pacientes tratados con antraciclinas.
- 7) Evaluar las condiciones cardiovasculares de los casos que usaron cardioprotector por el uso de antraciclinas.
- 8) Analizar los resultados en forma descriptiva y analítica.
- 9) Crear una base de datos que incluya las monitorizaciones y evaluaciones cardiacas de los pacientes sometidos a antraciclinas que sirva para estudios de seguimiento posteriores.
- 10) Emitir recomendaciones acerca de la creación de un protocolo de seguimiento y vigilancia de pacientes manejados con antraciclinas para detectar de forma temprana la presencia de cardiotoxicidad.

## *HIPÓTESIS*

- Las condiciones cardiovasculares muestran un 5% de alteraciones cardiológicas después del uso de antraciclinas dependiente de la dosis acumulada de antraciclinas

## ***JUSTIFICACIÓN***

Los avances en la curación del cáncer infantil han proporcionado un número creciente de supervivientes, en quienes se observan con frecuencia complicaciones tardías de las terapias antitumorales recibidas en la infancia.

Una de las principales preocupaciones en el terreno del cáncer infantil es la prevención y disminución de la toxicidad producida por la quimioterapia, por lo que cualquier estudio, que trate este rubro debe considerarse como prioridad en el diseño de terapias antineoplásicas. Debido a que los niños deben tener una expectativa de vida larga después de un tratamiento antineoplásico, es importante evaluar la frecuencia y consecuencias de la cardiotoxicidad. La exposición a los agentes quimioterapéuticos cardiotoxicos es una indicación para realizar evaluaciones basales y subsecuentes de la función cardíaca de acuerdo a las guías de actualización para la aplicación clínica de la ecocardiografía desarrollada por la Sociedad Americana de Ecocardiografía.

En la actualidad en el HIES, en la unidad de oncología pediátrica no existe un protocolo de evaluación basal previo al uso de antraciclinas; de la misma manera, no se ha reportado un estudio que permita conocer la CT en aquellos pacientes que recibieron antraciclinas en un tiempo histórico, sin la modalidad de cardioprotección actualmente usada en todos los pacientes. Importante también es la valoración de la CT temprana definida como la que se presenta en el primer año de tratamiento.

El monitoreo rutinario de los niños que reciben antraciclinas es necesario para evitar la morbilidad relacionada con CT la cual puede desarrollarse aun con dosis acumuladas bajas. El monitoreo clínico basado en los síntomas y signos de falla cardíaca no es suficiente, dado que

la disfunción contráctil es altamente variable y esta disfunción, que es tratable, precede al inicio de los síntomas. Es un hecho que los pacientes tratados con antraciclinas necesitan un minucioso monitoreo cardíaco. Este monitoreo debería ser sensible, no invasivo y disponible. El ecocardiograma bidimensional es la técnica primaria no invasiva utilizada particularmente en niños.

El estimar el riesgo de presentar CT temprana o crónica en la población pediátrica del servicio de oncología durante el uso de antraciclinas como parte de su tratamiento brindaría la oportunidad de establecer medidas de protección eficaces para disminuir la morbilidad asociada a quimioterapia.

## ***METODOLOGÍA***

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se llevo a cabo un estudio de cohorte prospectivo en que se evaluaron 36 pacientes con diagnóstico de cáncer infantil en HIES los cuales habían sido expuestos a antraciclinas. En esta cohorte fueron incluidos los sujetos que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión, exclusión y eliminación:

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- 1) Pacientes con diagnóstico oncológico que requieran uso de antraciclinas como parte de su tratamiento antineoplásico y que tengan dosis acumulada mínima de 200 mg/m<sup>2</sup>sc.
- 2) Pacientes que hayan concluido su tratamiento con antraciclinas y se encuentren libres de enfermedad tumoral, en periodo de vigilancia.
- 3) Aceptación y firma del consentimiento para el estudio

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- 1) Pacientes con cardiopatía previa al inicio de antraciclinas
- 2) Abandono de tratamiento
- 3) Referidos a otras instituciones
- 4) Pacientes en quienes no sea posible realizar o llevar a cabo electrocardiograma o ecocardiograma.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- 1) Pacientes con dosis de antraciclinas no bien registrada
- 2) Expedientes no completos.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

La muestra se calculó por conveniencia los sujetos electivos deberían tener como antecedente haber recibido tratamiento con antraciclinas, de acuerdo al número de casos registrados institucionalmente en el servicio de oncología, se estimó un número de 50 casos a incluir con un nivel de confianza del 95% a un margen de error del 5%. El calculador Raosoft calculó 30 casos a revisar para ser analizados en la base de datos.

Para el análisis final se incluyeron 36 sujetos los cuales fueron capturados a través de la consulta diaria del servicio de oncología.

De cada sujeto de estudio se registró, en la hoja de recolección de datos (Anexo 1) la siguiente información obtenida de su expediente clínico: peso, talla, índice de masa corporal, presión arterial, frecuencia cardíaca, edad, sexo, tipo de neoplasia, condición actual de la enfermedad, fecha de diagnóstico, edad de inicio de antraciclinas, tiempo de exposición a antraciclinas, dosis acumulada, tipo de antraciclina por metro cuadrado de superficie corporal (sc), (doxorubicina, daunorrubicina o epirubicina), uso de otros agentes quimioterapéuticos como alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida) y dacarbazina, uso concomitante de radioterapia, uso de dexrazoxane y dosis del mismo.

En la consulta de oncología se midió la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. La presión arterial fue medida con los pacientes en reposo, sentados, en el brazo derecho tomando en cuenta las recomendaciones hechas por el Grupo de Trabajo de Hipertensión en Niños y adolescentes en el 2007.

Los pacientes incluidos para el estudio fueron evaluados clínica y paraclínicamente en búsqueda de síntomas de insuficiencia cardíaca. Se utilizó un cuestionario que evalúa la capacidad para realizar actividades físicas. El cuestionario fue elaborado en base al cuestionario de salud mental infantil (Questionnaire Health Child) CHQ, instrumento desarrollado a partir de una extensa batería de cuestionarios utilizados en el estudio de los resultados médicos (Medical Outcomes Study) (MOS). Este cuestionario detecta estados positivos de salud como negativos. Consta de 36 ítems, explora 8 dimensiones del estado de salud: función física; función social; de problemas físicos; limitaciones del rol: problemas emocionales; salud mental; vitalidad; dolor y percepción de la salud general. Para fines de este estudio nosotros utilizamos solo el rubro de función física.

En todos los pacientes se buscaron en forma intencionada signos y síntomas de insuficiencia cardíaca a través del cuestionario (Anexo 2) el cual consta de seis preguntas, validado en Estados Unidos con una escala tipo Likert degradado en cuatro niveles de medición, el cual evaluó la limitación para realizar actividades físicas en todos los pacientes que recibieron antraciclina.

En conjunto con el cuestionario no validado se aplicó una segunda parte que valoró la presencia de síntomas de insuficiencia cardíaca en una escala tipo Likert de 4 niveles de medición para estadificación de la clase funcional de acuerdo a la New York Heart Association (NYHA).

Junto con la búsqueda intencionada de signos y síntomas, a cada sujeto le fue solicitada una radiografía posteroanterior de tórax la cual se analizó en búsqueda de signos de insuficiencia cardíaca. La radiografía debió tener un tiempo no mayor de 6 meses desde el momento de la toma hasta el de la evaluación, específicamente se valoró: tamaño de silueta cardíaca y distribución del flujo pulmonar. Posteriormente los sujetos fueron enviados al servicio de cardiología en donde se llevó a cabo la evaluación cardiovascular la cual consistió en la toma de electrocardiograma y ecocardiograma.

Para evaluar el tamaño cardíaco y definir si existe cardiomegalia, se midió el índice cardiotorácico (CT) el cual se obtiene dividiendo el diámetro transversal mayor del corazón entre el diámetro interno torácico mayor. Una relación cardiotorácica superior a 0.5 se consideró indicativa de cardiomegalia.

En cuanto a la distribución de flujo pulmonar, se evaluó la radiografía de tórax en búsqueda de cefalización de flujo y aumento en la trama vascular.

### *Electrocardiograma*

La evaluación del electrocardiograma (EKG) consistió en la realización del EKG de 12 derivaciones, con una velocidad del papel estandarizado a 25mm/s.

El EKG fue analizado por un médico cardiólogo pediatra. En cada EKG se evaluó:

- 1) Ritmo, frecuencia y eje cardíaco en búsqueda de arritmias.

Se realizó la medición de cada una de las ondas, segmentos e intervalos que conforma el electrocardiograma en búsqueda principalmente de alteraciones en el intervalo QT e intervalo QT corregido.

### 1. *Ritmo*

El ritmo sinusal, el ritmo normal a cualquier edad, debe cumplir las siguientes características:

- a) Una onda P precediendo a cada complejo QRS con un intervalo PR regular.
- b) Eje de onda P entre 0 y 90 grados (con ondas P positivas en las derivaciones DI y DII, DIII y AVF, negativa en AVR).
- c) Intervalo RR regular
- d) Intervalo R-R constante 0.11-0.21 segundos

### 2. *Frecuencia cardíaca*

La frecuencia cardíaca de los niños varía según la edad y el estado al momento del registro electrocardiográfico. El resultado final de la frecuencia cardíaca fue percentilado de acuerdo a la edad de los pacientes.

### 3. *Eje cardíaco*

Fue determinado en cada uno de los pacientes a través del siguiente método: se localiza el cuadrante utilizando las derivaciones DI y AVF. Posteriormente se encuentra la derivación con complejos QRS isodifásicos (en los que la altura de la onda R y la profundidad de la onda S sean iguales). El eje QRS es perpendicular a la derivación con complejos QRS isodifásicos en el cuadrante seleccionado.

El eje normal en pacientes pediátricos mayores de 3 años es en promedio de 60 grados positivo con un rango de 20 a 120 grados y fue el valor que se consideró como normal en nuestros pacientes.

#### 4. Intervalo QT y QT corregido (QTc)

Habitualmente, el intervalo QT varía con la frecuencia cardíaca. El intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca se calculó con la fórmula de Bazett:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{\text{intervalo RR}}}$$

Un intervalo QT corregido normal no supera los 0.44 segundos, excepto en lactantes donde puede ser incluso superior a 0.49 segundos. El valor máximo normal considerado en este estudio fue de 0.44 segundos.

#### *Ecocardiografía*

El ecocardiograma fue realizado y analizado por dos médicos cardiólogos pediatras que fueron cegados a las dosis de antraciclinas acumuladas de los pacientes.

Se realizó ecocardiografía bidimensional, modo M y Doppler pulsado para llevar a cabo la evaluación ecocardiográfica en cada uno de los pacientes, buscando establecer lo siguiente:

- 1) Función sistólica ventricular izquierda
- 2) Función diastólica ventricular izquierda

La función sistólica del ventrículo izquierdo se evalúa por medio de la fracción de acortamiento, la fracción de eyección y los intervalos temporales sistólicos, solo las dos primeras mediciones se llevaron a cabo en este estudio. Las determinaciones seriadas de estas mediciones son importantes en el tratamiento de las alteraciones en las que puede cambiar la función del ventrículo izquierdo.

La ecocardiografía modo M proporciona una imagen de los tejidos trazando una línea imaginaria que atraviesa el corazón, es importante para la evaluación de ciertas alteraciones y funciones cardíacas especialmente para medir dimensiones y su coordinación. A través de este método se midieron:

- 1) Función sistólica del VI
  - a. Fracción de acortamiento
  - b. Fracción de eyección

La fracción de acortamiento (o acortamiento fraccionado) deriva de la siguiente ecuación

$$FS (\%) = \frac{Dd - Ds}{Dd} \times 100$$

Donde FS significa acortamiento fraccionado, Dd la dimensión tele diastólica del ventrículo izquierdo y Ds la dimensión tele sistólica del ventrículo izquierdo, siempre que no exista una anomalía en el movimiento regional de la pared y la contractilidad del ventrículo izquierdo sea concéntrica. Si el movimiento septal interventricular es aplanado o paradójico, la fracción de acortamiento no reflejará con exactitud la eyección ventricular.

La media del valor normal es de 36%, con unos límites de predicción del 95% de entre el 28 y 44%. El acortamiento fraccionado disminuye en el ventrículo izquierdo mal compensado con independencia de la causa (por ejemplo sobrecarga de presión, sobrecarga de volumen, cardiotoxicidad por antracíclicos). Está aumentado en el ventrículo con sobrecarga de volumen (por ejemplo en la comunicación interventricular, persistencia del conducto arterioso) y en lesiones por sobrecarga de presión (por ejemplo en la estenosis valvular aortica, miocardiopatía hipertrófica).

La fracción de eyección está relacionada con el cambio de volumen del ventrículo izquierdo con la contracción cardíaca. Se obtiene mediante la siguiente fórmula:

$$FE (\%) = (Dd)^3 - (Ds)^3 / (Dd)^3 \times 100$$

Donde Fe es la fracción de eyección y Dd y Ds son las dimensiones tele diastólica y tele sistólica respectivamente del ventrículo izquierdo. El volumen del ventrículo izquierdo proviene de una sola medición de la dimensión del eje menor del ventrículo izquierdo. En la fórmula precedente, el eje menor se supone como la mitad del eje mayor del ventrículo izquierdo; esta suposición es incorrecta en niños. La media de la fracción de eyección normal es de 66%, con unos límites del 56 al 78%.

Por medio de la función Doppler pulsado se evaluó:

- 1) Función diastólica del VI
  - a. Pico E
  - b. Pico A
  - c. Relación E/A

La valoración de los resultados ecocardiográficos se llevó a cabo basada en las recomendaciones que la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Ecocardiografía han publicado sobre la forma de medir el tamaño y la función de las enfermedades cardiovasculares, siempre tomando en cuenta los límites de referencia para normalidad.

El tamaño de las estructuras cardiovasculares está influenciado no sólo por la hemodinamia de los estados de la enfermedad y sus tratamientos, sino también por factores

tales como el crecimiento, la edad, los genes, el género, la raza, el peso, metabolismo basal, el hematocrito, el ejercicio y la altitud. De las anteriores el peso es el mayor determinante del tamaño de las estructuras cardiovasculares.

Un enfoque cada vez más popular en cardiología pediátrica es el uso de los índices Z para tomar en cuenta los efectos producidos por el peso y la edad del paciente.

Los valores que tomaremos como referencia de normalidad en el presente estudio serán tomados de acuerdo a los índices Z tomando como referencia el peso del paciente. El cálculo de las puntuaciones Z implica la evaluación de la distribución de valores de medición o desviaciones estándar.

Todos los ECO fueron realizados por cardiólogos pediatras del servicio de cardiología con equipo Hewlett Packard Sonos 5500, el cual dispone de Doppler pulsado. Para las mediciones se siguieron los lineamientos de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE), que incluyen la evaluación de un eje largo paraesternal izquierdo, un eje corto apical, mesial, basal y otro corto para grandes vasos, la realización de una vista apical de cuatro y dos cámaras y en especial la valoración del influjo mitral por Doppler pulsado, cuyo volumen de muestra se ubicó entre 1 y 3 mm del punto de coaptación de las valvas mitrales sobre el tracto de entrada del ventrículo izquierdo, optimizando con anterioridad los filtros y las ganancias, evaluándose el flujo por lo menos durante tres ciclos cardíacos.

Durante el estudio ecocardiográfico en el seguimiento de los pacientes, la relación E/A del flujo mitral es marcador de la función diastólica ventricular izquierda y una relación mayor de 2, nos habla de una disfunción existente.

## **PLAN DE ANÁLISIS**

Para el análisis estadístico los sujetos fueron evaluados por una prueba de Chi-cuadrada para variables categóricas. En el caso de variables continuas se determinó la media y su desviación estándar. Las variables significativas por Chi<sup>2</sup>, fueron analizadas en una prueba de proporciones para estimar el Odds de CT en los sujetos expuestos a las antraciclinas. Como basal de los valores cardiológicos se tomó una población de sujetos con corazón sano a los cuales se les estimó su fracción de eyección y de acortamiento para ver diferencias de medias por una prueba de t de student. Valores de  $p < 0.05$  fueron consideradas como significativas. Todos los análisis fueron realizadas con el programa NCSS ® versión 7

## ***RESULTADOS***

Se obtuvieron un total de 36 pacientes, de los cuales se eliminaron 3 sujetos uno por defunción antes de la evaluación cardiovascular, uno por presentar cardiopatía previa (estenosis pulmonar leve) y otro por no ser posible determinar la fracción de eyección.

El análisis final incluyó 33 sujetos con evaluación clínica, radiológica y cardiovascular completa con los cuales se realizó el análisis estadístico. Setenta por ciento de los sujetos fueron del sexo masculino y 30% femenino ( $p=0.0236$ ). Un 85% de los sujetos perteneció al grupo de mayores de 10 años de edad, la media de edad de este grupo fue 13.1 ( $\pm 3.96$ ) años ( $p=0.000$ ).

Enfermedades hematológicas y tumores sólidos fueron analizados, siendo la leucemia aguda linfoblástica, en un 57% de los sujetos, el cáncer más frecuente presentado, seguido por el linfoma de Hodgkin con 28% de los casos, se determinó que existió diferencia significativa entre los diferentes padecimientos oncológicos registrados. (Tabla 1)

En cuanto al estatus de la enfermedad 19 sujetos se encontraban en período de vigilancia, 4 en recaída y 10 se encontraban recibiendo antraciclina por tener reciente diagnóstico.

De acuerdo al índice de masa corporal el 97% de los sujetos se encontró dentro de la normalidad, solo 1 paciente (3%) tuvo un peso considerado bajo al momento de recibir antraciclina ( $p=.000$ ). Ningún paciente mostró obesidad ni sobrepeso en estudio. Esto de acuerdo a la clasificación de la OMS para índice de masa corporal.

<b>Tabla 1. Características clínicas de niños con cáncer que recibieron antraciclinas. HIES, 2010-2011</b>			
<b>Variable</b>	<b>Sujetos</b>		<b>p<sup>1/</sup></b>
	<b>N</b>	<b>(%)</b>	
<b>Sexo</b>			
Mas	23	70	0.0236
Fem	10	30	
<b>Edad</b>			
0- 5	0		0.0000
5 a 9	5	15	
> 10	28	85	
<b>Índice Masa Corporal</b>			
Bajo Peso	1	3	0.0000
Normal	32	97	
Sobre peso	0		
Obesidad	0		
<b>Tipo de Cáncer</b>			
Leucemia Aguda Linfoblástica	19	57	0.0000
Linfoma Hodgkin	9	28	
Linfoma No Hodgkin	1	3	
Tumor de Wilms	1	3	
Sarcoma de Ewing	1	3	
TNEP	1	3	
Fibrosarcoma	1	3	

1/ Basada en una Chi<sup>2</sup> para diferencia de proporciones

En relación al tiempo de la primera evaluación cardiovascular, ésta fue llevada a cabo en promedio a los 3.1 años después de haber iniciado el manejo con antraciclinas. Un sujeto fue evaluado 16 años después de haber recibido antraciclinas, el cual se encontraba, en fase de vigilancia y fue el registro con la mayor dosis acumulada del citostático.

En relación a las características clínicas la tabla 2 muestra los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca en la que no se evidenció positividad de estos datos clínicos, solo en un sujeto se evidenció la presencia de soplo cardíaco.

<b>Tabla 2. Características Clínico Cardiológicas en niños con cáncer tratados con antraciclinas. HIES, 2010-201</b>		
<b>Variable</b>	<b>Sujetos</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>
Sin Fatiga	33	100
Sin Disnea	33	100
Sin Palpitaciones	33	100
Ruidos Cradiacos Ritmicos	33	100
Sin Soplos	32	97
Pulsos Normales	33	100
Higado Normal	33	100
Sin Cianosis	33	100

1/ Basada en una  $\chi^2$  para diferencia de proporciones

La tabla 3 muestra la evaluación cardiológica que se realizó a los sujetos que recibieron antraciclinas. En ésta se muestra la frecuencia cardiaca de los sujetos del estudio, que en promedio fue de 81 latidos por minuto ( $p=0.7833$ ). En relación a su presión arterial, encontramos diferencia significativa entre la presión sistólica 106 mmhg( $\pm 9.83$ ) ( $p=0.0001$ ) y diastólica de 81mmhg ( $\pm 8.18$ ) ( $p=0.0000$ ).

El estudio de electrocardiograma determinó un eje cardiaco promedio de 62 grados( $\pm 20.57$ ) ( $p=0.0002$ ). La medición del intervalo QT fue de 356 milisegundos ( $\pm 41$ ), el cual mostró significancia ( $p=.0006$ ), no así el intervalo QT corregido 384 ( $\pm 37.28$ ) milisegundos ( $p=.0754$ ).

La evaluación del índice cardiorácico por radiografía de tórax demostró una medición media de 0.48 ( $\pm 3.1333E-02$ ) centímetros (cm) con una  $p=(0.0038)$  (Tabla 3).

El estudio de ecocardiografía para la evaluación de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo mediante la fracción de eyección de los sujetos demostró una media de 74.03 por ciento ( $\pm 4.87$ ) y un promedio de la fracción de acortamiento de 37 por ciento ( $\pm 4.30$ ).

La fase de llenado diastólico medida a través de la relación E/A determinó un valor de 1.80 metros/segundo ( $\pm 0.2249$ ) demostrando diferencias significativas ( $p=0.000$ ). Al ser comparados con ecocardiogramas de corazones sanos la fracción de eyección y acortamiento no mostró diferencia significativas mostrando para la fracción de eyección  $p=0.5599$  y para la de acortamiento  $p= 0.5538$ .

<b>Tabla 3. Evaluación Clínica y paraclínica Cardiológica en niños con cáncer tratados con antraciclinas. HIES, 2010-2011</b>		
<b>Variable</b>	<b>Sujetos</b>	
	$\mu(\pm SD)$	<b>p<sup>1/</sup></b>
<b>Signos Vitales</b>		
TA Sistólica	106 ( $\pm 9.83$ )	0.0001
TA Diastólica	65 ( $\pm 8.18$ )	0.0000
Frecuencia Cardiaca	81( $\pm 13.73$ )	0.7833
<b>Electrocardiograma</b>		
Eje normal en grados	62( $\pm 20.57$ )	0.0002
Intervalo QT ms	356 ( $\pm 41$ )	0.0006
Intervalo QTc ms	384( $\pm 37.28$ )	0.0754
<b>Radiológicos</b>		
Indice cardiororacico	0.48 ( $\pm 3.13$ )	0.0038
<b>Ecocardiograma</b>		
Fracción de Eyección	74.03( $\pm 4.87$ )	0.3970
Fracción de acortamiento	37( $\pm 4.30$ )	0.8335
Relación E/A	1.80( $\pm 0.2249$ )	0.0000
1/ Basada en una T para diferencia de muestras		
Relación E/A:		

Las tablas 4 y 5 resumen los resultados de las pruebas de los test de actividad física por el cuestionario de salud infantil (CHQ) y los síntomas cualitativos evaluados por la American Heart Association (AHA), en la cual mediante una escala de Likert de cuatro niveles en promedio se obtuvieron 3.7 puntos para la escala de CHQ y de 3.7 puntos para la AHA. Independientemente cada ítem evaluado mostró significancia estadística con  $p < 0.0000$ .

**Tabla 4. Evaluación Child Health Questionnaire de Actividad Física  
HIES, 2010-2011**

Variable					Total	p <sup>1/</sup>
	Muy limitado	Algo limitado	Muy poco limitado	Sin limitacion		
A. Al hacer actividades que requieren mucha energia como jugar futbol o correr?	2	2	8	21	114	0.0000
b. Al realizar actividades como andar en bicicleta o patinar?	0	1	5	27	125	0.0000
C. Al caminar de la casa a la escuela?	0	3	5	25	121	0.0000
D. Al caminar una cuadra o subir escaleras?	0	1	7	25	123	0.0000
E. al agacharse y levantarse?	0	0	2	31	130	0.0000
F. Al realizar actividades como comer, vestirse, bañarse?	0	0	1	32	131	0.0000

**Tabla 5. Síntomas de insuficiencia cardiaca de acuerdo a la New York Heart Association.  
HIES, 2010-2011**

Variable					Total	p <sup>1/</sup>
	Siempre	La Mayoría d las veces	A veces	Nunca		
A. Su actividad diaria le ocasiona fatiga	0	1	13	19	117	0.0004
B. Usted siente palpitaciones	0	0	11	22	121	0.0555
C. Durante su actividad diaria ha sentido falta de aire.	0	1	4	28	126	0.0000
D. Le ha faltado el aire al estar sentado o acostado.	0	0	1	32	131	0.0000

La tabla 6 y 7 muestra los factores de riesgo reportados en la literatura que influyen en la CT (Von Hoff, 1979). En relación al tiempo de exposición con antraciclinas 58% de los sujetos tuvieron exposición a estos citostáticos por más de 12 meses versus 42% con exposición menor a 12 meses sin demostrar significancia estadística.

Los sujetos expuestos a antraciclinas fueron estratificados en tres grupos de acuerdo a la dosis que recibieron de antraciclinas: Para el caso de doxorubicina el 88% de los sujetos demostraron haber recibido una dosis acumulada de 200 a 400mg /m<sup>2</sup>sc; el resto de sujetos se distribuyó en una dosis mayor; solo un sujeto tenía exposición mayor a 600mg/m<sup>2</sup>sc.m La dosis acumulada promedio fue de 295mg/m<sup>2</sup>sc (±115). Solo 6% de la muestra habían recibido daunorubicina con una dosis mayor de 100 mg/m<sup>2</sup>sc. Ambos grupos demostraron significancia estadística con p=0.0000. (Tabla 7)

Otro factor de riesgo analizado para la cardiotoxicidad, fue la quimioterapia concomitante al manejo con antraciclinas, de los cuales los alquilantes fueron los antineoplásicos más frecuentemente combinados con doxorubicina. La ciclofosfamida formó parte del esquema de tratamiento en un 45% de los sujetos, con una dosis acumulada mayor a 8gr en el 80% de los sujetos en quienes la recibieron. El segundo alquilante más utilizado fue la dacarbacina 18%. Solo un caso recibió ifosfamida a dosis alta mayor de 8gr se estimó una (p=0.0006). Tabla (7)

Al manejo con antraciclinas, se asoció cardioprotector en un 75% de los sujetos con (dexrazoxane) con una dosis acumulada promedio de 2.4gramos (±2.24) la estimación de (p= 0.998).

El sitio de radiación utilizado de acuerdo al manejo antineoplásico requerido fue en tres niños radioterapia mediastinal (10%) con una dosis media de 3200 Gy; 4 tuvieron

radioterapia cráneo-espinal (12%) con una dosis media de 3695 Gy, en 78% de los sujetos no hubo necesidad de asociar radiación al manejo con antraciclinas.

<b>Tabla 6. Características clínicas de niños con cáncer que recibieron antraciclinas. HIES, 2010-2011</b>			
<b>Variable</b>	<b>Sujetos</b>		<b>p<sup>1/</sup></b>
	<b>N</b>	<b>(%)</b>	
<b>Tiempo de Exposición Antraciclinas</b>			
< 12 meses	14	42	0.3840
>12 meses	19	58	
<b>Dosis acumulada de doxorubicina (mgm2sc)</b>			
200-400	29	88	0.0000
400-600	3	9	
>600	1	3	
<b>Dosis acumulada de daunorrubicina (mgm2sc)</b>			
0	31	94	0.0000
1-100	0		
>100	2	6	
<b>Quimioterapia Concomitante</b>			
Ciclofosfamida	15	45	0.0006
Ifosfamida	1	3	
Sin Alquilantes	9	28	
Dacarbacina	6	18	
Doble alquilante	2	6	
<b>Dexrazozano</b>	25	75	0.0030
<b>Radiación</b>			
Mediastino	3	10	0.0000
Craneo espinal	4	12	
Sin radiación	26	78	

1/ Basada en una Chi<sup>2</sup> para diferencia de proporciones

<b>Tabla 7. Características Clínicas de niños con cáncer que recibieron antraciclinas. HIES, 2010-2011</b>			
<b>Variable</b>	<b>Sujetos</b>		<b>p<sup>1/</sup></b>
	<b>N</b>	<b>(%)</b>	
<b>Dosis acumulada de doxorubicina (mgm2sc)</b>	295(±115)*		0.9999
<b>Dexrazoxano daunorrubicina (mgm2sc)</b>	2.4(±2.24)*		0.000001
<b>Quimioterapia Concomitante</b>			
<b>Sin alquilantes</b>	9	27	
<b>Ciclofosfamida</b>			
Dosis > 8 gr	3	20	0.9998
Dosis < 8 gr	12	80	
<b>Ifosfamida</b>			
Dosis > 8 gr	1		
Dosis < 8 gr	0		
<b>Doble alquilante</b>	2		1.0000

1/ Basada en una Chi<sup>2</sup> para diferencia de proporciones  
\*Media y desviación estandar

Las tablas 8 y 9 explican el resultado del riesgo de sufrir cardiotoxicidad con los factores de riesgo conocidos como son sexo masculino, dosis de antraciclina acumulada mayor de 400 mg/m<sup>2</sup>sc, radioterapia, tratamiento con alquilantes para la fracción de eyección media menor a 66% y fracción de acortamiento media menor a 36%, en la que solamente se obtuvo significancia estadística para la fracción de acortamiento la dosis acumulada de antraciclinas con incremento de Odds de 12.6 y uso de dexrazoxane (cardioxane) como factor protector Odds 0.08. Ningún valor de riesgo fue significativo para la fracción de eyección cuando fueron evaluados por Chi cuadrada de Mantel-Hanssel.

**Tabla 8. Riesgo de Carditoxicidad por antraciclinas según la fracción de eyección media menor a 66% . HIES, 2010-2011**

Factor de Riesgo	Sujetos	
	odds	p 1/
Masculino	1.38	0.8047
Antraciclinas > 400mgm2sc*	1.19	0.4900
Radioterapia al corazón	2.00	0.5902
Tratamiento con ciclofosfamida	0.57	0.6583
Indice Cardiotorácico	0.54	0.3865
Cardioxane	0.70	0.7043

1/ Basada en un Chi2 para diferencia de proporciones  
\* Dosis acumulada. Odds= Momios

**Tabla 9. Riesgo de Carditoxicidad por antraciclinas según la fracción de acortamiento media menor a 36% . HIES, 2010-2011**

Factor de Riesgo	Sujetos	
	odds	p 1/
Masculino	1.38	0.8047
Antraciclinas > 400mgm2sc*	12.6	0.0279
Radioterapia al corazón	0.75	0.7371
Tratamiento con ciclofosfamida	1.43	0.6109
Indice Cardiotorácico	2.00	0.5902
Cardioxane	0.08	0.0125

1/ Basada en un Chi2 para diferencia de proporciones  
\* Dosis acumulada. Odds= Momios

## *DISCUSIÓN*

Los hallazgos determinados por la evaluación cardiológica de este estudio corroboran cambios limítrofes sugestivos de cardiotoxicidad en niños que reciben o recibieron antraciclinas, lo cual, puede ser explicado por la prevalencia baja reportada menor a 5% en la literatura (Ruggiero, 2008).

Podemos discutir en el presente trabajo, factores relacionados con la cardiotoxicidad los cuales están ligados, a los factores de riesgo reconocidos por Von Hoff en los que se mencionan, el uso concomitante de radiación mediastinal, género femenino, uso de otros antitumorales, edades extremas, otras enfermedades cardíacas y la dosis total acumulada de antraciclinas.

Las antraciclinas más frecuentemente recibidas por los sujetos en estudio fueron la doxorubicina y daunorrubicina citostáticos de uso rutinario en las unidades de oncología pediátrica, los sujetos expuestos a estas antraciclinas presentaron principalmente neoplasias hematológicas como leucemia agudas 57% y linfomas en 31%, la edad promedio de estos sujetos fue de 13.1 años, edad que pertenece principalmente a la etapa del adolescente, no se registró edad en etapas preescolares a quienes les favorece más la toxicidad por antracíclicos; en los sujetos estudiados no demostramos toxicidad miocárdica en su valoración clínica, evaluada al momento de su exploración física y por los test basados en el cuestionario de salud física infantil (CHQ). Todos los pacientes se encontraron en clase funcional I de acuerdo a la clasificación de la AHA.

La dosis de antraciclina acumulada recibida, se reconoce como el principal factor que favorece a la cardiotoxicidad. En consenso se ha definido que el uso directo de antraciclinas a dosis altas por arriba de  $400\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}$  (Swain, 2003) favorecen los cambios en el miocardio

que puedan generar pericarditis, miocarditis, miocardiopatía tóxica, lo cual está en relación a la dosis acumulada y tiempo de exposición recibida de antracíclicos. Los protocolos de manejo de los sujetos de este estudio promediaron una dosis acumulada de  $295\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}$  de antraciclina lo cual demuestra una dosis acumulada menor a la reportada como causante directa de toxicidad en el corazón, motivo por lo cual es posible no se haya registrado cardiotoxicidad clínica en los sujetos estudiados. A pesar de que dos tercios de los sujetos tenían una exposición a los antracíclicos mayor de 12 meses, la búsqueda intencionada de cardiotoxicidad temprana o tardía de los sujetos mediante los estudios de gabinete solicitados no demostró diferencia significativa, de acuerdo a los tiempos de exposición publicados (Kremer 2001).

Otras condiciones que favorecen la cardiotoxicidad reportadas por Von Hoff en 1979 son las dosis altas de alquilantes, que por su mecanismo de acción producen daño al miocardio. Se han estudiado en diferentes cohortes la implicación de las mismas en la cardiotoxicidad. Van Dalen reportó un incremento de la ocurrencia de CT cuando se asoció a las antraciclina ifosfamida a dosis mayor a  $10\text{g}/\text{m}^2$  con un riesgo de ocurrencia de 2.67, 95% IC (1.05 a 6.82)  $p= 0.04$ . Por otra parte Kremer describió en sus resultados no incremento de riesgo de CT con el uso de ciclofosfamida con un RR de 0.70 95% IC (0.25 – 1.94)  $p= 0.49$ . El presente trabajo demostró que agentes alquilantes como ciclofosfamida e ifosfamida a dosis altas mayor a 8 gramos fueron utilizados en una baja proporción de sujetos (ciclofosfamida 20%, ifosfamida un sujeto); en la búsqueda del riesgo de incremento de CT valorando la fracción de eyección menor a 66% el RR 0.57 ( $p= 0.6583$ ) y para la fracción de acortamiento menor a 36% un RR 1.43 ( $p= 0.6109$ ) no hubo casos a comparar con ifosfamida, por lo que no inferimos CT con este alquilante recibido a  $8\text{gr}/\text{m}^2\text{sc}$ .

Kozac reportó cardiotoxicidad radioinducida clínicamente evidente, entre un 10 a 30% de casos 5 a 10 años post radioterapia. Otros autores han reportado una cardiotoxicidad cuando se lleva a cabo el uso de antraciclinas con radioterapia con una dosis reconocida como tóxica reportada aproximadamente de 35Gy. El presente trabajo evaluó un 22% de sujetos que fueron expuestos a las antraciclinas y que en su tratamiento recibieron alguna modalidad de radiación dentro de su régimen terapéutico a sitios como el mediastino y la región cráneo espinal la dosis media recibida en los sujetos fue de 3200 Gy a 3695 Gy. Ninguno de los casos demostró cardiotoxicidad.

La evaluación cardiológica fue basada en el uso de radiografía de tórax, electrocardiograma, y ecocardiograma para medir los cambios cardiotóxicos. La radiografía de tórax ha sido descrita como un apoyo en la evaluación cardiológica de posibles casos de miocardiopatía dilatada por antraciclinas, su sensibilidad y especificidad para definir cardiomegalia varía ampliamente. Algunas series reportan hasta un 77% de sensibilidad al ser comparado con angiografía ventricular (Jung, 1995). Otros reportan que el crecimiento de cavidades cardíacas detectado por ecocardiografía solo pudo ser encontrado en 43% de las radiografías de tórax (Lister, 2000).

Ha sido descrito que frecuentemente la sospecha de cardiomegalia, por imagen de tórax, tras el estudio eco cardiográfico, no evidencia datos que confirmen la sospecha de patología cardíaca (dilatación de las cavidades cardíacas, aumento de la masa ventricular). Es decir, se trataría de un falso positivo radiológico de patología cardíaca. En estos casos las causas más probables serían dos: variaciones de la normalidad o superposición de estructuras no cardiológicas que pueden causar confusión en la valoración de la silueta.

Respecto de las variaciones normales cabe decir que hay un amplio margen en las mismas. Si el corazón tiene un tamaño normal, es posible que la relación silueta/diámetro torácico esté aumentada sin que exista patología cardíaca. La elevación del diafragma por ascitis, hepatomegalia, obesidad o escoliosis puede también producir aumento de la silueta sin alteración estructural cardíaca. En segundo lugar, la superposición la pueden causar múltiples estructuras. Son típicas, a este respecto, las producidas por el timo o la grasa pericárdica. En estos casos el ecocardiograma tiene el valor añadido, además de descartar la implicación cardíaca y/o pericárdica, de orientar la búsqueda de la patología causal de la falsa imagen. (*J. A. García Robles, 2000*)

La radiografía simple de tórax es también útil para definir los flujos pulmonares y definir cuantitativamente el índice cardior torácico, el cual, se considera normal en la edad pediátrica menor de 0.5cm. Nosotros demostramos una media de índice cardior torácico de 0.48 ( $\pm 3.13$ ); lo que interesantemente llamó la atención por existir algunos casos expuestos a las antraciclina s con índices positivos para cardiomegalia, que no fueron confirmados por el estudio de ecocardiograma ya que no fueron calculados en el presente trabajo en forma cuantitativa las dimensiones propias de cada corazón.

El uso de electrocardiograma en la búsqueda de cardiotoxicidad por antraciclina s ha sido descrito desde la década de los 70, donde se registran las alteraciones eléctricas generadas por estos citostáticos, las más frecuentemente descritas son: alteraciones en la onda T, segmento ST y en el intervalo QT.

Otros autores han publicado en estudios clínicos de seguimiento uno de ellos llevado a cabo en la universidad de Rochester en mayo del 1988, realizado en 213 pacientes adultos tratados por cáncer en la infancia, cuyas características eran: 1) 5 años o más de haber sido

diagnosticados, 2) fuera de terapia antineoplásica por más de 2 años y 3) estar en remisión completa de la enfermedad. Estos pacientes fueron sometidos a la realización de un electrocardiograma y ecocardiograma en reposo.

En cada uno de ellos se midió el intervalo QT corregido. La prolongación del intervalo QT ocurrió más frecuentemente en los pacientes que recibieron altas dosis de antraciclinas (mayor de  $300\text{mg/m}^2$ ) (Bricker, 1994, Malcom, 2008).

Galetta y colaboradores en un estudio prospectivo evaluaron el efecto de la epirrubicina sobre el intervalo QT en pacientes con linfoma no Hodgkin y el potencial impacto de la terapia combinada con dexrazoxane. Veinte pacientes bajo tratamiento con epirrubicina fueron seleccionados para recibir dexrazoxane después de la infusión del antracíclico. Un electrocardiograma de 12 derivaciones fue realizado antes y después de la infusión de epirrubicina y después de la administración de dexrazoxane. Todos los pacientes mostraron prolongación del QT corregido después de la infusión del antracíclico, pero estos efectos fueron significativamente reducidos en 10 pacientes que también recibieron dexrazoxane. Estos autores concluyeron que los antracíclicos causan alargamiento del intervalo QT lo cual puede ser atenuado por la suplementación de dexrazoxane y que éste puede hipotéticamente reducir el riesgo de arritmias en pacientes tratados con este antracíclico. (Galetta, 2005)

Las mediciones realizadas en este trabajo incluyeron el ritmo cardiaco, frecuencia cardiaca, eje cardiaco, intervalo QT y QT corregido, todos los datos obtenidos demostraron medias dentro de parámetros fisiológicos para el grupo de edad, todos con diferencias significativas excepto el QT corregido ( $p=0.074$ ).

La medición ecocardiográfica para evaluar la función ventricular izquierda del corazón evaluada por la fracción de eyección y fracción de acortamiento es una herramienta sencilla,

no invasiva y sensible para la detección primaria y seguimiento de la cardiomiopatía inducida por antraciclinas. La ecocardiografía modo M, bidimensional y Doppler pulsado color, es el método de diagnóstico más asequible, confiable y económico, de cuanto son capaces de brindar la información referente a la funcionalidad sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, aunque pueden considerarse varias mediciones, la fracción de eyección y acortamiento son las más conocidas y útiles en este sentido. La fracción de eyección es la relación entre el volumen que alberga al ventrículo izquierdo al final de la diástole, y el volumen latido. En otras palabras, corresponde a la proporción del volumen telediastólico expulsado por la contracción. Mientras más efectiva es la fracción expulsiva, mayor es la fracción eyectada a y a la inversa. La reducción de este índice acompaña a la disminución de la capacidad expulsiva del ventrículo izquierdo.

En cuanto a la medición de la función diastólica ésta fue evaluada a través del flujo transmitral utilizando los valores de pico E, pico A y la relación E/A. El flujo Doppler transmitral característico de la llamada “relajación enlentecida” por disfunción diastólica se manifiesta por una disminución en la velocidad de llenado precoz (E), un aumento del llenado tardío auricular (A), relación E/A inferior a 1, aumento de los tiempos de relajación isovolumétricos (TRIV) y de desaceleración de la onda E.

En nuestro estudio tanto los valores de pico E, pico A y la relación E/A se encontraron dentro de límites normales, lo cual traduce que en todos los pacientes la función diastólica medida a través de estos índices resultó dentro de la normalidad.

En la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia, como ocurre en otros trastornos cardiacos (como la miocardiopatía isquémica), las alteraciones de la función diastólica pueden preceder a la disfunción sistólica. Las anomalías de los parámetros diastólicos parecen

corresponder a un signo temprano de disfunción del VI en los pacientes tratados con quimioterapia (Yeh, 2004). En un estudio de 26 pacientes con leucemia aguda tratados con 2–6 ciclos de quimioterapia basada en antraciclinas, las alteraciones de la función diastólica aparecieron muy tempranamente tras el inicio de la quimioterapia, con una reducción significativa de la relación E/A y una prolongación del tiempo de desaceleración y de relajación isovolumétrica antes de que disminuyera la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (Pudil, 2008).

El presente trabajo evaluó la función cardiovascular mediante la medición de la función ventricular de los pacientes tratados con antraciclinas. Evaluamos la media de la fracción de eyección la cual fue de 74.03 por ciento ( $\pm 4.87$ ); así como la fracción de acortamiento con 37 por ciento ( $\pm 4.30$ ), ambas determinaron un parámetro por prueba de t student normal al ser comparadas con corazones sanos; los cuales obtuvieron; medias de la fracción de eyección  $p=0.5599$  y acortamiento  $p=0.5538$  no significativamente diferentes a quienes habían recibido antraciclinas.

Es importante recalcar el tiempo de la evaluación cardiovascular de los sujetos de estudio que recibieron antraciclinas en la unidad de oncología del HIES, los cuales presentaron su primera evaluación cardiológica en una media de 3.1 años de haber recibido antraciclinas, además, los sujetos en estudio no presentaban estudio basal cardiológico ni estudio ecocardiográfico, con el cual se pudiera comparar el decremento de la función ventricular izquierda de los sujetos. Von Hoff y colaboradores han mencionado la presencia de fracciones de eyección y acortamiento dentro de parámetros normales pero con decremento en un 10 a 15% de la función ventricular en el seguimiento de la cardiotoxicidad, lo que traduce un decremento de la FEVI con respecto al basal, previo al inicio de las antraciclinas.

Hemos mencionado la presencia de alteraciones cardiológicas mínimas limítrofes esto considerando que solo evaluamos los parámetros más significativos en los niños que recibieron antraciclinas. Aun consideramos factible una mejor evaluación de los sujetos con técnicas como Ecocardiografía Doppler tisular, la cual, evalúa la función ventricular sistólica global y en segmentos miocárdicos determinados, movimiento longitudinal del anillo mitral hacia el ápex y las alteraciones diastólicas usando las velocidades longitudinales de la relajación global (flujo mitral) y de la relajación regional con velocidades pico (VP) tisulares, relación E/A en la región de interés, en una variedad de condiciones.

Stapleton y colaboradores en el 2006 recomendaron al índice de perfusión miocárdica como una técnica realizada con ecocardiografía Doppler tisular que mide la función sistólica y diastólica y que ha mostrado ser más sensible para detectar disfunción global del ventrículo izquierdo y es capaz de identificar en forma temprana las anormalidades de la función cardíaca subclínicas en pacientes que recibieron antraciclinas.

La evaluación de la función ventricular longitudinal ha sido también sugerida como un marcador más sensible para detectar disfunción en forma temprana. Kapusa y colaboradores demostraron anormalidades en la movilidad de la pared ventricular izquierda en más del 80% de los pacientes pediátricos que recibieron dosis acumuladas bajas a moderadas de antraciclinas (120-450mg/m<sup>2</sup>). Estas anormalidades persistieron en más del 60% de estos pacientes 6 meses después de completar la quimioterapia. Más aun estos pacientes no tuvieron cambios significativos en la fracción de acortamiento.

En otro estudio Tassan-Mangina y colaboradores demostraron disminución en la velocidad de flujo del anillo mitral tempranamente después del inicio con antraciclinas,

mientras que la disminución de la fracción de eyección fue un hallazgo tardío en estos pacientes.

Ganame publicó la disfunción miocárdica después de dosis bajas menores a  $300\text{mg}/\text{m}^2$ , utilizando ecocardiografía Doppler tisular a través del índice de perfusión miocárdica, concluyendo que las mediciones realizadas rutinariamente (fracciones de eyección y acortamiento) pueden no ser sensibles cuando se evalúan a través de ecocardiografía convencional (bidimensional y modo M), por lo cual, se sugiere se lleve a cabo en pacientes quienes reciben antraciclinas a dosis bajas menores de  $300\text{mg}/\text{m}^2$ , evaluación de la función ventricular por medio de Doppler tisular. Nosotros sugerimos de acuerdo a la recomendación publicada por Ganame, que los sujetos deberán ser sometidos a la evaluación complementaria con Doppler tisular.

## **CONCLUSIONES**

- 1.- No se detectó cardiotoxicidad en los pacientes evaluados por ecocardiografía Modo M bidimensional y Doppler color, esto condicionado por una exposición a factores de riesgo baja en los casos que reciben antraciclinas.*
- 2. La evaluación clínica concordó con los test de CHQ y AHA demostrando ser útiles y complementarias para la evaluación cardiovascular.*
- 3. Las alteraciones limítrofes de cardiotoxicidad fueron determinadas por el índice cardiorácico positivo. Sin embargo, este estudio tiene poca sensibilidad para detectar cambios mínimos de cardiomiopatía inducida por antraciclinas.*
- 4. Los principales factores que favorecieron la toxicidad en el presente estudio fueron la dosis acumulada de antraciclinas y uso de alquilantes evaluados por los parámetros limítrofes alterados en la evaluación cardiológica.*
- 5. Es necesario evaluar, por las bajas dosis recibidas de antraciclinas menores a 300 mg m<sup>2</sup>sc, mediante ultrasonografía de Doppler tisular, para la cuantificación de mediciones más sensibles como el índice de perfusión miocárdica que nos permitan detectar cambios tempranos de cardiotoxicidad en los pacientes.*

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los procedimientos técnicos para detectar daño miocárdico por antraciclinas están basados principalmente en la implementación de ecocardiograma como herramienta diagnóstica en los pacientes, una limitación de este estudio, es la capacidad del mismo para poder llevar a cabo un estudio confiable, en algunos casos fue determinante el no poder evaluar con claridad los datos ecocardiográficos, debido a la falta de transductores del aparato de ecocardiografía que en la actualidad se tienen en la unidad de cardiología del hospital Infantil del estado de Sonora, con lo cual no se pudo determinar la posibilidad de falsos negativos.

Por otra parte, el periodo de seguimiento de nuestro estudio no parece ser suficiente para determinar a cabalidad la probabilidad de cardiotoxicidad, dado la prevalencia baja reportada en la literatura menor a 5% por lo que recomendamos que el periodo de seguimiento y las determinaciones cardiológicas se extiendan.

Respecto a las limitaciones metodológicas del presente estudio podemos apuntar que la naturaleza de la cohorte del diseño si bien no nos permitió probar la hipótesis de trabajo, no es suficiente para responder si en realidad no existen sujetos que sean portadores de cardiotoxicidad subclínica. Restricciones de tiempo han limitado el proyecto a 6 meses y dada la baja prevalencia de la cardiotoxicidad, el tamaño de muestra fue pequeño lo que resta poder estadístico a los hallazgos. También el tipo de muestreo que empleamos, impidió el cálculo de intervalos de confianza, y por lo tanto desconocemos la variabilidad que introduce la aleatoriedad.

Las limitaciones metodológicas pueden ser superadas en nuevos estudios prospectivos y multicéntricos que incluyan a un tamaño de muestra apropiado, para de esta forma incrementar el poder estadístico de los hallazgos, y aportar más evidencia para la búsqueda de cardiotoxicidad en pacientes que reciben antraciclinas como lo que se reporta en otros países.

## ***RECOMENDACIONES***

### **a) Metodológicas**

- Incrementar el tamaño de la muestra, dos estrategias son pertinentes: (1) realizar estudios multicéntricos a nivel regional y/o nacional; (2) extender el periodo del estudio por al menos cuatro años
- Continuar con el estudio de cohorte prospectiva para examinar la cardiotoxicidad por antraciclinas a más largo plazo
- Es necesario realizar un primer ecocardiograma previo al inicio del tratamiento con antraciclinas, para tener un estudio basal del paciente.

### **b) De investigación**

Realizar evaluación cardiológica y ecocardiográfica a los todos los sujetos antes de iniciar manejo con antraciclinas

- Restringir un estudio apoyado con marcadores biológicos como troponina miocárdica para valorar la asociación a la cardiotoxicidad como apoyo al ecocardiograma actual.

### **c) De políticas de salud**

- Recomendar la adquisición de Ecocardiograma de mayor capacidad Para mejorar la evaluación cardiológica en el Hospital Infantil del Estado de Sonora para futuras investigaciones.

## ***BIBLIOGRAFIA***

1. Barry H, Trachtenberg C, Landy D, Franco Vivian, Henkel Jaqueline, Pearson Elliot (2010). Anthracycline-Associated Cardiotoxicity in Survivor of Childhood Cancer. *Pediatric Cardiology*. Vol (32); 342-353.
2. Bommer W, Miller L (1982). Real-time two-dimensional color-flow Doppler: Enhanced Doppler flow imaging in the diagnosis of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. Vol (49); 944.
3. Bricker J. Timothy. Green Daniel M. D'Angio G. Cardiac Toxicity After Treatment for Childhood Cancer. Editorial Wiley- Liss. Estados Unidos, 1994; 25-35.
4. Bricker. Cardiac Toxicity after treatment for childhood cancer. Capítulo The use of the Corrected QT interval in Screening for Anthracycline-Related Cardiotoxicity Editorial Wiley-Liss. Nueva York, 1994; 103-108.
5. Braunwald E. Tratado de Cardiología. Capítulo Ecocardiografía. Editorial McGraw Interamericana. Quinta edición. México 2001; 61-71.
6. Braunwald. E. Tratado de Cardiología. Capítulo Diagnóstico Clínico Cardiovascular por Imagen. Editorial McGraw Interamericana. Quinta edición. México 2001: 61-71.
7. Curigliano G, Spitaleri G, Braud F, Cardinale D, Cipolla C. (2009). QTc prolongation assessment in anticancer drug development: clinical and methodological issues. *Cancer Medical Science*. Vol (3); 130.
8. Forrest G, Gonzalez B, Tseng W, Li X, Mann J. (2000). Human carbonyl reductase overexpression in the heart advances the development of doxorubicin-induced cardiotoxicity in transgenic mice. *Cancer*. Vol (60); 5158–5164.
9. García Fernández. Ecocardiografía Básica. Capítulo El ecocardiograma en la cardiomegalia radiológica. Editorial ENE. Madrid 2000; 185-186.
10. Galetta F, Franzoni F, Cervetti G, Cecconi N, Carpi A, Petrini M and Santoro G (2005). Effect of epirubicin based chemotherapy and dexrazoxane supplementation on QT dispersion in non-Hodgkin lymphoma patients. *Biomed Pharmacother* (59) ; 541–544.
11. Ganame J, Claus P, Uyttbroeck A, Renard M, D'Hooge J. (2007). Myocardial Dysfunction late after low-dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients. *Journal of the American Society of Echocardiography*. Vol (20); 1351-58

12. Geisberg C, Sawyer D. (2010). Mechanisms of anthracycline cardiotoxicity and strategies to decrease cardiac damage. *Current Hypertense Report*. Vol (12); 404-410.
13. Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A, Asselin B, Lipshultz S. (1998). Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Crit Rev Oncol Hematol*. Vol (27); 53-68.
14. Ginsberg J, Cnaan A, Zhao Huaqing. (2004). Using Health-Related Quality of Life Measures to Predict Cardiac Function in Survivors Exposed to Anthracyclines. *J Clin Oncol*. Vol (22); 3149-3155.
15. Hortobaygi GN, Frye D, Budzar A, Ewer M, Fraschini G. (1989). Decreased cardiac toxicity of doxorubicin administered by continuous intravenous infusion in combination chemotherapy for metastasis breast carcinoma. *Cancer*. Vol (63); 37-45.
16. Hudson M, Ray S, Nuñez C, Merchant D, Zalamea M, Cox C (2007). Non-invasive evaluation of late anthracycline cardiac toxicity in childhood cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*. Vol (25); 3635-3643.
17. Isaaz K, Cloez JL, Ethevenot G, Danchin N, Pernet C. (1985). Análisis de la motilidad del ventrículo izquierdo por técnica de Doppler pulsado; aplicación en la determinación de la función miocárdica. *Ultrasonidos*. Vol (3); 150.
18. Jakacki R, Larsen R, Barber G. (1993). Comparison of Cardiac Function Tests After Anthracycline Therapy in Childhood. *Cancer*. Vol (72); 2739-2743.
19. Jensen B, Skovsgaard T, Nilsen SL. (2001). Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective blind long term observational study of outcome in 120 patients. *Annals of Oncology*. Vol (13); 699-709.
20. Jung G, Landwehr P, shanzenbacher G, Faeber B, Lackner K. (1995). Value of thoracic radiography in the assessment of cardiac size. A comparison with left ventricular. *Cardiomegaly*. Vol (165); 368-72.
21. Kapusta L, Thijssen JM, Groot-Loonen J, Antonius T, Mulder J. (2000). Tissue Doppler imaging in detection of myocardial dysfunction in survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Ultrasound Med Biol*. Vol ( 26); 1099-108.
22. Keane, John. Lock James E. Fyler Donald C. Nadas' Pediatric Cardiology. Capítulo Imaging Techniques: Echocardiography, Magnetic Resonance Imaging and Computerized Tomography. Editorial Elsevier. Segunda Edición. Estados Unidos 2006; 183- 187.

23. Kremer L.C., Van Dalen, Offringa M.(2001.) Anthracycline-Induced Clinical Heart Failure in a Cohort of 607 Children: Long –Term Follow-Up study. *Journal of Clinical Oncology*. Vol (19); 191-196.
24. Kremer L, Van der Pal H, Offringa M, Van Dalen E, Voute P. (2002) Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Annals of Oncology*. Vol (13); 819-829.
25. Lister A, Buchanan J. (2000). Radiographic and echocardiographic measurement of the Heart in obese cats. *Vet Radiol Ultrasound*. Vol (41); 320-5.
26. Lipshultz Steven, Colan D. Steven, Gelber Richard D (1991). Late Cardiac Effects of Doxorubicin Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. *The New England Journal of Medicine*. Vol (324); 808-815.
27. Mariotto AM, Damasio E, Rossi F. (1969). Cardiac toxicity of daunorubicina. *Lancet*. Vol (1); 837-8.
28. Myung K. Park. *Cardiología Pediátrica*. Editorial Elseiver. Tercera edición. España 2003; 4-49.
29. Minotti G, Cairo G, Monti E. (1999). Role of iron in anthracycline cardiotoxicity: new tunes for an old song? *FASEB J*. Vol (3); 199-212.
30. Olson RD, Mushlin P. (1990). Doxorubicin cardiotoxicity: analysis of prevailing hypotheses. Vol (13); 3076-30.
31. Pudil R, Horacek JM, Strasova A, Jebavy L, Vojacek J. (2008). Monitoring of the very early changes of left ventricular diastolic function in patients with acute leukemia treated with anthracyclines. *Exp Oncol*. Vol (30); 160-2.
32. Puma N, Ruggiero A, Ridola V, Palma M, Lazzareschi H. (2008). Anthracycline-related cardiotoxicity: risk factors and therapeutic options in childhood cancer. *Signa Vitae*. Vol (1); 30-34
33. Roodpeyma S, Moussavi F, Kamali Z, (2008). Late Cardiotoxic Effects of Anthracycline Chemotherapy in Childhood Malignancies. *J Pak Med Assoc*. Vol (58); 683-686.
34. Rosas, Munive Emma. *Ecocardiografía: metodología, diagnóstico y aplicación clínica*. Capítulo 1. Principios y bases de la ecocardiografía Doppler. *Manual Moderno*. México 2004; 1-13.

35. Ruggiero A, Ridola V, Puma N, Molinari F, Coccia P. (2008). Anthracycline cardiotoxicity in childhood. *Pediatr Hematol Oncol*. Vol (25); 261-81. }
36. Shankar S, Marina N, Hudson M. (2008). Monitoring for Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Report From the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. *Pediatrics* Vol (121); 387-396.
37. Singal P, Iliskovic N. (1998). Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine*. Vol (339); 900-904.
38. Stapleton G, Martínez A, Ayres N. (2007). Evaluation of Longitudinal Ventricular Function with Tissue Doppler Echocardiography in Children Treated with Anthracyclines. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007, Vol (20); 492-497.
39. Steinherz L, Steinherz P, Tan. (1991). Cardiac Toxicity 4 to 20 years after completing Anthracycline Therapy. *JAMA*. Vol (266); 1672-1677.
40. Steinherz L, Graham T, Hurwitz R, Sondheimer HM, Schwartz RG. (1992) Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Children's Cancer Study Group. *Pediatrics*. Vol (89); 942-9.
41. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, Hadley TJ, Sullivan DM, Kupersmith J. (1992) Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol*. Vol (20); 62-9.
42. Swain SM, Whaley FS, Ewe M. (2003). Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. Vol (97); 2869-79.
43. Van Dalen Elvira, Van der Pal Helena, Kok W. (2006). Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: A long-term follow up study. *European Journal of Cancer*. Vol (42); 3191-3189.
44. Vander Heide RS, L'Ecuyer TJ. (2007). Molecular basis of anthracycline induced cardiotoxicity. *Heart Metab*. Vol (35); 1-4
45. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Rozenewig M. (1979). Risk factors for doxorubicin induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. Vol (91); 710-7.
46. Wyman W, Tal Geva, Girish S, Peter C, Richard A, Michael M. (2006). Guidelines and standars for performance of a pediatric echocardiogram: A report from the Task Force of the Pediatrics counseling of the American Society of Echocardiography. *Journal American Society Echocardiography*. Vol (19); 1413-1430.

47. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C. (2004). Cardiovascular complications of cancer therapy: Diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. Vol (109); 3122-31.

# ANEXO 1

## PROTOCOLO DE INVESTIGACION

“FACTORES ASOCIADOS A LA CARDIOTOXICIDAD PRODUCIDA POR ANTRACICLINAS EN UN GRUPO DE PACIENTES DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL HIES”

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FOLIO \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Expediente: \_\_\_\_\_

Fecha de Diagnóstico \_\_\_\_\_

Sexo:  F  M

Tiempo de tratamiento \_\_\_\_\_

#### VIGILANCIA

PRIMERA VEZ

RECAIDA

Diagnóstico: Leucemias:

Linfoblástica

Mieloblástica

Tumores sólidos:

Linfoma Hodgking

Linfoma No Hodgking

Tumor de Wilms

Rabdomiosarcoma

Osteosarcoma

Hepatoblastoma

Sarcoma de Ewing

FC \_\_\_\_\_ TA \_\_\_\_/\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

#### ANTRACICLINAS

Doxorrubicina: \_\_\_\_\_ Dosis acumulada: \_\_\_\_\_ Fecha de inicio: \_\_\_\_\_

Daunorrubicina: \_\_\_\_\_ Dosis acumulada: \_\_\_\_\_ Fecha de inicio: \_\_\_\_\_

Ambas: \_\_\_\_\_ Dosis acumulada: \_\_\_\_\_ Fecha de inicio: \_\_\_\_\_

si

no

PARA SER LLENADO POR EL SERVICIO DE CARDIOLOGIA.

CITA CARDIOLOGIA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Ruidos cardíacos Rítmicos  Arrítmicos

Pulsos Presentes:  si  no

Soplo  si  no

Hepatomegalia  si  no

Coloración de piel \_\_\_\_\_

RADIOGRAFIA DE TORAX: Índice cardiotorácico \_\_\_\_\_ cm

FLUJO PULMONAR Normal:  Aumentado:  Disminuido:

SINTOMAS DE INSUFICIENCIA CARDIACA

FATIGA  si  no

DISNEA  si  no

DIAFORESIS  si  no

TAQUICARDIA  si  no

ELECTROCARDIOGRAMA

TIPO DE RITMO \_\_\_\_\_

EJE CARDIACO \_\_\_\_\_ grados

FRECUENCIA CARDIACA \_\_\_\_\_ min

INTERVALO QT \_\_\_\_\_ seg

QTc \_\_\_\_\_ seg

ECOCARDIOGRAMA

FRACCION DE EYECCION \_\_\_\_\_%

FRACCION DE ACORTAMIENTO \_\_\_\_\_%

PICO E \_\_\_\_\_ m/seg

PICO A \_\_\_\_\_ m/seg

DIAGNOSTICO CARDIOLOGICO: \_\_\_\_\_.

## ANEXO 2

### CUESTIONARIO DE SALUD INFANTIL PF 50

#### SECCION 2

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Folio: \_\_\_\_\_

Expediente: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

Instrucciones: Responda a cada pregunta con una "x" en el recuadro correspondiente.  
Por favor de la respuesta que mejor se acerque a lo comentado.

**PARTE 1.** Durante las ultimas 4 semanas su hijo se ve limitado en cualquiera de las siguientes actividades por problemas de salud?

	Muy limitado	Algo limitado	Muy poco limitado	Sin limitacion
A. Al hacer actividades que requieren mucha energia como jugar futbol o correr?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Al realizar actividades como andar en bicicleta o patinar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Al caminar de la casa a la escuela?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D. Al caminar una cuadra o subir escaleras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E. al agacharse y levantarse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F. Al realizar actividades como comer, vestirse, bañarse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Puntuación: \_\_\_\_\_

**PARTE 2.**

	Siempre	La Mayoria de las veces	Aveces	Nunca
A. Su actividad diaria le ocasiona fatiga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Usted siente palpitaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Durante su actividad diaria ha sentido falta de aire.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D. Le ha faltado el aire al estar sentado o acostado.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Puntuación: \_\_\_\_\_

### ANEXO 3

#### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Hermosillo, Sonora a \_\_\_ de \_\_\_\_\_ 2010.

Por medio de la presente doy mi autorización para que mi hijo (a) \_\_\_\_\_ con número de expediente \_\_\_\_\_, quien es paciente del servicio de oncología del Hospital Infantil del estado de Sonora, y cuenta con diagnóstico de \_\_\_\_\_ sea incluido en el estudio "Factores asociados a la cardiotoxicidad producida por antraciclinas en un grupo de pacientes del servicio de oncología del HIES".

He sido informado que las antraciclinas son un grupo de medicamentos que forman parte del tratamiento quimioterapéutico de mi hijo (a), sin embargo su uso no es inofensivo existiendo el riesgo de toxicidad cardiaca en relación a la dosis administrada, pudiendo existir daño cardiaco incluso sin signos y síntomas. Existen, sin embargo, estudios que nos permiten identificar dicho daño cardiaco como el ecocardiograma.

El estudio consiste en la realización de un electrocardiograma el cual consiste en la aplicación de electrodos (parches) en el tórax y extremidades, este estudio se realiza con la finalidad de detectar alteraciones relacionadas con la quimioterapia recibida. De igual forma se realizará un ecocardiograma por parte de un medico cardiólogo para ver la anatomía y función del corazón. Los riesgos relacionados a estos estudios son nulos.

Al firmar este consentimiento, permite a los médicos disponer de los registros de su expediente clínico, si la información obtenida es publicada no se incluirá el nombre del paciente.

Su participación en este programa es voluntaria y es libre de rehusar su consentimiento para participar en este estudio, sin pérdida de beneficios, penalizaciones o interferencia en el futuro tratamiento de su hijo (a).

Los médicos me han contestado mis preguntas y estoy de acuerdo en participar en el estudio "Factores asociados a cardiotoxicidad producida por antraciclinas en un grupo de pacientes del servicio de oncología del HIES".

Este protocolo ha sido revisado y aceptado por el comité de Ética del Hospital Infantil de Sonora.

NOMBRE DEL PADRE O TUTOR \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

TESTIGO

TESTIGO

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

NOMBRE Y FIRMA

NOMBRE Y FIRMA