

11229

1
2e



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

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

VALORACION DE LA FUNCION VENTRICULAR EN PACIENTES TRATADOS CON MITOXANTRONE Y 4' EPIDOXORUBICINA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS DE POST-GRADO

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA NUCLEAR

PRESENTA:

Dra. Luz Ma. Norma Arévila Ceballos

Profesor Titular y Asesor de Tesis

Dr. Felipe Gordon Barabesky



México, D. F.

1992



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

Introducción.....	3.
Resumen.....	4.
Objetivo.....	5.
Material y método.....	6.
Resultados.....	8.
Discusión.....	10.
Conclusión.....	13.
Tabla.....	14
Bibliografía.....	15

INTRODUCCION

En el tratamiento de pacientes con cáncer se han observado grandes avances, sobre todo en neoplasias diseminadas, en los que el uso de quimioterapia ha modificado de una manera significativa el pronóstico. Sin embargo, la mayoría de esos fármacos se acompañan de efectos secundarios que en muchas ocasiones limitan sus indicaciones. De estos efectos tóxicos uno de los mas temidos es aquel que afecta al miocardio, ya que se ha considerado que, cuando se presenta, este daño es irreversible.(1,2). Esto hace necesario contar con recursos diagnósticos que permitan detectar de manera temprana la posibilidad de daño al miocardio. De dichos estudios, el mejor es sin duda la biopsia endomiocárdica, pero por ser un procedimiento invasivo no siempre es factible de realizar en pacientes con neoplasias. El uso de métodos no invasivos como el que mide la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEV) por medio de radioisótopos es un recurso que ha mostrado ser útil en estos pacientes .(1,3).Por tal motivo se efectuó un estudio clínico con el fin de evaluar la utilidad de este método diagnóstico en la evaluación de los nuevos medicamentos antineoplásicos, el mitoxantrone y la 4 epidoxorubicina, fármacos que han mostrado tener efecto cardiotoxicó en informes previos .(4,6) Los resultados de dicha observación son el motivo del presente informe.

RESUMEN

En 80 pacientes con padecimientos linfoproliferativos que no habían recibido tratamiento previo, se usó de manera secuencial la angiografía con radioisótopos para medir la función ventricular en pacientes que iban a ser tratados con mitoxantrone o 4'epidoxorubicina, por más de 6 meses. En ninguno de los pacientes que recibieron mitoxantrone se observaron alteraciones en el estudio, siendo las dosis de 90 a 165mg, con una media de 113mg. En el grupo de pacientes que recibieron la 4'epidoxorubicina, tres (7%) tuvieron una disminución en el 10% de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, pero sin manifestaciones clínicas. En este grupo de pacientes recibieron 420 a 810mg con una media de 640mg del fármaco. Con base en los resultados, se considera que pacientes que no tengan factores de riesgo (radioterapia al mediastino, uso previo de antraciclinas) el uso de estos medicamentos, aún en dosis altas, no se acompaña de un riesgo excesivo de desarrollar cardiotoxicidad y que la angiografía radioisotópica es un método útil para vigilar las posibilidades de efectos cardiotóxicos de los medicamentos antineoplásicos.

OBJETIVO

El objetivo del estudio es medir la fracción de expulsión con un método no invasivo antes y después del tratamiento con mitoxantrone y 4'epidoxorubicina para establecer si hay daño miocárdico y determinar si es necesario suspender los ciclos de quimioterapia para evitar un daño miocárdico irreversible.

MATERIAL Y METODO

De enero de 1986 a diciembre de 1987 todos los pacientes que iban a ser tratados con alguno de los medicamentos era considerado candidato al presente estudio. Los criterios de inclusión fueron : a) diagnóstico de enfermedad linfoproliferativa: b) no tener antecedentes clínicos ni en el electrocardiograma (ECG) de control evidencia de haber sufrido isquemia miocárdica: c) no haber recibido medicamentos con efecto conocido sobre el miocardio, d) no haber recibido en forma previa otro antracíclico o radioterapia al mediastino. En estos pacientes además de los estudios necesarios para el diagnóstico y tratamiento de la neoplasia hematológica, se efectuaron ECG, que se repetía con intervalos de 1 a 3 meses. La FEV se efectuaba al iniciar el tratamiento y se repetía al final de los esquemas terapéuticos correspondientes o bien cuando había alguna anormalidad en los ECG de control. La FEV se determinó con la técnica de equilibrio, la cual consistía en inyectar en forma endovenosa pirofosfatos y a los 20 minutos se extraen 10 cc de sangre del paciente, la cual se incubaba durante 10 minutos con 20mCi de tecnecio 99 al cabo del cual se volvía a inyectar por vía endovenosa al paciente. Por medio de una

(7)

cámara de Anger en posiciones oblicua izquierda, anterior y lateral izquierda se tomaban imágenes de las cavidades cardiacas, las que se pasaban a una computadora que las filtraba y suavizaba. Posteriormente se obtenía una curva de volúmen en la que tomaban en cuenta el tiempo y actividad del isótopo (7,8). En el caso de alguna alteración electrocardiográfica y si la FEV estaba disminuída en más del 10% sobre la cifra basal, se considera que el paciente estaba afectado en el miocardio y era retirado del estudio. En caso de que la FEV fuera normal, aún en presencia de alteraciones en el ECG el paciente continuaba con el mismo tratamiento. No se consideró necesario hacer estudios tardíos si la última FEV era normal. En los esquemas de quimioterapia, además del mitoxantrone y la 4'epidoxorubicina, los pacientes recibieron ciclofosfamida, vincristina, prednisona, metotrexate, bleomicina y arabinósido de citosina, los cuales se administraron con intervalos de 3 semanas, por periodos de 6 a 8 meses, en los cuales el paciente recibió de 6 a 8 de los mencionados ciclos. Es de hacer notar que ninguno de estos últimos medicamentos se ha asociado con daño al miocardio ni solos ni cuando se administra poliquimioterapia.

RESULTADOS

En el lapso mencionado, 106 pacientes fueron considerados candidatos a ser tratados con dichos medicamentos. De ellos 26 fueron considerados inelegibles para el presente estudio (21 por tener ECG iniciales con alguna anormalidad, 3 porque el estudio de FEV se efectuó cuando el paciente ya había iniciado la quimioterapia y en dos porque el estudio final de FEV no se efectuó) por lo que la evaluación final se hizo en los restantes 80 pacientes. Las características clínicas de los mismos se encuentran en la Tabla I. No se observaron diferencias significativas en relación con la distribución de sexo, edad o diagnóstico hematológico. Del grupo que fueron tratados con mitoxantrone, la FEV varió de 51 a 69% con una media de 61% en el estudio inicial. La dosis de mitoxantrone fué de 90 a 165mg con una media de 113mg. La FEV final fué de 55 a 67% con una media de 60%; en ninguno de los pacientes que recibieron este medicamento se observó una alteración significativa en la FE, aunque 16 pacientes tuvieron alteraciones en el ECG (8 con inversión de la onda T, 7 con disminución del voltaje del segmento RS-T y uno con disminución del voltaje del complejo QRS). En todos estos casos, se efectuó una FEV inmediatamente después de que se encontraron estas alteraciones electrocardiográficas y ésta fué normal en todos los casos. En 11 pacientes, las alteraciones en el ECG ya no se repitieron: en cambio en

(9)

los restantes cinco persistieron, pero la FEV de control en todos los casos fué normal y los pacientes se encuentran asintomáticos.

En el grupo de pacientes que fueron tratados con 4' epidoxorubicina la FEV inicial varió de 49 a 73%, con una media de 66%. La dosis del medicamento que recibieron fué de 420 a 810mg con una media de 610mg. La FEV final vario de 45 a 63% con una media de 62%. En tres de los pacientes se encontraron reducciones en el 10% de la FEV, aún si los pacientes se encuentran asintomaticos y no han requerido ningún tratamiento. En ninguno de los pacientes que tuvieron alteraciones en la FEV se encontraron anormalidades en los ECGs de control. En cambio, 11 de los pacientes cuya FEV permanecié normal, tuvieron ECG anormales durante los controles (4 inversión de la onda T,3 con depresión de la onda T,3 con depresión del segmento RS-T). La respuesta de la neoplasia hematológica asi como la toxicidad a otros órganos será motivo de una comunicación posterior.

DISCUSION

Está bien establecido que el uso de derivados antracíclicos, como la adriamicina, se acompaña de efectos graves sobre el miocardio, sobre todo cuando se rebasa la cifra de 550mg/m² del medicamento, así mismo se considera que cuando la lesión miocárdica es clínicamente evidente dicho daño es irreversible (1,2). Esto ha llevado a desarrollar nuevos fármacos, que retengan su efecto antitumoral, pero con modificaciones bioquímicas que disminuyan sus efectos tóxicos sobre el miocardio. Dos de estos medicamentos son la 4'epidoxorubicina y el mitoxantrone (una antracenadiona), los cuales han mostrado ser eficaces en el tratamiento de diversas neoplasias, (4,9,10) pero cuyos estudios iniciales mostraban poco efecto tóxico sobre el miocardio. Sin embargo en la mayoría de dichos informes en los que se analizaba la probable toxicidad de estos medicamentos, los resultados no eran evaluables ya que en todos los casos los pacientes habían recibido en forma previa ya fuera tratamiento con radiaciones al tórax o bien quimioterapia con otras antraciclina, generalmente adriamicina, conocidos factores de riesgo para el desarrollo de daño al miocardio. (3,5,9,10). Por tal motivo, si bien se aceptaba tanto la 4'epidoxirobucina como el mitoxantrone son medicamentos con menor posibilidad de producir cardiotoxicidad, no se había podido evaluar de una manera adecuada dicho riesgo.

En el presente estudio, se demostró por medio de un método no invasivo que mide en forma adecuada la función ventricular izquierda, como es la angiografía con radioisótopos, que tanto la 4'epidoxorubicina como el mitoxantrone (11.12) no son cardiotóxicos a las dosis aquí usadas. Esto es que por abajo de 160mg como dosis total para el mitoxantrone y de 850mg para la 4'epidoxorubicina, el riesgo de desarrollar daño miocárdico es prácticamente nulo. Se podría considerar que las dosis fueran insuficientes para el tratamiento de algunas neoplasias. Sin embargo, en pacientes con padecimientos hematológicos malignos, es raro que se rebasen dichas dosis, ya que generalmente se obtiene remisión antes o bien el paciente es resistente al medicamento y por lo mismo este deja de ser útil. Pero, si por alguna consideración son necesarias dosis mayores, se recomienda efectuar una vigilancia muy estrecha con el método aquí descrito, ya que se ha establecido que en pacientes con FEV menor del 50% deben efectuarse estudios seriados y que si dicha FEV disminuye más de un 10% sobre la determinación previa, entonces debe suspenderse el medicamento(1). Debe hacerse notar que 27 pacientes (16 con mitoxantrone y 11 con 4'epidoxorubicina) tuvieron alteraciones electrocardiográficas; sin embargo, cuando se determinó la FEV ésta fue normal en todos los casos. Por tal motivo podríamos considerar que el ECG es poco útil para medir el efecto tóxico de fármacos

antineoplásicos sobre el miocardio. El uso de la FEV parece ser un método diagnóstico útil con resultados reproducibles, pero sobre todo demuestra tener una gran confiabilidad para detectar efectos tóxicos tempranos, que evitaren que tales efectos secundarios se hagan irreversibles. A si mismo, evita el uso de procedimientos invasivos, que como la biopsia endomiocárdica, no siempre pueden efectuarse en pacientes con cáncer.

CONCLUSION

Nuestra conclusión es que tanto la 4'epidoxorubicina como el mitoxantrone son drogas con acción excelente contra diversas neoplasias hematológicas, que su uso no se acompaña de defectos graves sobre el miocardio y que la FEV es el método diagnóstico más útil para detectar daño temprano y por lo mismo evita una excesiva morbilidad en estos pacientes, lo que debe repercutir en una mejor calidad de vida.

TABLA 1

CARACTERISTICAS CLINICAS

	Mitoxantrone	4'epidoxorubicina
Numero de pacientes	38	42
Edad (años)	19-67	21-63
media	34	36
Sexo		
Hombres	21	22
Mujeres	17	22
Linfomas	27	29
Enfermedad de Hodgkin	11	13

REFERENCIAS

- 1.-SCHWARTZ RG, MCKENZIE WB, ALEXANDER J. ET AL.; Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. *Am J. Med* 82:1109-1118, 1987.
- 2.-PLUER MS, MARCHETTI DL, PRARTHASARATHY KL, BAKSHI S, REESE R.; Doxorubicin hydrochloride (adriamycin) cardiotoxicity evaluated by sequential radionuclide angiography. *Cancer* 56:76-80, 1985.
- 3.-VOROBIOF DA, ITURRALDE M, KALKSON G.; Assessment of ventricular function by radionuclide angiography in patients receiving 4' epidoxorubicin and mitoxantrone. *Cancer Chemother Pharmacol* 15:253-257, 1985.
- 4.-CERSOSIMO RJ, KIBHW.; Epirubicin a review of the pharmacology, clinical activity and adverse effects of an adriamycin analogue. *J Clin. Oncol* 4:425-439, 1986.
- 5.-CROSSLEY RJ.; Clinical safety and tolerance of mitoxantrone. *Sem. Oncol* 11:54-58, 1984.
- 6.-STEWART JA, MC CORMACK JJ, KRAFFOFF IH.; Clinical and pharmacology studies of mitoxantrone. *Cancer Treat Rep* 66:1327-3131, 1982.
- 7.-GREENBERG BH, DREW D, BOTVINICK EH ET AL.; Evaluation of left ventricular performance by gated radionuclide angiography. *Clin Nucl Med* 5:245-254, 1980.
- 8.-MARSHALL RC, BERGER HJ, CUSTIN JC ET AL.; Assessment of cardiac performance with quantitative radionuclide angiography. *Circulation* 56:820-829, 1977.
- 9.-FOSS-ABRAHAMSEN A, LENNER P, HEDENUS M, LANDYS H, NOPPA H.; Mitoxantrone in the treatment of patients with non Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Rep* 71:1209-1212, 1987.
- 10.-MOORE JO, OLSEN GA.; Mitoxantrone in the treatment of relapsed and refractory acute leukemia. *Sem Oncol* 11:41-46, 1984.
- 11.-MATHER FJ, SMON RM, CLARTH GM, VONHOFF DD.; Cardiotoxicity in patients treated with mitoxantrone. Southwest Oncology phase II studies. *Cancer Treat Rep* 71:609-613, 1987.
- 12.-CORNBLEET MA., STUART RL, SMITH LE ET AL.; Mitoxantrone for the treatment of advanced breast cancer. Single agent therapy in previously untreated patients. *Eur J. Cancer Clin*