

11227
59
71-



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY HOSPITAL**

**ALTERACIONES DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA
CARDÍACA INDUCIDAS POR PACLITAXEL**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA
Dr. J^N ALBERTO SERRANO OLVERA**

MÉXICO, D.F. ENERO



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1997



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 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.

THE AMERICAN REFINERY
CONDENSER WORKS
★ L. L. B. B. ★
JEFFERSON, N. C.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

AMERICAN BRITISH COWDRAY HOSPITAL

ALTERACIONES DE LA ACTIVIDAD ELECTRICA CARDIACA

TEMA APROBADO E INDUCIDAS POR PACLITAXEL

CONVENCIONES

★ LRE 10/10/95 Aprobación de tesis

JEFATURA DE ENSEÑANZA

Dr. Javier Elizalde

Jefe de Enseñanza

Hospital ABC

Dr. Daniel Toiber
Jefe del curso
de Medicina Interna

Dr. Eduardo Sada
Subjefe del curso
de Medicina Interna

Dra. Raquel Gerson
Asesor de Tesis

México. D.F.

1995

DEDICATORIA

A Dios

por permitirme la vida

A mis padres: Silverio F. y Margarita

quienes hicieron posible la culminación de ésta
especialidad médica con su paciencia, comprensión y
estímulo constante

A mis hermanos: V. Francisco y L. Carmen

por su valioso apoyo incondicional

A mi novia: Yolanda

por su comprensión, ayuda, paciencia y estímulo

A los profesores del curso:

por sus enseñanzas y experiencias

A mis compañeros residentes: Tomás, Sergio y Roberto

por su apoyo en momentos difíciles, su colaboración
durante la especialidad y por su amistad

A mis mejores maestros :

los pacientes

AGRADECIMIENTO

Deseo expresar mi agradecimiento más sincero a la Dra. Raquel Gerson por su valiosa participación y crítica que hicieron posible el desarrollo y la culminación de éste trabajo que tendrá gran influencia en mi vida profesional.

INDICE

	Págs.
Antecedentes bibliográficos	1-8
Razones para el desarrollo de la investigación	8
Clasificación del estudio	8
Objetivos	9
Hipótesis	9
Universo	9
Lugar y duración	9
Criterios de inclusión	10
Criterios de exclusión	10
Variables	11-12
Diseño metodológico	12-13
Razones de exclusión durante el estudio	14
Riesgos	15
Instrumentos de recolección	16
Análisis estadístico	16
Recursos	16
Colaboración de departamentos	17
Equipo y maquinaria	17
Papelería	17
Divulgación	18
Presupuestación	18
Introducción	19-20
Material y Métodos	21-22
Resultados	23-25
Discusión y conclusiones	26-29

Bibliografía	30-31
ANEXO I . ESTRUCTURA MOLECULAR DEL PACLITAXEL.	
ANEXO II. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.	
Cuadro I. DATOS GENERALES.	
Tabla I . CAMBIOS ELECTROCARDIOGRAFICOS.	
Cuadro II. DIFERENCIAS EN EL ELECTROCARDIOGRAMA.	
Figura I. CARDIOTOXICIDAD POR GRADOS.	

ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

El paclitaxel es un agente antitumoral desarrollado durante las últimas dos décadas. Fué identificado desde 1971, pero los reportes clínicos de su uso empezaron a partir de 1983 (1), quizá por la alta incidencia de reacciones de hipersensibilidad, así como por su escasa disponibilidad en esa época (2).

Se trata de un producto natural del árbol taxus brevifolia y junto con el taxotere se clasifica en el grupo de los taxanos. Su acción citotóxica se basa en que promueve el ensamble microtubular y lo estabiliza de la depolimerización. A nivel celular, provoca la formación de manojos de microtúbulos, y debido a que se adhiere a dichos microtúbulos y no a los separadores, su presencia ocasiona la inhibición de la reorganización dinámica de la red tubular, esencial en la división celular (3).

Dependiendo de la concentración y dosis empleada éste fármaco se une fuertemente a las proteínas plasmáticas en rango de 95-97%. Su vida media Alfa y Beta es de 2.7 y 45 minutos, respectivamente, después de su administración por vía intravenosa, se puede determinar la presencia de paclitaxel en el líquido de ascitis (1). La concentración media pico (Cmax) es variable y depende tanto de la dosis utilizada como del tiempo de infusión. Se calcula que para una dosis de 200-250 mg/m² y con una velocidad de infusión de 24 horas la Cmax es de 0.72-0.94 Nmol/lit. Se excreta a través del riñón en

cantidades pequeñas (1.4-8.2%), teniendo a la bilis como principal vía de eliminación. Se han identificado varios metabolitos del paclitaxel, entre ellos: 7-epitaxol y baccatin-III), algunos monohidroxilados y otros dihidroxilados, lo cuál hace pensar que las oxidasas del sistema P450 intervienen en su metabolismo (1,3).

Actualmente, se investiga su efecacia en el tratamiento de neoplásias de ováριο, mama, pulmón, tumores de cabeza y cuello, melanoma y tumores en infantes.

En cánceres avanzados de ováριο, refractarios al platino, ha mostrado índices de respuesta del 20-35% en estudios de fase II. En éstos casos, también se ha empleado por vía intraperitoneal con buenos resultados (4); mientras que su uso en neoplásias de pulmón (no células pequeñas) ha mostrado respuestas satisfactorias entre el 21-24 % y de hasta el 34% en tumores de células pequeñas (5). Se propone que el paclitaxel, en éste último tipo de cánceres, pueda funcionar como un radiosensibilizador, ya que se conoce que el mayor efecto de la radioterápia se obtiene cuando el ciclo celular se encuentra en la fase G2M, y una de las características del paclitaxel es la de inhibir la mitósis en ésta fase (5,6). En cuanto se refiere a las neoplásias de cabeza y cuello, específicamente cáncer de células escamosas, el uso del paclitaxel ha logrado mayor número de respuestas parciales que otros medicamentos empleados como: metrotexate, cisplatino, carboplatino etc. y se recomienda utilizarlo en

en asociación a cisplatino (7). Recientemente, el paclitaxel se ha empleado en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a terapia hormonal con resultados poco satisfactorios (8).

Al igual que otras agentes antitumorales, éste fármaco puede producir toxicidad a diversos sistemas corporales, como sistema nervioso, medular óseo, gastrointestinal y cardíaco; e incluso provocar reacciones de hipersensibilidad (2).

La mielotoxicidad se manifiesta fundamentalmente por neutropenia y su severidad se relaciona con el tiempo de infusión, la dosis empleada y la acción farmacológica. La neutropenia resulta ser menor con el uso de infusiones cortas, de 3 horas, y su frecuencia y severidad se elevan conforme aumenta las dosis (82% a dosis de 190 mg/m²). Se ha demostrado que el uso rutinario del factor recombinante humano estimulante de las colonias de los granulocitos en asociación al paclitaxel logra disminuir la intensidad de la mielotoxicidad inducida por paclitaxel (2,9).

En 16% de los casos se han reportado reacciones de hipersensibilidad, manifestandose como hipotensión, insuficiencia respiratoria y urticaria, más comunmente. Se considera que éstas reacciones son mediadas por la liberación de histamina. Comunmente se presentan en rango de 3-10 minutos después del inicio de su infusión. Dichas reacciones pueden ser desencadenadas por la propia presencia del paclitaxel o bien como producto de la liberación de histamina

estimulada por el vehículo en que se le suspende al paclitaxel. Cremofor-El. Se ha logrado prevenir y disminuir éste tipo de reacciones con el empleo de premedicación utilizando dexametasona 20 mg vía oral o intravenoso 12 a 6 horas antes del inicio de la infusión , difenhidramina 50 mg intravenosos 30 minutos antes y un antagonista de los receptores H2 histaminérgicos cada 8 horas durante la infusión (2.10).

En lo que respecta al sistema nervioso. la neuropatía sensorial es el efecto neurotóxico más común cuando se usa a dosis superiores de 250 mg/m2. y se manifiesta por disestesias y dolor urente afectando con alta frecuencia a las porciones distales de las extremidades inferiores. Los síntomas suelen comenzar a las 24 o 72 horas después de la infusión y su efecto es acumulativo.

Sin embargo. otros tipos de neurotoxicidad se han descrito. como: neuropatía motora y autonómica. miopatía y toxicidad del sistema nervioso central que se puede manifestar como crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas. Se han descrito varios factores de riesgo para el desarrollo de neurotoxicidad. entre ellos: el uso concomitante de otros agentes capaces de inducir neuropatías tóxicas. o bien diabetes mellítus y el alcoholismo (2.10).

La toxicidad gastrointestinal incluye anorexia. nausea y vómito así como mucositis. También se han descrito efectos menos tóxicos como: alopecia. eritemia en el sitio de

infusión. fatiga, cefalea, aumento en las pruebas de función hepática y tiflitis. ésta última asociada a la combinación del paclitaxel con doxorubicina en pacientes con cáncer de mama en estadios avanzados (2.10.11). La secuencia en la que se le administra cuando es combinado con otros medicamentos antineoplásicos puede elevar su toxicidad: los estudios realizados utilizando infusiones de cisplatino previas a las de paclitaxel han mostrado menor número de efectos tóxicos. neurotoxicidad y neutropenia. en comparación con los resultados cuando la secuencia de infusión es inversa (1.12).

Se han reportado los efectos adversos producidos sobre el corazón. La intoxicación por la ingesta de la corteza del árbol *Taxus brevifolia* se describió hace más de 40 años. caracterizandose por midriásis, vértigo, náusea y vómito. dolor abdominal, pérdida del estado de consciencia. taquicardia. disrítmias cardíacas e hipotensión arterial. Estudios realizados hace varios años demostraron que *Taxus brevifolia* contiene más de 10 alcaloides caracterizados parcialmente. siendo las taxinas el mayor componente y se han clasificado como taxina A y B: solo la taxina B tiene efectos sobre el corazón. La taxina B posee el mismo anillo taxano que se ha identificado en la estructura molecular del paclitaxel. ver anexo I (13). La administración de taxinas en animales de experimentación produce disminución de la frecuencia cardíaca. prolongación del intervalo PR y del

complejo QRS.

El Cremofor-El. aceite de ricino polioxiethylado. puede inducir la liberación de histamina que a nivel miocárdico, aumenta el consumo de oxígeno. produce vasoconstricción coronaria y efectos cronotrópicos positivos. Por otro lado. la estimulación de receptores histaminérgicos causa disminución de la conducción auriculo-ventricular. depresión en la conducción de las fibras de Purkinje. daño miocárdico y disrritmias ventriculares (13.14.15). Estos mismo efectos se observan con la administración de antagonistas de los receptores H2 y quizá el empleo rutinario de premedicación antialérgica con éste tipo de fármacos pueda explicar el mecanismo de producción de la toxicidad cardiaca del paclitaxel (16).

El uso del monitoreo cardiaco continuo ha demostrado que existen varios trastornos tanto del ritmo como de la conducción cardiaca que se presentan durante la infusión de éste fármaco antineoplásico. La alteración de la actividad eléctrica cardiaca que se ha reportado con mayor frecuencia es la bradicardia asintomática. 30-50 latidos/minuto. hipertensión arterial sistémica en el 29% de los casos: mientras que el bloqueo AV grados I a III es poco frecuente. Las extrasístoles ventriculares y la taquicardia ventricular asintomáticas se han observado hasta en el 11% de los casos y los cambios isquémicos hasta en el 5% de los casos. Estos eventos se presentan con mayor frecuencia durante el empleo

de esquemas combinados , como: cisplatino-paclitaxel (2,8,13,16).

Con fines epidemiológicos, la severidad de la cardiotoxicidad se ha clasificado en 5 grados. El grado 0 representa la ausencia de toda manifestación de cardiotoxicidad. En el grado 1 los pacientes cursan asintomáticos, con cambios sin traducción clínica. En el grado 2, persisten asintomáticos, independientemente del trastorno encontrado, no requieren tratamiento pero la alteración es recurrente. En el grado 3 la severidad del trastorno requiere del empleo de tratamiento específico. En el 4 existen complicaciones secundarias al trastorno eléctrico y pueden conducir al infarto agudo del miocardio o al edema agudo de pulmón y choque; y en el grado 5, el paciente fallece y su muerte está directamente relacionada con el trastorno cardíaco (13).

No obstante lo anterior, existen reportes que han valorado los diferentes efectos adversos del paclitaxel sin mostrar involucro de la función cardíaca (3,10), o bien, solo se ha confirmado que las alteraciones encontradas en el electrocardiograma, disminución de la frecuencia cardíaca, prolongación del intervalo QTc, extrasístoles y disminución del voltaje, son asintomáticas, sin repercusión sobre el estado hemodinámico del paciente (17).

Esta situación ha conducido a la idea de que existen factores de riesgo que predisponen a la cardiotoxicidad.

que incluyen insuficiencia cardíaca, angina, infarto agudo del miocárdio de menos de 6 meses de evolución, disrritmias preexistentes, ingesta de agentes antiarrítmicos, como beta-bloqueadores, inhibidores de los canales de calcio y digoxina (2,13,16,18).

En suma, se propone que se lleve a cabo un mayor número de estudios clínicos para precisar los factores de riesgo y establecer la incidencia precisa de disrritmias inducidas por su infusión (13).

RAZONES PARA DESARROLLAR LA INVESTIGACION

Son pocos los reportes que han determinado los efectos clínicos cardiotóxicos, secundarios a la infusión de paclitaxel, y sus resultados son variados. Solo recientemente, el paclitaxel en México se encuentra disponible y la experiencia en cuanto a su actividad antineoplásica así como de sus efectos tóxicos es escasa, lo cual hace necesario se realicen estudios encaminados a la obtención de mayor información clínica de los efectos benéficos y adversos.

CLASIFICACION DEL ESTUDIO:

Replicativo, longitudinal, no experimental, prospectivo y estudio de casos. CLINICO

OBJETIVOS

- 1) Determinar el tipo y frecuencia con que se presentan las alteraciones cardíacas eléctricas inducidas por su infusión en pacientes portadores de neoplasias.
- 2) Establecer la severidad de dichos cambios eléctricos y su repercusión hemodinámica.
- 3) Determinar el tipo de pacientes en quienes conviene realizar monitoreo cardíaco durante su infusión.

HIPOTESIS

" LA INFUSION DE PACLITAXEL INDUCE ALTERACIONES ELECTRICAS CARDIACAS QUE NO COMPROMETEN EL ESTADO HEMODINAMICO DEL PACIENTE. POR LO QUE NO REQUIERE DE MONITOREO CARDIACO. A MENOS QUE TENGAN RIESGO ".

UNIVERSO

Se estudiarán pacientes que ingresen al hospital ABC en el servicio de Medicina Interna, a partir del primero de enero de 1993 y hasta el 30 de noviembre de 1994, con fin de recibir uno o más ciclos de quimioterapia por la presencia de diversas neoplasias, como ovárico, pulmón, mama, cabeza y cuello y la cuál previamente haya sido determinada por su médico tratante.

LUGAR Y DURACION: Servicio de medicina interna, Hospital ABC.

a partir del primero de enero de 1993 y hasta el 30 de noviembre de 1994.

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1) Pacientes de ambos sexos y de cualquier edad con diagnóstico de neoplásia maligna para ser candidato a recibir quimioterapia antineoplásica con paclitaxel.
- 2) Se estudiaran todos los pacientes, y ciclos de quimioterapia que reciban, que se sometan al monitoreo cardíaco propuesto en éste protocolo (ver diseño metodológico).
- 3) Todos aquéllos casos que cumplan con los lineamientos de infusión tanto de premedicación como de paclitaxel propuesto.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1) Pacientes con historia de infarto agudo al miocárdio menor a 6 meses de evolución.
- 2) Pacientes con inestabilidad hemodinámica, hipotensión (T/A menor a 90/60 mm Hg) bradicardia ($FC < A 60$ latidos/min).
- 3) Pacientes con fracción de expulsión $< a 40 \%$, determinada por ecocardiograma (en los casos de los pacientes que por primera ocasión reciban paclitaxel).
- 4) Pacientes en quienes no se lleve a cabo los lineamientos de infusión del paclitaxel, así como de la premedicación, y el monitoreo cardíaco propuesto en éste protocolo.

VARIABLES

INDEPENDIENTES: Edad. sexo. tipo de neoplásia y estadio clínico. esquema de quimioterapia empleado y dosis parcial y total del paclitaxel. medicamentos empleados en la premedicación

DEPENDIENTES: Serán divididas en 4 grupos. de acuerdo a los siguientes puntos:

A) **SINTOMAS:** mareo. nausea. palpitaciones. dolor precordial.

B) **HEMODINAMICAS:** Bradicardia definida como $FC < a 60$ latidos/min. Hipotensión arterial definida como $T/A < a 90/60$ mmHg.

C) **ELECTROCARDIOGRAFICAS:** En todos los casos. y en cada ciclo de quimioterapia se determinará el valor de: P. PR. QRS. ST. T. QTc. y Frecuencia cardíaca. tomando como parámetros de normalidad los criterios electrocardiográficos descritos por el Advanced Cardiac Life-Support [A.C.L.S.](19). También, se determinará la presencia de trastornos del ritmo. datos de lesión. isquemia y/o necrosis miocárdica. tomando los lineamientos diagnósticos establecidos por el ACLS.

D) **ECOCARDIOGRAFICOS:** Se determinará la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en aquellos pacientes quienes por primera ocasión reciban paclitaxel como monoterapia o en combinación con otras agentes antineoplásicos. teniendo como parámetro de normalidad $FE >$

al 55% (20).

E) ELECTROLITICO: Sodio, potasio y magnesio séricos, tomando como normal los criterios descritos en HARRISON PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICNE (20).

METODOLOGIA

Pacientes portadores de alguna neoplásia. sólida o hematológica. que ingresen durante el período comprendido entre el primero de enero de 1993 y el 30 de noviembre de 1994 al servicio de medicina interna del Hospital ABC para recibir quimioterapia a base de paclitaxel serán sometidos a los siguientes procedimientos:

A) En todo paciente que ingrese se realizará historia clínica completa.

B) De acuerdo a los antecedentes personales patológicos, serán clasificados en 2 grupos: el grupo A (de alto riesgo) donde de incluirán a los pacientes con historia de IAM, insuficiencia cardiaca, disrritmias documentadas en uno o más electrocardiogramas. o quienes esten bajo tratamiento con agentes antiarrítmicos (clase Ia-IV), y el grupo B, de bajo riesgo, donde se ubicarán a aquéllos pacientes en quienes no se detecten los factores antes mencionados.

C) En todos los casos. y en cada una de las sesiones de quimioterapia, se solicitará determinación. a través del laboratorio clínico de éste hospital. de la concentración

sérica de sodio, potasio y magnesio. Solo se podrá hacer excepción cuando se disponga de resultados recientes realizados como externo por orden de su médico tratante.

D) En todos los casos se utilizará premedicación, la cuál será nomada por los siguientes lineamientos:
- dexametasona 16 mg IV en bolo 12 horas antes del inicio de la infusión de paclitaxel y luego 8 mg IV cada 8 horas.
- ranitidina 50 mg IV en bolo 12 horas antes de la infusión de paclitaxel y luego 50 mg IV cada 12 horas.
- clorfeniramina 4 mg IV en bolo 12 horas antes de la infusión de paclitaxel y luego 4 mg IV cada 12 horas.

E) En todos los casos la infusión del paclitaxel se realizará en un período de 24 horas, pudiendo variar la dosis desde 125 hasta 250 mg/m² de acuerdo al criterio del médico tratante. En los pacientes del grupo A la infusión del paclitaxel se llevará a cabo en la unidad de cuidados intermedios, mientras que los pacientes del grupo B la recibirán en el servicio de medicina interna.

F) SINTOMAS: Los datos mencionados en este rubro y comprendidos en la sección de variables serán evaluadas cada 8 horas por el testista.

G) HEMODINAMICO: La T/A y la FC serán valoradas por el testista, al inicio de la infusión cada hora durante 4 horas y luego cada 4 horas. En el caso de los pacientes de grupo A estas variables se valorarán cada hora, mientras dure la infusión, y las podrá determinar la enfermera a cargo del

cuidado del paciente.

H) ELECTROCARDIOGRAFICO: En ambos grupos, al ingreso se tomará un electrocardiograma basal completo (incluyendo DII largo) una hora antes del inicio de la infusión de paclitaxel y se repetirá al finalizar la misma. Solo en aquéllos pacientes que integren el grupo A, y quienes estaran en la unidad de cuidados intermedios, se les monitorizará continuamente a través de telemetría durante las 24 horas de la infusión del paclitaxel.

I) ECOCARDIOGRAFICO: Solo para los pacientes que por primera vez reciban paclitaxel, sin importar el grupo al que se integren, se le solicitará se determine la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo por medio de ecocardiograma, mismo que se repetirá cuando el paciente haya completado su esquema de quimioterapia.

Una vez concluida la infusión del paclitaxel, de no existir efectos secundarios ni contraindicación por parte del médico tratante el paciente podrá ser egresado.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1) Pacientes que no cumplan con los lineamientos establecidos para la infusión de paclitaxel y premedicación y aquéllos que no sean sometidos al monitoreo cardíaco descrito en éste protocolo.

2) Pacientes que cursen con trastornos cardíacos que no

reviertan con tratamiento específico (determinado por el ACLS). Estos casos serán reevaluados por el médico tratante.

RIESGOS

La literatura reporta la presencia de bradicardia como el evento más común durante la infusión del paclitaxel. sin embargo carece de traducción clínica. Es poco frecuente observar compromiso hemodinámico significativo. En éste estudio si alguno de los pacientes cursa con trastornos cardiacos que comprometan el estado hemodinámico será indicación de suspender la infusión del paclitaxel. y cuando se requiera serán tratados de acuerdo a los lineamientos del ACLS. En éstos casos el médico tratante valorará si el paciente puede o no continuar recibiendo el paclitaxel.

Por otro lado. cuando se detecte evidencia de trastornos cardíacos se realizará una clasificación en grados de acuerdo como se describió en párrafos previos.

CONSENTIMIENTO

No será necesario obtener el consentimiento específico de los pacientes. ya que la decisión de utilizar paclitaxel depende del médico tratante quien debe comunicar los posibles factores de riesgo así como los riesgos de la infusión del paclitaxel. Así mismo. el médico tratante. y el tesista. deberán informar al paciente del monitoreo que se llevará a cabo.

INSTRUMENTOS DE RECOLECCION

La recolección de datos se llevará a cabo por el tesista virtiendo la información en las hojas específicas que se muestran en el anexo II y que está integrada por 7 apartados:

1. Ficha de identificación
2. Factores de riesgo
3. Lineamientos (ciclo y dosis) de infusión (premedicación y paclitaxel).
4. Síntomas
5. Monitoreo hemodinámico
6. Monitoreo electrocardiográfico
7. Monitoreo ecocardiográfico.

ANALISIS ESTADISTICO:

Se llevará a cabo a través de la prueba de T de Student para comparar:

- a) Hallazgos (datos hemodinámicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos) antes y después de la infusión de paclitaxel.
- b) Alteraciones documentadas entre los pacientes de los grupos A y B.

RECURSOS

MATERIAL Y EQUIPO: El paclitaxel será adquirido por el paciente. El manejo será similar al de otros agentes

antitumorales, por lo que no se requerirá de equipo especial.

COLABORACION DE DEPARTAMENTOS: El departamento de enseñanza del Hospital ABC fungirá como observador de que los procedimientos se lleven a cabo correctamente.

EQUIPO Y MAQUINARIA: Para los pacientes del grupo A se requerirá de monitores de telemetría, disponible en la unidad de cuidados intermedios de éste hospital. El electrocardiógrafo y el ecocardiógrafo también se encuentran disponibles en éste hospital, así como baumanometro y estetoscópio biauricular.

SUBSTANCIAS Y MATERIALES: El paclitaxel será conseguido por los pacientes y/o familiares, incluyendo los fármacos que se requerirán durante la infusión de la premedicación. En caso de ser necesarios, los medicamentos establecidos por el ACLS para el manejo de urgencias cardíacas se encuentran disponibles en los carros de urgencias de cada servicio de éste hospital.

PAPELERIA ESPECIFICA: Será necesario contar con hojas para el electrocardiografo, hojas de historia clinica y hojas de recolección de datos.

DIVULGACION: La difusión de los resultados parciales y totales de éste estudio se realizarán en los congresos de nacionales de Medicina Interna y de Cardiología en octubre y noviembre, respectivamente, de 1994.

PRESUPESTACION: Ya que los costos de toda la quimioterapia, así como de la premedicación del monitoreo propuesto serán cubiertos por el paciente, estando avisado previamente por su tratante, éste estudio no implicará gasto adicional.

INTRODUCCION

El Paclitaxel, al igual que el Taxotere, es un agente antineoplásico que se clasifica en el grupo de los taxanos. Su acción promueve el ensamble microtubular y lo estabiliza de la depolimerización. Al nivel celular, provoca la formación de manojos de microtúbulos y debido a que se les adhiere a dichos microtúbulos su presencia ocasiona la inhibición de la reorganización dinámica de la red microtubular, esencial en la división celular (1,3,6).

Debido a éste efecto, el paclitaxel ha mostrado ser útil en neoplasias de ováριο, mama, pulmón, así como en tumores de cabeza y cuello (1.3.5-7). Se emplea como agente único de quimioterapia o en combinación con otros medicamentos como cisplatino, etopósido y doxorubicina (1.11,12); también se utiliza como radiosensibilizador (6).

Al igual que otros fármacos empleadas en el tratamiento del cáncer, puede causar diversos efectos adversos, como: mielosupresión, reacciones de hipersensibilidad, neuro y cardiotoxicidad. Ésto último por acciones histaminérgicas, ya sea por el vehículo del paclitaxel, Cremofor-El, o por el empleo de agonistas de los receptores de histamina [H1 y H2] (1,2,14-16).

Son diversas las alteraciones electrocardiográficas asociadas a la infusión del paclitaxel, mismas que en la mayor parte no inducen alteraciones hemodinámicas significativas (2,16,18). La alteración que se reporta con mayor frecuencia, 29%, es la

bradicardia asintomática (30-50 latidos/min). con menor frecuencia se observa bloqueo AV de grados variables; en el 11% de los casos se informa la presencia de extrasístoles ventriculares y taquicardia ventricular asintomática . y solo un porcentaje menor (5%) llega a evidenciar datos compatibles con isquemia miocárdica (13). Sin embargo. en otros reportes no se han registrado alteraciones cardiovasculares ni electrocardiográficas asociadas (3).

En la actualidad se han identificado diversos factores que pueden ser considerados como riesgo potencial para el desarrollo de cardiotoxicidad inducida por la administración de éste medicamento. incluyendo: infarto agudo del miocárdio de menos de 6 meses de evolución. existencia previa de disrrftmias. insuficiencia cardiaca. e ingesta de agentes antiarrítmicos así como estados condicionantes de mala tolerancia a la bradicardia (2,13,18).

En éste estudio se buscó identificar las implicaciones electrocardiográficas, las repercusiones clínicas. resultantes a la administración de paclitaxel y la posible determinación de factores predisponentes de riesgo.

METODOLOGIA

Se analizaron prospectivamente los ciclos de tratamiento con paclitaxel de los pacientes que ingresaron al servicio de Medicina Interna del Hospital ABC durante el período comprendido entre el primero de enero de 1993 y el 30 de noviembre de 1994.

El estudio se realizó en 24 pacientes con neoplasias de ováριο, mama, linfoma, enfermedad de Hodgkin, tiroides, estómago y pulmón. La velocidad de infusión del paclitaxel fué de 24 horas con rango de dosis de 125-225 mg/m². Los pacientes recibieron terapia profiláctica para reacciones de hipersensibilidad con: dexametasona (16 mg intravenoso [IV] 12 horas antes del ingreso, 16 mg IV antes del inicio de la infusión del paclitaxel y luego 8 mg IV cada 8 horas), ranitidina (50 mg IV antes de comenzar la infusión del taxano y luego 50 mg IV cada 8 horas) y clorofeniramina (8 mg IV previos a la administración de paclitaxel y luego 4 mg IV cada 8 horas).

MONITOREO CARDIACO

En todos los ciclos de tratamiento se tomó un electrocardiograma (aparato Hewlett-Packard 4607) antes de comenzar la infusión de paclitaxel y se repitió a las 24 horas. En cada electrocardiograma se midió la onda P, segmento PR, complejo QRS, segmento S-T, onda T, eje eléctrico (AQRS), intervalo QTc (corregido para la frecuencia cardíaca con la fórmula de Marriot [16]) y la frecuencia cardíaca (FC). También, se determinó la presencia de disrritmias,

trastornos de la conducción así como signos de lesión o isquemia miocárdica. Se usaron los lineamientos establecidos por el Advanced Cardiac Life-Support (ACLS [19]) para definir los límites de normalidad de las ondas, segmentos e intervalos descritos, así como los criterios diagnósticos de los trastornos antes mencionados.

Se consideraron algunos factores potenciales de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad en otros medicamentos, como: edad mayor a 70 años, ciclos previos de tratamiento con doxorubicina, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca e infarto agudo del miocardio de menos de 6 meses previos al inicio del tratamiento con paclitaxel.

Durante la administración del paclitaxel, se revisaron las constantes vitales (frecuencia cardíaca [FC] y tensión arterial) cada 15 minutos durante la primera hora de infusión, cada 30 minutos en el transcurso de la segunda hora y luego cada 4 horas hasta finalizar la administración de paclitaxel.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Nuestros resultados se analizaron bajo los métodos empleados por la estadística descriptiva (promedios y porcentajes) y usamos la prueba de T de Student pareada para comparar los valores obtenidos de la medición de onda P, intervalo PR, complejo QRS, QTc, AQRS y FC en los electrocardiogramas previos y posteriores a la infusión del paclitaxel.

RESULTADOS

Se estudiaron 69 ciclos de tratamiento que se proporcio~~n~~aron a 24 pacientes, 6 hombres (35%) y 18 mujeres (75%) con edad promedio de 55.1 años y rang~~o~~ de 29 a 67 años. El tipo de neoplásia, estadio clínico, número de ciclos por pacie~~n~~te y dosis de paclitaxel empleada se muestran en el cuadro I. En el grupo de alto riesgo (grupo A) se ubicaron 9 pacientes (37.5%) quienes habian recibido previamente quimio~~t~~erapia a base de doxorubicina: los res~~t~~antes 15 pacientes (62.5%) integraron el grupo de bajo riesgo (grupo B).

Los cambios electrocardiográficos que notamos durante la infusi~~o~~n de paclitaxel fueron: disminuci~~o~~n de la FC (>10 latido~~s~~/min.) en 10 pacientes (41.66%) duran~~t~~e la administraci~~o~~n de 16 ciclos de tratamiento (23.18%). presentandose con mayor frecuencia en dosis de 125 y 150 mg/m² el alargamiento del QTc (>0.45") se observó en 9 pacientes (37.5%) durante la infusi~~o~~n de 19 sesiones de tratami~~e~~nto (27.5%), con relación al uso de dosis superiores a 150 mg/m². Notamos extrasístoles supraventriculares (ESV) en 6 ciclos de tratamiento (8.6%) que se administraron a 3 pacientes (12.5%), en 2 de éstos pacientes las ESV se presentaron al recibir dosis inferiores a 150 mg/m². Se detectaron extrasístoles ventriculares (EV) en una sesi~~o~~n de paclitaxel (1.44%) en un paciente (4.16%) al recibir dosis de 225 mg/m². Se evidenció disminuci~~o~~n del voltaje del complejo

QRS (medido en DII) durante 4 ciclos de paclitaxel (5.79%) que se administraron en 2 pacientes (8.33 %). Las dosis de paclitaxel que se asociaron a ésta alteración fueron desde 135 a 175 mg/m². Solo durante una sesión (1.44 %) con dosis de 150 mg/m², que se proporcionó a un paciente (4.16%) se documentó inversión de la onda T en las derivaciones V2-V4. Por último, observamos aumento de la FC (> 10 latidos por min.) durante 7 sesiones (12.5%) que se administraron a 3 pacientes, ver tabla I. Durante la administración de una sesión de quimioterapia (1.44 %) que se proporcionó a un paciente (4.16%) se detectó la presencia de taquicardia supraventricular que se manifestó clínicamente con palpitaciones pero sin mostrar influencia sobre el estado hemodinámico del paciente. Ésta disrritmia revirtió al interrumpir la infusión del paclitaxel y el paciente pudo continuar con la terapia antineoplásica.

En el cuadro II se muestran los valores promedio obtenidos de la medición de P, PR, QRS, AQRS y FC antes y después de la administración de paclitaxel, observándose márgenes de diferencia muy estrechos y un valor de P (intervalo de confianza del 95%) sin significancia estadística ($p > 0.05$) en todos los casos.

En nuestros pacientes, y durante los ciclos de tratamiento, no se detectaron alteraciones en signos vitales que se tradujeran hemodinámicamente durante la infusión de paclitaxel. Además, en ningún caso de nuestra serie se

determinó ecocardiográficamente la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. Por otra parte, solo en 2 pacientes (8.3%) y durante la administración de 3 sesiones de quimioterapia fué posible minuterizar los niveles de electrolitos séricos mismos que en todos los casos se encontraron dentro de rangos de normalidad. No obstante éste resultado, los pacientes cursaron con aumento de la FC en más de 10 latidos por minuto, sin manifestar repercusión clínica y/o hemodinámica.

Entre los posibles factores de riesgo (grupo A), considerados en éste estudio, para el desarrollo de alteraciones cardioeléctricas encontramos que 9 pacientes de éste grupo habían recibido previamente terapia antineoplásica con adriamicina ; observándose en 6 de ellos disminución de la FC en más de latidos por minuto, sin tener traducción clínica y/o hemodinámica. Además, en 3 casos de los pacientes quienes habían recibido adriamicina detectamos $QTc > 0.45''$. El resto de nuestros pacientes se incluyeron en el grupo B, uno de éstos pacientes tuvo un infarto agudo al miocárdio 1 año antes de iniciar el tratamiento antineoplásico: en él se observó prolongación del $QTc > 0.45''$.

En nuestro estudio, el grado de cardiotoxicidad, bajo los criterios del National Institute of Cancer (NIC), determinado para las alteraciones cardioeléctricas encontradas se muestra en la fig. 1, en donde se aprecia el predominio de los grados 0 y 1.

DISCUSION

Diversos trastornos cardíacos se han asociado a la infusión de paclitaxel, entre ellos: bradicardia asintomática (30-50 latidos/min) en el 29% de los casos, EV y taquicardia ventricular (11%). signos de isquemia miocárdica (<5%) así como un caso de infarto agudo del miocárdio. sin embargo, la gran mayoría de éstos eventos cursan asintomáticos y no tienen repercusión hemodinámica (1.13.16). En nuestro estudio, encontramos cifras similares en los casos de ESV, EV e inversión de la onda T. En nuestro estudio, el porcentaje de casos en que encontró disminución de la FC es mayor a las cifras reportadas en la literatura, 41.6% vs 29%, respectivamente. Esto puede ser parcialmente explicado por el número de pacientes incluidos en nuestra muestra. No obstante, existen reportes de otros países con cifras de pacientes similares a la de éste trabajo, que han descrito porcentajes de bradicardia similares a la cifra determinada en nuestro estudio cuando se realiza el análisis por ciclos de tratamiento, 29% vs 23.1%, respectivamente (13). Corroboramos que la bradicardia sinusal es el trastorno que con mayor frecuencia se asocia a la administración de paclitaxel, y que todos los cambios electrocardiográficos no traducen sintomatología alguna ni alteraciones del estado hemodinámico del paciente, como lo demuestra el predominio de los grados 0 y 1 de la estadificación de la cardiotoxicidad. Nuestro estudio solo efectuó el monitoreo cardiaco mediante

la realización de un electrocardiograma al inicio y al término de la infusión del paclitaxel. contrario a lo realizado por Rowinsky (16) quien en su estudio el monitoreo cardíaco lo efectuó mediante telemetría y estudio Holter. Esta divergencia en la metodología pueda causar un sesgo en nuestros resultados. Sin embargo, en nuestra serie solo un paciente fué monitorizado con telemetría sin documentarse alteraciones de la actividad cardioeléctrica.

Las alteraciones eléctricas cardíacas inducidas por paclitaxel se han explicado parcialmente a través de 2 posibles mecanismos: la cardiotoxicidad directa del paclitaxel sobre el sistema de conducción cardíaco mediada por el compuesto llamado Taxina B. que se encuentra en el anillo taxano de su estructura molecular; y la liberación de histamina con sus consecuentes efectos cardiovasculares (1. 2.9-13.16). Este último punto asoció la presencia de reacciones de hipersensibilidad (relacionadas con el Cremofor-E1) con los trastornos cardiovasculares documentados durante la administración del paclitaxel. situación que motivó el empleo del monitoreo cardíaco durante la misma (13.16). En éste trabajo no encontramos evidencia de reacciones de hipersensibilidad. sin embargo no podemos disociar la posible relación entre los mecanismos fisiopatológicos antes señalados y la presencia de alteraciones electrocardiográficas.

En nuestra muestra, igual que en la literatura (13.16).

no evidenciamos una relación estrecha entre la presencia de factores de riesgo y los cambios electrocardiográficos presentados en los resultados. Esto puede ser parcialmente explicado por el número de pacientes que integraron el grupo A y por la ausencia de antecedentes cardiovasculares en éste grupo.

No obstante, como antes lo señaló Rowinsky (16), aún se requiere de más estudios clínicos, prospectivos, longitudinales y controlados utilizando paclitaxel como monoterapia y combinado con otros agentes antitumorales cardiotoxicos ya conocidos que pongan de manifiesto los efectos sobre el corazón inducidos por la infusión de paclitaxel y sus repercusiones clínicas, así como estudios en animales de laboratorio que determinen los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la génesis de los trastornos cardíacos asociados a la administración de paclitaxel.

Es importante mencionar que los pacientes quienes habían recibido previamente doxorubicina y radioterapia mediastinal pueden tener riesgo elevado para el desarrollo de alteraciones cardioeléctricas.

En suma, nosotros hemos corroborado que la infusión de paclitaxel si se asocia a la presencia de cambios electrocardiográficos, siendo la bradicardia sinusal asintomática la más frecuente. Sin embargo, éstos cambios no revisten traducción clínica ni influyen sobre el estado

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

- 29 -

Serrano

hemodinámico de los pacientes. Por último, conviene señalar que los pacientes con factores de riesgo cardiovascular y posiblemente aquéllos quienes previamente han recibido doxorubicina y radioterapia a mediastino deben ser vigilados estrechamente mediante monitoreo cardíaco continuo.

BIBLIOGRAFIA

1. Rowinsky EK, Donehower RC. THE CLINICAL PHARMACOLOGY OF PACLITAXEL (TAXOL) Sem Oncol 1993. supl 3. 20(4):16-25.
2. Rowinsky ER, Eisenhauer EA, Chaundhry V y cols. CLINICAL TOXICITIES ENCOUNTERED WITH PACLITAXEL (TAXOL) Sem Oncol 1993. supl 3. 20(4):1-15.
3. McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenhein NB y cols. TAXOL: A UNIQUE ANTINEOPLASIC AGENT WITH SIGNIFICANT ACTIVITY IN ADVANCED OVARIAN EPITHELIAL NEOPLASMS Ann Inter Med 1989. 111(4): 273-79.
4. Caldas C, McGuire WP III. PACLITAXEL (TAXOL) THERAPY IN OVARIAN CARCINOMA Sem Oncol 1993. supl 3. 20(4): 50-55.
5. Etinger DS. OVERVIEW OF PACLITAXEL (TAXOL) IN ADVANCED LUNG CANCER. Sem Oncol 1993. supl 3. 20(4):46-9.
6. Choy H, Rodriguez FF, Koester S y cols. INVESTIGATION OF TAXOL AS A POTENTIAL RADIATION SENSITIZER Cancer 1993. 71(11):3774-8.
7. Forastiere AA. USE OF PACLITAXEL (TAXOL) IN SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK Sem Oncol 1993. supl 3. 20(4): 56-60
8. Roth BJ, Yeap BY, Wilding G y cols. TAXOL IN ADVANCED. HORMONE-REFRACTARY CARCINOMA OF THE PROSTATE: A PHASE II TRIAL OF THE EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP Cancer 1993. 72(8): 2457-60
9. Seidman AD, Norton L, Reichman BS y cols. PRELIMINARY EXPERIENCE WITH PACLITAXEL (TAXOL) PLUS RECOMBINANT HUMAN GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER Sem Oncol 1993. supl 3. 20(4): 40-5.
10. Arbutck SG, Canetta R, Onetto N y cols. CURRENT DOSAGE AND SCHEDULE ISSUES IN THE DEVELOPMENT OF PACLITAXEL (TAXOL) Sem Oncol 1993. supl 3. 20(4): 31-9.
11. Pestalozzi BC, Sotos GA, Choyke PL y cols. TYPHLITIS RESULTING FROM TREATMENT WITH TAXOL AND DONORUBICIN IN PATIENTS WITH METASTATIC BREAST CANCER Cancer 1993. 71(5):1797-S00-
12. Hahn SM, Liebman JE, Cook J y cols. TAXOL IN COMBINATION WITH DONORUBICIN OR ETOPOSIDE: POSSIBLE ANTAGONISM IN VITRO Cancer 1993. 72(9):2705-11.
13. Arbutck SG, Strauss H, Rowinsky EK y cols. A REASSESSMENT

OF CARDIAC TOXICITY ASSOCIATED WITH TAXOL Monogr Natl Cancer Inst 1993. 15:117-30.

14. Bristow MR, Ginsburg R, Harrison DC. HISTAMINE AND THE HUMAN HEART: THE OTHER RECEPTOR SYSTEM. Am J Cardiol 1982. 49:249-51 (editorial).

15. Ginsburg R, Bristow MR, Kantrowitz N y cols. HISTAMINE PROVOCATION OF CLINICAL CORONARY ARTERY SPASM: IMPLICATIONS CONCERNING PATHOGENESIS OF VARIANT ANGINA PECTORIS. Am Heart J 1981. 102(S):S19-22

16. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T y cols. CARDIAC DISTURBANCES DURING THE ADMINISTRATION OF TAXOL. J Clin Oncol 1991. 9(9):1704-12.

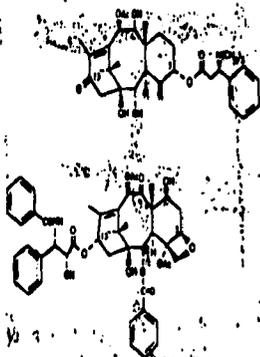
17. Serrano A, Osorio J, Gutierrez J, Gerson R. CAMBIOS ELECTROCARDIOGRAFICOS INDUCIDOS POR PACLITAXEL. Julio 1994 (datos aún no publicados).

18. Lubejko RG, Sartorius SE. NURSING CONSIDERATIONS IN PACLITAXEL (TAXOL) ADMINISTRATION. Sem Oncol 1993 1993: supl 3. 20(4):26-30.

19. American Heart Association. ADVANCED CARDIAC LIFE-SUPPORT TEXAS. USA 1990. second edition. 1-285.

20. Levinsky NG. FLUIDS AND ELECTROLYTES. in Isselbacher KJ HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE 1994. 13a ed. N. York USA. pp 242-52.

ANEXO I. ESTRUCTURA DEL PACLITAXEL.



Tomado de: Arbuck, et al. (13).

ANEXO II.
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

1. FICHA DE IDENTIFICACION

GRUPO:

Nombre edad sexo
Núm. Exp.
tipo y estadio de neoplásia
Peso talla vol. corp.

2. FACTORES DE RIESGO

---insuf. cardiaca ---disritmias

IAH

--- ANTIARR+TMICOS

3. INFUSIONES

A) Premedicación: Dexametasona

Clorfeniramina

Ranitidina

B) TAXOL : dosis

tiempo de infusión

Otros medicamentos

4. SINTOMAS

MAREO Nausea palpitaciones

dolor precordial OTROS

tiempo de inicio de síntomas

5. HEMODINAMICO

1 2 3 4 8 12 16 20 24

fc

ta

6. ELECTROCARDIOGRAFICO

PRETAXOL P PR QRS ST T QTC AQRS

POSTTAXOL

7. ECOCARDIOGRAFICO

FRAC.EXP. INICIAL

FRAC.EXP. TERMINAL

ELECTROLITOS AL INGRESO

NA

K

MG

CUADRO I. DATOS GENERALES.

	OVARIO	MAMA	LINFOMA	E. HODGKIN	TIROIDES	GASTRICO	PULMON	TOTALES
N° PACIENTES	5	12	2	1	1	1	2	24
PORCENTAJE	21,8	50	8,4	4,1	4,1	4,1	8,4	100%
N° SESIONES	16	37	2	1	6	3	4	69
SESIONES/ DOSIS(mg/m2)	8 - 125 2 - 135	3 - 125 21 - 150	1 - 135 1 - 175	1 - 135	6 - 225	3 - 125	4 - 175	
	9 - 179	13 - 179						
SEXO								
F	5	12		1				18
M			2		1	1	2	6
EDAD PROMEDIO								
POR PATOLOGIA	60	52,3	50	29	58	37	64	

TABLA I. CAMBIOS ELECTROCARDIOGRAFICOS

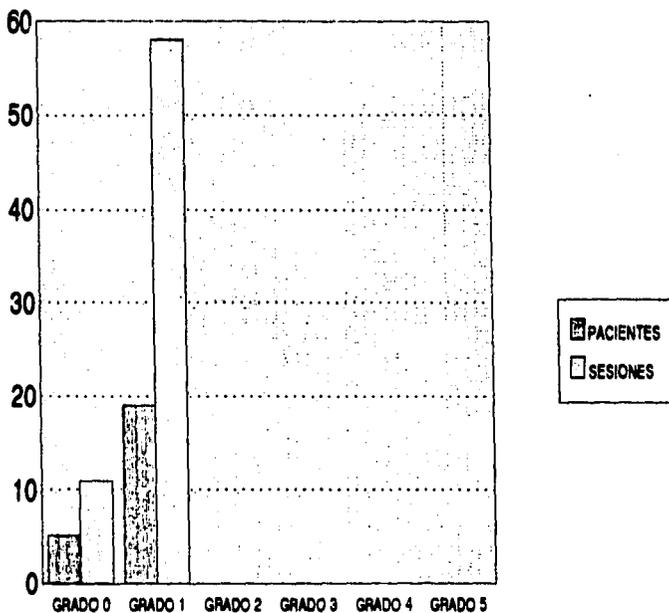
CAMBIOS	PACIENTES (%)	SESIONES (%)
FC <10/min	10 (41.6)	16 (23.1)
QTc >0.45"	9 (37.5)	19 (27.5)
T (-)	1 (4.1)	1 (1.4)
V (<)	2 (8.3)	4 (5.7)
ES -SV	3 (12.5)	6 (8.6)
-V	1 (4.1)	1 (1.4)
FC >10/min	3 (12.5)	7 (10.1)
TSV	1 (4.1)	1 (1.4)

CUADRO II. DIFERENCIAS EN E.C.G.

	P *	PR *	QRS *	QTc *	A QRS °	FC &
PRE	0.08	0.15	0.08	0.43	29.46	97.12
PACLITAXEL	+/- 0.02	+/- 0.02	+/- 0.02	+/- 0.07	+/- 29.41	+/- 17.23
POST	0.08	0.15	0.08	0.43	31.74	93.12
PACLITAXEL	+/- 0.02	+/- 0.02	+/- 0.02	+/- 0.04	+/- 29.80	+/- 13.85
P	0.899	0.670	0.785	0.435	0.712	0.164

* MM/SEG., ° GRADOS, & LAT./MIN.

FIGURA 1. CARDIOTOXICIDAD POR GRADOS



PACIENTES	5	19	0	0	0	0
SESIONES	11	58	0	0	0	0