



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“CARDIOTOXICIDAD EN PACIENTES CON LEUCEMIA
QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA CON ANTRACÍCLICOS”

F-2010-3601-65

T E S I S

QUE PRESENTA

DR. ALEXANDRO MARTÍNEZ GARCÍA

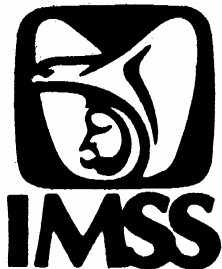
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

ASESORES:

DR. OSCAR ORIHUELA RODRÍGUEZ

DRA. MARÍA EUGENIA GALVÁN PLATA



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2011



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.

DRA. DIANA G. MENES DIAS
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. HAIKO NELLEN HUMMEL
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. ORCAR ORIHUELA RODRIGUEZ
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CARDIOLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

DRA. MARIA EUGENIA GALVAN PLATA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

HOJA DE DICTAMEN DE AUTORIZADO



IMSS

REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación	3SE	Unidad de Adscripción	Hospital de Especialidades	CMN S XXI
Autor Apellido Paterno	Martínez	Materno	García	Nombre Alexandro
Matricula	99232121	Especialidad	Medicina Interna	
Fecha Grad.	28/02/2010	No. de Registro		

Título de la tesis:

CARDIOTOXICIDAD EN PACIENTES CON LEUCEMIA QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA CON ANTRACICLICOS

Resumen:

Introducción.- Los antracíclicos han mejorado la sobrevida de los pacientes con cáncer. Sin embargo, su uso está limitado por su cardiotoxicidad dependiente de dosis². La forma más comúnmente reconocida de daño miocárdico, es la disfunción sistólica⁴. Su incidencia es del 4% al 36% dependiendo de la dosis acumulada. El pronóstico de la cardiotoxicidad es pobre con mortalidad tan alta como 40% a 5 años. **Objetivo.-** Determinar los cambios ecocardiográficos que presentan los pacientes con leucemia expuestos a antraciclina. **Metodología.-** Estudio de antes y después realizado en la consulta externa de hematología y cardiología del HE CMN SXXI. Pacientes sobrevivientes con leucemia de entre 18 y 80 años, que recibieron quimioterapia con antracíclicos y que contaran con función cardiaca normal previo al tratamiento. Se les realizó un ecocardiograma modo M, B y dopler tisular cuyas mediciones se compararon con los resultados del ecocardiograma basal. Se calcularon medias, desviaciones estándar y wilcoxon como prueba de hipótesis. **Resultados.-** Se incluyeron 21 pacientes. Los cuales recibieron quimioterapia entre 4 meses y 4 años, con media de dosis acumulada de 365.28 mg. Se observó una diferencia en las mediciones de SDVI 10.75 ± 2.51 mm vs 9.45 ± 1.70 mm ($p= 0.02$), VSF 26.61 ± 21.05 ml vs 37.43 ± 14.81 ml ($p= 0.03$) y DVD 18.13 ± 12.55 mm vs 31.75 ± 7.85 mm ($p=0.02$), hubo reducción de la FEVI en 57.14%, con mediana de la reducción de la FEVI de 3% ($p=0.25$), comparado con las mediciones basales. **Conclusión.-** Consideramos que el uso de antraciclina para el tratamiento de pacientes con neoplasia hematológica es seguro puesto que no se detectaron alteraciones cardiacas importantes. Deben tomarse precauciones en aquellos pacientes con presencia de factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad y en pacientes con cardiopatía establecida.

Palabras Clave:

- 1) Cardiotoxicidad 2) Toxicidad por Antracíclicos 3) Ecocardiograma 4) Leucemia 5) Daunorrubicina

Pags. 32 Ilus. 5

(Anotar el número real de páginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada)

(Para ser llenado por el jefe de Educación e Investigación Médica)

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____

MI AGRADECIMIENTO

A las personas sin cuyo apoyo no hubiera podido realizar este trabajo.

Al servicio de cardiología del HE CMN SXXI por la calidad y calidez del personal que labora en él.

A mis asesores, el Dr. Oscar Orihuela y Dra. María Eugenia Galván por la confianza que depositan en mí, por su paciencia, su dedicación y su exigencia.

A mis grandes maestros de Medicina Interna, de los que soy deudor y heredero, por todo lo que me han enseñado y por ser un estímulo constante en mi trabajo.

Y dentro del ámbito personal, no quisiera finalizar este bloque de agradecimientos sin recordar el invaluable aliento y estímulo de mi familia y amigos.

El mayor de mis agradecimiento y un beso enorme a mis padres, Arturo y Ana Isabel, a mis hermanos Arianna y Abraham, por su apoyo incondicional, y porque sé que ahora están tan contentos como yo. A Deneb porque es mi inspiración.

INDICE

	PÁGINA
RESUMEN	1
I. INTRODUCCIÓN	3
II. JUSTIFICACIÓN	11
III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
IV. OBJETIVOS	12
V. HIPÓTESIS	12
VI. MATERIAL Y MÉTODOS	13
VII. ASPECTOS ÉTICOS	18
VIII. RECURSOS	18
IX. RESULTADOS	20
X. DISCUSIÓN	27
XI. CONCLUSIONES	30
XII. ANEXOS	31
XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

“CARDIOTOXICIDAD EN PACIENTES CON NEOPLASIA HEMATOLÓGICA QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA CON ANTRACÍCLICOS”.

Introducción.- Los antracíclicos han mejorado la sobrevida de los pacientes con cáncer. Sin embargo, su uso está limitado por su cardiotoxicidad dependiente de dosis². La forma más comúnmente reconocida de daño miocárdico, es la disfunción sistólica⁴. Su incidencia es del 4% al 36% dependiendo de la dosis acumulada. El pronóstico de la cardiotoxicidad es pobre con mortalidad tan alta como 40% a 5 años. **Objetivo.-** Determinar los cambios ecocardiográficos que presentan los pacientes con leucemia expuestos a antraciclina.

Metodología.- Estudio de antes y después realizado en la consulta externa de hematología y cardiología del HE CMN SXXI. Pacientes sobrevivientes con leucemia de entre 18 y 80 años, que recibieron quimioterapia con antracíclicos y que contaran con función cardiaca normal previo al tratamiento. Se les realizó un ecocardiograma modo M, B y doppler tisular cuyas mediciones se compararon con los resultados del ecocardiograma basal. Se calcularon medias, desviaciones estándar y Wilcoxon como prueba de hipótesis. **Resultados.-** Se incluyeron 21 pacientes. Los cuales recibieron quimioterapia entre 4 meses y 4 años, con media de dosis acumulada de 365.28 mg. Se observó una diferencia en las mediciones de SDVI 10.75 ± 2.51 mm vs 9.45 ± 1.70 mm ($p= 0.02$), VSF 26.61 ± 21.05 ml vs 37.43 ± 14.81 ml ($p= 0.03$) y DVD 18.13 ± 12.55 mm vs 31.75 ± 7.85 mm ($p=0.02$), hubo reducción de la FEVI en 57.14%, con mediana de la reducción de la FEVI de 3% ($p=0.25$), comparado con las mediciones basales. **Conclusión.-** Consideramos que el uso de antraciclina para el tratamiento de pacientes con neoplasia hematológica es seguro puesto que no se detectaron alteraciones cardiacas importantes. Deben tomarse precauciones en aquellos pacientes con presencia de factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad y en pacientes con cardiopatía establecida

1.- Datos del Alumno
Martínez García Alexandro (044) 55-30-55-46-15 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Especialidad en Medicina Interna 508218246
2.- Datos del Asesor
Orihuela Rodríguez Oscar Galván Plata María Eugenia
3.- Datos de la tesis
Cardiotoxicidad en pacientes con neoplasia hematológica que reciben quimioterapia con antracíclicos. 32 p. 2011

I. INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de la Doxorubicina, un antibiótico antracíclico con efecto antitumoral, en la década de los 60'ha sido uno de los mayores avances en la lucha contra el cáncer. Como resultado de la introducción de las antraciclinas, junto con otras mejoras en el tratamiento, la sobrevida en el cáncer ha mejorado marcadamente, particularmente entre los niños, donde los rangos de sobrevida se incrementaron de 30% en 1960 a 70% en la actualidad¹.

Las antraciclinas son agentes antineoplásicos efectivos con un amplio espectro antitumoral que incluye tumores sólidos y leucemia. Sin embargo, el uso de antraciclinas es limitado por su cardiotoxicidad dependiente de dosis².

Los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia tiene mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares y el riesgo es incluso más elevado si existe el antecedente de cardiopatía. Entre las complicaciones cardiacas que se han reportado se encuentran: Arritmias, miocardiopatía dilatada secundaria a necrosis miocárdica y angina o IAM como resultado de vaso espasmo o vaso oclusión.

Estos medicamentos en cuestión y agentes relacionados (Doxorubicina, Duanorubicina, Idarrubicina, Epirubicina y Mitoxantrona) son los agentes implicados con más frecuencia como causa de miocardiopatía irreversible e incluso fatal³.

El daño cardiaco inducido por estos agentes es un síndrome clínico progresivo caracterizado por anomalías en la función ventricular izquierda y activación neurohumoral, la cual frecuentemente se acompaña de retención de líquidos. La forma más comúnmente reconocida de este daño, es la disfunción sistólica causada

por falla contráctil del miocardio condicionando una reducción en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo⁴.

A pesar de su amplio uso en el tratamiento del cáncer, su mecanismo de acción, tanto como quimioterapéuticos como de su toxicidad sobre el corazón y otros órganos, no se comprende del todo. La mayoría de la evidencia muestra que la toxicidad sobre el miocito involucra la generación de radicales libres, a través de un mecanismo enzimático utilizando la cadena respiratoria mitocondrial, así como otra vía no enzimática que incorpora hierro. Los radicales libres y el hierro pueden lesionar las membranas celulares o macromoléculas e incrementar la permeabilidad de la membrana celular⁵.

Comparadas con las células de otros órganos, como las hepáticas, las células cardíacas son más susceptibles al daño por radicales libres debido a su metabolismo altamente oxidativo y defensas antioxidantes relativamente pobres. Adicionalmente, las antraciclinas tienen una alta afinidad por la cardiolipina, un fosfolípido de la membrana interna mitocondrial. Esta afinidad resulta en la acumulación de antraciclinas dentro de los miocitos cardíacos.

Otro mecanismo sugerido de cardiotoxicidad, incluye cambios transcripcionales en la producción intracelular de ATP; reducción de la expresión de ARNm que codifica para la ATPasa-Ca⁺⁺ del retículo sarcoplásmico, que genera disminución en la contractilidad cardíaca; depresión prolongada relacionada al fármaco en la actividad de la peroxidasa de glutatión cardíaca y defectos en la cadena respiratoria que están asociados con daño del ADN mitocondrial, lo cual eventualmente puede generar

radicales libres. La producción inducida de radicales libres puede desencadenar la liberación del citocromo c de la mitocondria resultando en apoptosis⁶.

Las características histológicas más prominentes de la cardiomiopatía relacionada a antraciclinas son la pérdida de miofibrillas y vacuolización del citoplasma causada por dilatación del retículo sarcoplásmico en los miocitos. El daño o la apoptosis de los miocitos, conduce a la disminución en el número de los mismos. Con el tiempo, la función del ventrículo izquierdo está deprimida por una poscarga aumentada, como consecuencia del adelgazamiento de la pared y disminución de la contractilidad. Estos cambios conducen al desarrollo de cardiomiopatía.

Estudios en autopsias han evidenciado que el daño cardiaco es en parches y en ocasiones estar limitado a alguno de los ventrículos o solo a una o varias paredes dentro del ventrículo. Dicho involucro en parches puede generar limitaciones en el diagnóstico por biopsia endomiocárdica. Las manifestaciones clínicas de la cardiotoxicidad por antracíclicos dependen en parte de la relación temporal con el tratamiento.

Clínicamente se han identificado ciertos factores de riesgo asociados al desarrollo de cardiotoxicidad. El predictor más importante es la dosis acumulada, reportándose una incidencia de disfunción cardiaca inducida por Doxorubicina que varía de 3%, 7% y 18% con dosis de 400, 550 y 700 mg/m² respectivamente, variando de manera significativa entre los diferentes antracíclicos utilizados. Sin embargo, otros como sexo femenino; edad mayor de 70 años; radioterapia torácica previa o concurrente sobre todo si es mediastinal puede incrementar la susceptibilidad a cardiotoxicidad

por inducción de daño celular endotelial y compromiso del flujo arterial coronario; la administración concomitante de otros quimioterapéuticos particularmente Paclitaxel y Transtuzumab, puede resultar en sinergismo de su toxicidad; y enfermedad cardiovascular subyacente (incluyendo hipertensión), así como el estado funcional, también son importantes⁷.

La cardiotoxicidad generalmente puede ser dividida en 3 categorías: cambios agudos, cardiomiopatía crónica progresiva de inicio temprano y cardiomiopatía crónica progresiva de inicio tardío. La cardiotoxicidad se puede manifestar como subclínica o con datos de falla cardíaca. La falla cardíaca subclínica se define como anomalías cardíacas detectadas en pacientes asintomáticos por métodos diagnósticos específicos.

La cardiotoxicidad aguda se define como la depresión de la función miocárdica que ocurre durante o inmediatamente después de la infusión de antraciclinas. La manifestación clínica es una disminución aguda pero transitoria de la contractilidad cardíaca. Se caracteriza por anomalías electrocardiográficas, disfunción miocárdica, incremento en el péptido natriurético cerebral y un síndrome de pericarditis miocarditis. Estos eventos son raros (menos de 1% de los pacientes) y carecen de importancia clínica dado que usualmente se resuelven dentro de una semana⁸. Por lo tanto no se requiere de monitorización durante la administración de antraciclinas en pacientes con función ventricular normal por antecedentes, examen físico o estudios no invasivos.

La cardiotoxicidad temprana ocurre durante el tratamiento o dentro del primer año después del tratamiento. Aquí el riesgo se incrementa con la dosis acumulada de antracíclico. Ocurrió falla cardíaca en aproximadamente el 4% en aquellos que recibieron dosis acumuladas de 500 a 550 mg/m², mientras que la incidencia se eleva a más de 18% cuando la dosis fue de 551 a 600 mg/m² y de 36% cuando la dosis de Doxorubicina fue de más de 600 mg/m² ⁹. El tiempo máximo de presentación de los síntomas fue de 3 meses después de la última dosis de antracíclico; la mortalidad en estos pacientes reportada por el mismo Von Hoff en 1979 fue de 60% ¹⁰. Más recientemente la sobrevida de estos pacientes ha mejorado debido a un manejo médico más agresivo con Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) y beta bloqueadores.

Por último la cardiotoxicidad de inicio tardío ocurre por lo menos 1 año después de haber terminado el tratamiento. Es común en sobrevivientes de malignidades en la niñez, en los cuales la insuficiencia cardíaca se debe a una miocardiopatía dilatada no isquémica. En los adultos, otras causas de insuficiencia cardíaca deben ser excluidas.

Una gran variedad de abordajes se han utilizado para disminuir el riesgo de cardiotoxicidad mientras se mantiene la eficacia terapéutica. Estas incluyen esquemas modificados de administración¹¹, modificaciones en la molécula del antracíclico y el uso de tratamiento cardioprotector adjunto como Desrazoxano¹². Ninguno de estos abordajes ha sido totalmente exitoso, y los pacientes continúan en riesgo de desarrollar cardiomiopatía.

Se ha utilizado la monitorización intensa para detectar la evidencia más temprana de cardiotoxicidad y prevenir el desarrollo de daño miocárdico más grave. Aunque la biopsia de miocardio es considerada el estándar de oro en la determinación de cardiomiopatía inducida por antraciclinas, es un estudio invasivo que excluye su uso clínico¹³. En su lugar se han utilizado la ecocardiografía en reposo y ejercicio y la ventriculografía con radionúclidos para la detección temprana de signos de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas como los abordajes estándar.

La ecocardiografía es preferida en la evaluación de niños. Todas las técnicas en las que se incluyen Modo-M, 2-D y Doppler se han evaluado como posibles predictores de toxicidad por antracíclicos. Sus limitaciones incluyen su pobre reproducibilidad y variabilidad, y la falla para cuantificar de manera global la función ventricular. Sin embargo, el uso de ecocardiografía para monitorizar pacientes expuestos a antracíclicos para determinar la permisibilidad de dosis adicionales o incremento en la dosis ha sido catalogada como Clase I por el Colegio Americano de Cardiología (ACC) , Sociedad Americana de Cardiología (AHA) y la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE)^{14,15}. Cuando se observa una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) que es sospechosa de cardiotoxicidad, la ventriculografía con radionúclidos puede ser de utilidad para confirmar y cuantificar la disminución en la fracción de eyección.

La ventriculografía con radionúclidos tanto en reposo como en ejercicio es otra técnica muy bien establecida para monitorizar pacientes en riesgo de cardiotoxicidad. Jensen y colaboradores ¹⁶, utilizando la ventriculografía con radionúclidos detectaron una disminución de la función contráctil del corazón 3 meses después de haber

iniciado quimioterapia y 20% de sus pacientes tratados con dosis altas de Epirrubicina desarrollaron cardiomiopatía dilatada en un lapso de 5 años. En otro estudio realizado por Kremer y cols.¹⁷ en 51 pacientes con varios tipos de tumores cinco pacientes desarrollaron signos clínicos de insuficiencia cardíaca a dosis de 490 a 715 mg/m². Se observó una disminución absoluta de la FEVI de 15 a 22 % antes del desarrollo de falla cardíaca, la cual fue clínicamente manifiesta cuando la FEVI fue menor al 30%. En este mismo estudio, 6 pacientes presentaron una disminución asintomática de la FEVI del 15% a dosis de 600 a 900 mg/m² de Doxurrubicina. En ellos, varios meses después de haber terminado el tratamiento la FEVI mostro una mejoría modesta. Estos hallazgos muestran las características de la toxicidad por Doxurrubicina y la habilidad de las mediciones seriadas de la FEVI para identificar la toxicidad temprana antes del inicio de los síntomas clínicos.

En el estudio realizado por Schmitt y colaboradores¹⁸ se observo que la disfunción diastólica posiblemente precedía la disfunción sistólica en este tipo de pacientes, por lo que la medición de la presión al final de la diástole seria un marcador confiable de detección de disfunción cardíaca temprana.

Anteriormente el único método para la medición de esta presión era mediante cateterismo cardíaco el cual queda fuera del alcance de muchos centros hospitalarios, además de ser también al igual que la biopsia un procedimiento invasivo. Recientemente se han realizado estudios con utilización de ecocardiograma Doppler tisular para determinar disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. En un seguimiento de 20 pacientes que recibieron en promedio una dosis acumulada de Doxurrubicina de 227 mg/m², Tassan-Magina y colaboradores¹⁹, reportaron

disminución de la relación de los parámetros radiales y longitudinales, así como reducción de la velocidad máxima de la onda S mientras la función sistólica permaneció sin cambios.

En el estudio de Bañuelos Gutiérrez y Enciso Gómez²⁰ realizado en nuestro país, que incluyó 20 pacientes con distintos tipos de cánceres, se reportó disfunción diastólica en el 40% de los pacientes tratados con antracíclicos, los cuales también mantuvieron durante el seguimiento función sistólica conservada.

II. JUSTIFICACION

La disfunción de la contracción cardiaca es el efecto cardiotóxico más grave de la terapia con antraciclinas y una limitación mayor para el empleo de este efectivo tratamiento antineoplásico.

El pronóstico de la cardiotoxicidad por antraciclinas es pobre, y posiblemente incluso peor que la cardiomiopatía dilatada o isquémica (3). En pacientes sin tratamiento, la mortalidad por cardiomiopatía inducida por antraciclinas es tan alta como 40% a 5 años.

Por lo anterior puede ser ventajoso identificar de manera anticipada aquellos pacientes con riesgo elevado para el desarrollo de daño miocárdico inducido por antraciclinas, y realizar medidas profilácticas (introducción de IECAS o beta bloqueadores al manejo) y de seguimiento más estrechas con marcadores de daño temprano en estos.

Proponemos llevar a cabo un estudio en nuestro Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional SXXI para conocer la frecuencia de cardiotoxicidad por antracíclicos y las características ecocardiográficas de los pacientes con leucemia tratados con antracíclicos en nuestra población.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es el porcentaje de reducción de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes con leucemia tratados con antracíclicos?

IV. OBJETIVOS

Objetivo General

- Conocer el porcentaje de daño miocárdico en pacientes con leucemia tratados con antracíclicos.

V. HIPOTESIS

- **H1.-** Los pacientes con Leucemia tratados con antracíclicos presentan reducción del 15 al 20% de la FEVI con respecto a la basal.

VI. MATERIAL Y METODOS

A. DISEÑO

Estudio de antes y después.

B. UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL

Área de consulta externa de hematología y servicio de cardiología del HE CMN SXXI.

C. POBLACION

Pacientes sobrevivientes de leucemia en quienes se haya administrado quimioterapia a base de antracíclicos

D. CRITERIOS

Criterios de Inclusión

1. Diagnostico de Leucemia.
2. Edad entre 18 y 80 años.
3. Que hayan recibido y terminado tratamiento de quimioterapia con Antibióticos Antracíclicos.
4. Función sistólica normal previa al tratamiento con antraciclinas.
5. Karnofsky mayor de 60 y/o ECOG mayor de 2.

Criterios de Exclusión

1. Daño hepático.
2. Daño renal.
3. Paciente conocido con cardiopatía de cualquier etiología.

Criterios de Eliminación

1. Pacientes en los que los datos estén incompletos o sean insuficientes para la determinación del estado funcional del paciente previo al tratamiento con antracíclicos.
2. Imposibilidad de registro del estudio.
3. Mala ventana ecocardiográfica.
4. Falta de cooperación del paciente.
5. Perdida durante el seguimiento.

E. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se tomo como muestra a 20 pacientes (10% de la población sobreviviente) que ingresan al servicio de hematología con diagnostico de leucemia linfoblástica que requieren de quimioterapia, la cual esta conformada de 200 pacientes anuales.

F. VARIABLES:

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE: Uso de antracíclicos.

VARIABLE DEPENDIENTE: Cardiotoxicidad.

VARIABLE DE CONFUSION: Miocardiopatía infiltrativa por Leucemia.

Variable a estudiar	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Indicadores
Genero	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas	En base a ficha de identificación del paciente en el expediente.	Cualitativa Nominal	1.- Hombre 2.- Mujer
Edad	Tiempo que ha vivido una persona en años desde su nacimiento	En base a ficha de identificación del paciente en el expediente.	Cuantitativa Continua	Número de años
Tipo de Leucemia	Enfermedad maligna de la médula ósea que provoca un aumento incontrolado de leucocitos clonales en la médula ósea, que suelen pasar a la sangre periférica.	En base a diagnóstico en notas de expediente clínico del servicio de hematología.	Cualitativa nominal.	1.- LLA 2.- LMA
Estado funcional	Capacidad de los pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias.	En base a escala de Karnofsky y/o ECOG.	Cualitativa ordinal.	Expresado en puntaje del 0 al 100 en caso de Karnofsky y del 0 al 5 en caso de ECOG.
Dosis acumulada de antracíclicos.	Dosis total que se acumula a partir de exposiciones repetidas a productos farmacéuticos.	En base al cálculo de dosis requerida para tratar el cáncer.	Cualitativa ordinal.	1.- <400 mg/m ² 2.- 400-550 mg/m ² 3.- 550-700 mg/m ² 4.- >700 mg/m ²
Antracíclicos utilizados	Antibiótico de la familia de las antraciclina utilizado en el tratamiento de varias formas de cáncer.	En base al antracíclicos utilizado para el tratamiento del cáncer.	Cualitativo Nominal	1.- Doxorubicina 2.- Daunorubicina 3.- Idarubicina 4.- Epirubicina 5.- Mitoxantrona 6.- Otro

(continuación)

Variable a estudiar	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Indicadores
Quimioterapia concomitante	Quimioterapia que se administra de forma concurrente o a la vez con los antracíclicos con el fin de potenciar el efecto estos últimos o de actuar espacialmente con ellos.	En base al medicamento de quimioterapéutico utilizado como adyuvante para el tratamiento del cáncer.	Cualitativo Nominal	1.- Metrotexate. 2.- Vincristina. 3.- Citarabina 4.- Etoposido. 5.- FEC-G. 6.- Prednisona. 7.- Mesna. 8.- Acido Fólico.
Cardiotoxicidad.	Efectos secundarios cardiacos por el uso de quimioterapia.	De acuerdo: 1. Resultado de de FEVI medido por ECOTT. 2. Resultado de Doppler de onda pulsada. 3. Resultado de Doppler tisular.	Cualitativa ordinal.	<i>Disfunción Sistólica:</i> 1. Disminución de la FEVI en reposo de por lo menos 20% de la basal pero permanezca en rango normal. 2. Disminución de la FEVI de por lo menos 10% por debajo del límite normal inferior, o <i>Disfunción Diastólica:</i> 1. Valor de S menor de 5.97 ± 1.14 cm/s. 2. Valor de E menor de 7.91 ± 2.16 cm/s. 3. Valor de A mayor de 5.99 ± 1.73 cm/s. 4. E/É mayor de 7.7 ± 3 cm/s.

G. PLAN DE RECOLECCION DE LA INFORMACION

Se revisaron los expedientes de pacientes sobrevivientes con leucemia tratados con antracíclicos, que cumplieron con los criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio, contaran con protocolo de funcionalidad con ecocardiograma transtorácico previo al inicio de tratamiento (ECOTT), se recabaron datos referentes a género, edad, tratamiento de quimioterapia y adyuvantes recibidos, dosis total acumulada del

antracíclico. Los pacientes se agruparon de acuerdo al tipo de leucemia y estadio clínico, así su clase funcional en base a la escala de Karnofsky y/o ECOG previa al inicio de la quimioterapia.

A los pacientes incluidos, se les realizó un ecocardiograma transtorácico en Modo-M, 2-D y Doppler con un ecocardiógrafo Phillips iE33 de acuerdo con las recomendaciones de la guía de la ACC/AHA/ASE para la aplicación clínica de ecocardiografía¹⁵, con medición de diámetro diastólico del VI (DDVI), diámetros sistólico del VI (DSVI), grosores de pared posterior en diástole (DPP), pared posterior en sístole (SPP), septum en diástole (SDVI), septum en sístole (SSVI), masa ventricular (MVI), fracción de acortamiento (FAC), volumen diastólico final (VDF), volumen sistólico final (VSF), diámetros del ventrículo derecho (DVD), distancia septum-valva (ES), fracción de eyección del VI (FEVI), raíz aortica (RAo) y diámetros de aurícula izquierda (AI); se compararon éstos resultados con respecto al ECOTT realizado antes del inicio de tratamiento, además se realizó Doppler con onda pulsada con medición de velocidad de onda de fase de llenado temprano (E), onda de velocidad de llenado auricular (A), relación E/A, tiempo de relajación isovolumétrica (TRIVI), tiempo de desaceleración (TD). Doppler Tisular para valorar velocidad de contracción sistólica (TDIS), velocidad diastólica temprana (TDIE), velocidad diastólica tardía (TDIA) y relación E/E' lateral, a nivel del anillo mitral, porción basal inferior del septum interventricular y pared lateral del ventrículo izquierdo y Tapse para medir función sistólica del ventrículo derecho.

Una vez obtenidos los resultados, estos se anotaron en la hoja diseñada para tal fin (ver anexo), y se calculó el porcentaje de reducción de la FEVI.

H. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó para el análisis, el paquete estadístico SPSS en su versión 17.0. Para variables demográficas se calculó media y desviación estándar.

Se calculó Wilcoxon como prueba de hipótesis siendo significativa cuando $p < 0.05$.

VII. ASPECTOS ETICOS

Este proyecto de investigación se realizara con fundamento en las normas éticas en materia de investigación, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 1989, código de Nuremberg (1946) y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica.

Los datos obtenidos por la revisión del expediente de los pacientes serán manejados con total confidencialidad y solo se aplicaran con fines de investigación.

VIII. RECURSOS FINANCIEROS, HUMANOS, FISICOS Y FACTIBILIDAD

1. Financieros.- los gastos que se generen del presente protocolo de investigación los absorberá el investigador.
2. Humanos.- Dra. María Eugenia Galván Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna del HE CMN SXXI, Dr. Oscar Orihuela Medico Adscrito al servicio de Cardiología del HE CMN SXXI y Dr. Alejandro Martínez García Medico Residente de cuarto año de medicina interna.

3. Físicos.- Instalaciones de consulta externa de hematología y Servicio de Cardiología del HE CMN SXXI.
4. Factibilidad.- Es protocolo se puede realizar, ya que se cuenta con las instalaciones adecuadas, el número de pacientes con Leucemia que reciben quimioterapia con antraciclinas genera un número adecuado de muestra, no condicionando por parte del investigador gastos adicionales

IX. RESULTADOS

Se estudiaron 21 pacientes, 10 (47.61%) hombres y 11 (52.38%) mujeres, su edad de 25.5 ± 6.02 años y 30.64 ± 12.58 años respectivamente. Los diagnósticos fueron: Leucemia linfoblástica aguda: 18 pacientes (85.7%) y leucemia mieloide aguda: 3 pacientes (14.3%).

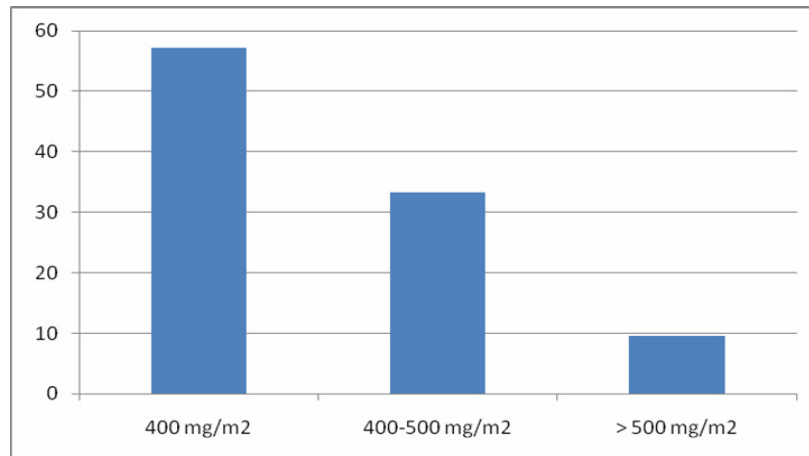
Las características antropomórficas y demográficas se describen en el **cuadro 1**.

Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes		Media	Desv. Est.
Género: Hombre—no. (%)	10 (47.61)		
Mujer—no. (%)	11 (52.38)		
Edad: Hombre		25.50	6.023
Mujer		30.64	12.588
Peso: Hombre		74.45	9.875
Mujer		60.97	7.33
Talla: Hombre		1.69	0.06
Mujer		1.58	0.9
IMC: Hombre		25.90	2.16
Mujer		24.12	3.22
SC: Hombre		1.86	0.15
Mujer		1.61	0.13
Diagnóstico: LLA—no. (%)	18 (85.7)		
LMA—no. (%)	3 (14.3)		
Estado Funcional: Karnofsky —no. (%)			
0-20	0		
21- 40	0		
41- 60	0		
61- 80	0		
81 - 100	21 (100)		
ECOG —no. (%)			
0 – 1	21 (100)		
2 – 3	0		
4 – 5	0		

El intervalo desde el inicio de quimioterapia hasta la realización de ecocardiograma de control fue entre 4 meses y 4 años, siendo la Daunorrubicina el antracíclico más utilizado. **(Cuadro 2).**

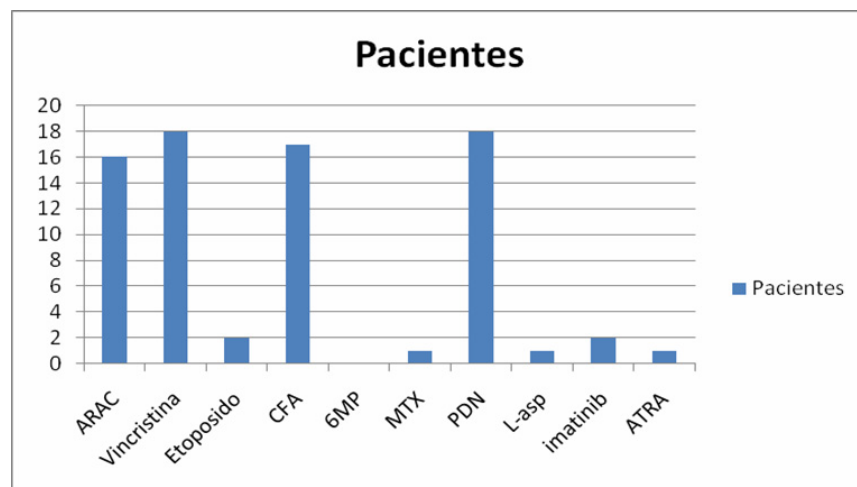
Cuadro 2. Quimioterapia utilizada y tiempo de duración de Tratamiento	
Antracíclico utilizado—no. (%)	
Doxorrubicina	0
Daunorrubicina	20 (95)
Idarrubicina	1 (4.8)
Epirubicina	0
Dosis Acumulada—no (%)	
<400 mg/m ²	12 (57.14)
400-500 mg/m ²	7 (33.33)
> 500 mg/m ²	2 (9.52)
Quimioterapia concomitante—no. (%)	
ARAC	16 (76.2)
Vincristina	18 (85.7)
Etoposido	2 (9.5)
Ciclofosfamida	17 (81)
6- Mercaptopurina	21 (100)
6- Mercaptopurina	1 (4.8)
Metotrexate	18 (85.7)
Prednisona	1 (4.8)
L-asparaginasa	2 (9.5)
Imatinib	1 (4.8)
ATRA	
Duración de Tratamiento—no (%)	
0 – 12 meses	7 (33.33)
1 – 2 años	10 (47.61)
2 – 3 años	3 (14.28)
> 3 años	1 (4.76)

Doce pacientes (57.14%) tenían menos de 400 mg/m² SC, 7 (33.33%) tenían entre 400 y 500 mg/m² SC y 2 (9.52%) tenían dosis mayores a 500 mg/m² SC. (**Gráfica 1**).



Gráfica 1: Proporción de pacientes de acuerdo a la dosis acumulada de antracíclicos.

Además del antracíclicos se utilizo quimioterapia concomitante utilizándose ARAC en el 76.20% de los casos, vincristina en el 85.7%, etoposido 9.5%, Ciclofosfamida 81%, 6 mercaptopurina 0%, Metotrexate 4.8%, prednisona 85.7%, L-asparaginasa en 4.8%, Imatinib en el 9.5% y ATRA en 4.8%, sin relación con mayor cardiotoxicidad (**Gráfica 2**).



Gráfica 2. Quimioterapia concomitante más utilizada.

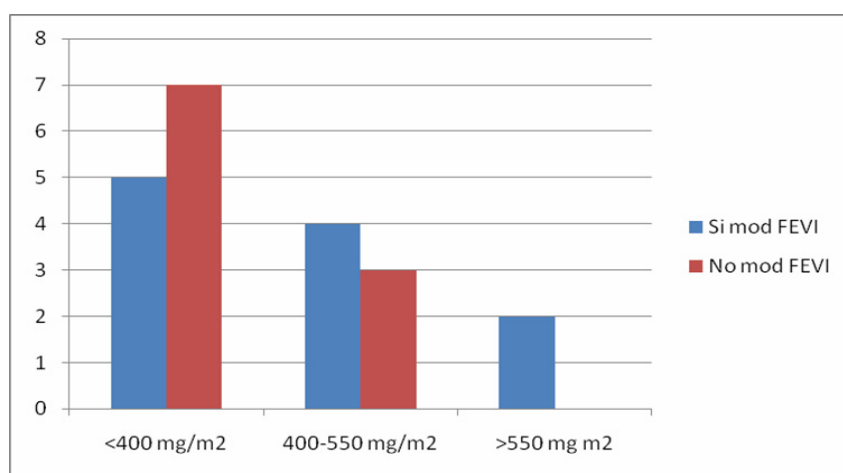
Las mediciones ecocardiográficas en modo M y bidimensional y los cambios mas representativos con respecto al estado basal se describan en el **cuadro 3**.

Cuadro 3. Valores ecocardiográficos basales y postquimioterapia.			
	Media	Desv. Est	Valor de p
DDVI—mm	45.45	± 6.05	0.49
DDVlpost—mm	46.50	± 6.46	
DSVI mm	30.17	± 6.92	0.84
DSVlpost mm	30.50	± 4.82	
DPP mm	10.25	± 1.83	0.12
DPPpost mm	9.35	± 1.13	
SPP	12.03	± 6.99	0.88
SPP	11.81	± 2.34	
SDVI	10.75	± 2.51	0.02
SDVlpost	9.45	±1.70	
SSVI	10.88	± 6.86	0.37
SSVlpost	12.69	± 3.04	
MVI—gr	185.06	± 65.44	0.19
MVlpost—gr	167.05	± 0.50	
FEVI	63.81	± 7.20	0.34
FEVlpost—%	61.76	± 8.80	
FAC	25.37	± 15.90	0.06
FACpost	33.84	± 6.60	
VDF	96.20	± 31.06	0.37
VDFpost	99.26	± 28.18	
VSF	26.61	± 21.05	0.03
VSFpost	37.43	± 14.81	
DVD	18.13	± 12.55	0.02
DVDpost	31.75	± 7.85	
RAo	24.79	± 7.27	0.13
RApost	28.00	± 3.14	
AI	31.57	± 9.48	0.09
AI	36.53	± 7.02	

Hubo reducción de la masa ventricular, con disminución del grosor de la pared posterior y del septum en diástole, incremento de la fracción de acortamiento y de los volúmenes diastólico y sistólico del VI y del diámetro del VD, traduciendo dilatación de cavidades. Se encontró reducción de la FEVI en 11 pacientes (52.38%). La mediana su reducción fue de 3% (**Cuadro 4**). Dos (9.52%) presentaron disminución de la FEVI $\geq 20\%$ comparado con las mediciones basales.

Cuadro 4.	Media	Desv. Est.	Percentiles			Valor de p
			25	50	75	
FEVI	63.81	± 7.20	59.50	63.00	67.00	0.25
FEVIpost	61.76	± 8.80	53.00	60.00	67.50	

La modificación de la FEVI se presentó de la siguiente manera: en 5 (41%) de los pacientes con dosis acumuladas menores de 400 mg/m², en 4 (57.14%) de los pacientes con dosis acumulada entre 400 y 550 mg/m², y en 2 (100%) de los pacientes con dosis acumulada superior a 550 mg/m² (**Gráfica 3**).



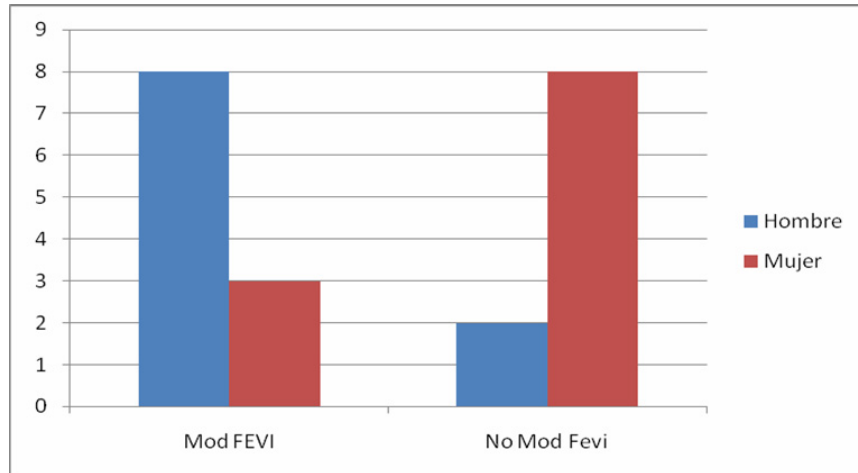
Gráfica 3. Se observa la proporción de pacientes con y sin cambio en la FEVI de acuerdo a la dosis acumulada.

Se encontró una correlación baja (0.32) entre la modificación de la FEVI y la dosis acumulada de antracíclicos con medias de 3 370.09 ± 197.88 mg sin embargo no fue estadísticamente significativa. (**Cuadro 5**).

Cuadro 5. Medidas de Asociación.		Valor de p
Phi	0.340	0.296
V de Cramer	0.340	0.296
R de Pearson	0.322	0.155
Correlación de Spearman	0.295	0.195

Por genero también se observaron diferencias, siendo mayor la proporción de hombres que mostraron reducción de la FEVI 8 (72.72%) contra 3 mujeres (27.27%)

(Gráfica 4).



Grafica 4. Reducción de FEVI de acuerdo a genero de los pacientes.

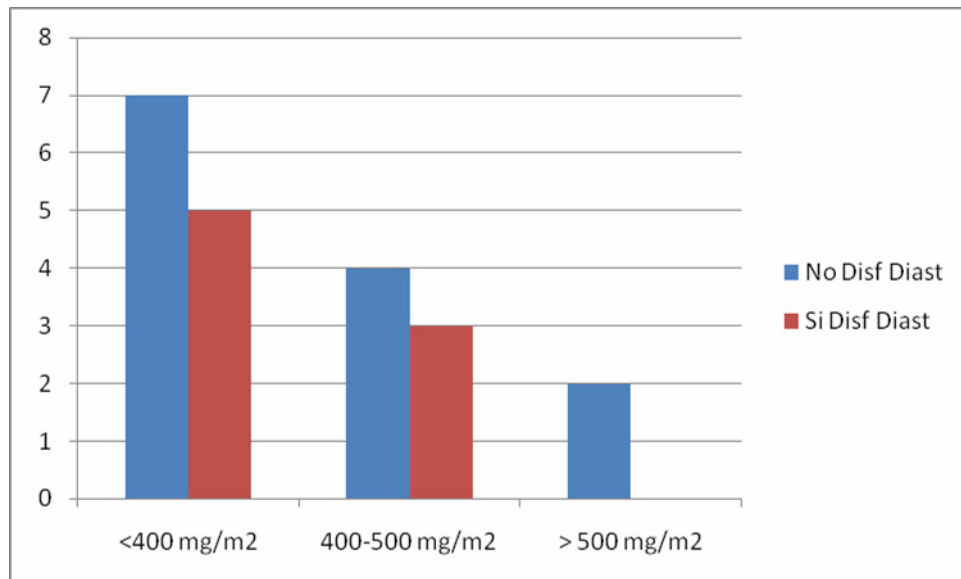
Se presentó disminución de la FAC en 9 (42.85%) pacientes con respecto a la basal. De todas las mediciones 6 (28.57%) se encontraban por debajo de lo normal, 4 (19.04%) en el límite y 11 (52.38%) dentro de la normalidad,

Se realizaron medida de velocidades en diástole encontrando dentro de parámetros normales (Cuadro 6).

Cuadro 6. Velocidades en diástole

Medición	Media	Desv. Est.	Valor de Referencia
E	80.47	± 15.83	86±16 cm/s
A	61.58	±14.43	56 ± 13 cm/s
TD	220.14	± 52.64	200 ± 40 ms
TRIVI	116.20	±20.47	80 ± 12 ms
E/A	1.34	± 0.34	> 1
TDIS	7.74	± 1.35	5.97 ± 1.14 cm/s
TDIE	9.13	± 1.61	7.91 ± 2.16 cm/s
TDIA	7.30	± 2.00	5.99 ± 1.73 cm/s
E/É	8.94	± 1.94	7.7 ± 3.0 cm/s

Encontrándose alteración de la función diastólica en 8 (38.09%) de los casos, sin relación con la dosis acumulada (**Gráfica 5**).



Gráfica 5. Se observa la proporción de pacientes con y sin alteración diastólica de acuerdo a la dosis acumulada con doppler tisular.

X. DISCUSIÓN

Numerosos factores de riesgo se han asociado con cardiotoxicidad. Estos incluyen dosis acumulada¹⁰, esquema de administración¹⁰, radioterapia mediastinal^{22,24}, edad avanzada²⁵, edad menor a 4 años²⁶, hipertensión²², enfermedad cardiovascular²⁷, género femenino²⁸, etnicidad^{29,30}, quimioterapia concomitante³¹, anormalidades cromosómicas³¹, enfermedad hepática³¹ e hipertermia³². De los cuales la edad y género, habían sido comunicados por Lipshultz²⁸ como factores independientes, lo que contrasta con nuestros resultados dada la mayor proporción de hombres 72% comparado con 33% de mujeres del total en los que se presentó modificación en la FEVI posterior al tratamiento. Nuestra muestra estuvo constituida por pacientes jóvenes, con buena clase funcional, sin comorbilidades lo que pudo haber contribuido a la baja presentación de insuficiencia cardíaca.

La presentación de cardiotoxicidad por antracíclicos es variable puede ocurrir inmediatamente después de una dosis simple o durante el curso de un protocolo de tratamiento, reportándose desde un 4% a 36%² siendo su principal indicador la dosis acumulada. Las principales formas de cardiotoxicidad se describen como un síndrome de miopericarditis inmediata^{8,21}, insuficiencia cardíaca de inicio temprano (durante o poco después de la exposición)^{2,9,10}, e insuficiencia cardíaca de inicio tardío (años después del tratamiento)^{22,23}. Al igual que en los estudios mencionados encontramos una relación entre la modificación de la FEVI y la dosis acumulada del fármaco. Se presentó disminución de la FEVI en 11 (52.38%) pacientes, 2 (9.52%) de ellos con disminución de la FEVI $\geq 20\%$ que traduce cardiotoxicidad lo cual concuerda con lo reportado por la literatura.

Estudios en pacientes sobrevivientes con LLA reportan que hasta el 65% de estos pacientes tienen anomalías subclínicas en la función sistólica del ventrículo izquierdo, estas corresponden a alteración de la FAC principalmente³³. Bu'Lock y cols.³⁴ en su estudio describieron anomalías en la fracción de acortamiento incluso con dosis menores a 100 mg/m² de antracíclicos comparado con la de los controles 35% vs 38% (p=0.0004), aunque se encontró escasa diferencia en las dimensiones de las cavidades. En nuestro estudio se presentó disminución de la FAC en 9 (42.85%) pacientes con respecto a la basal. De todas las mediciones 6 (28.57%) se encontraban por debajo de lo normal, 4 (19.04%) en el límite y 11 (52.38%) dentro de la normalidad, lo cual sigue la tendencia de los estudios antes mencionados.

Sorensen y cols.³⁵ observaron disminución significativa del grosor de la pared posterior en sístole comparado con controles de 10.40mm vs 11.90mm (p= 0001) incluso a dosis de 100-200 mg/m², esta reducción del grosor de la pared incremento con dosis acumulada mayor. La disminución del grosor de la pared en diástole 6.4mm vs 7.0mm (p=0.07) solo fue aparente a las dosis más elevadas (>500 mg/m²) y más notable cuando también había alteración de la FAC. Nuestras mediciones mostraron modificaciones significativas en el grosor del SDVI 9.45mm vs 10.75 mm (p= 0.026), incremento del VSF de 26.66 ml a 37.43 ml (p= 0.038), DVD 18.13mm vs 31.75mm (p= 0.026), DPP 10.25 mm vs 9.35 mm (p=0.12), MVI 185.06 gr vs 167.05 gr (p=0.195). Todos estos hallazgos traducen remodelación con un patrón de dilatación. El resto de los parámetros permanecieron inalterados o sin diferencia estadísticamente significativa.

Existe controversia respecto a la medición de la función diastólica, sin embargo, continuando con las aportaciones de Bu'Lock y cols.³⁴, ellos describieron anomalías significativas de la función diastólica en pacientes que recibieron de 200 a 300 mg/m² de dosis acumulada, con vel. E sin cambios con respecto los controles 82cm/s vs 82cm/s, incremento de A 48cm/s vs 53 cm/s (p= 0.02), una tendencia a la prolongación del TRIVI, con TD mas corto 7.37ms vs 6.94ms (p=0.0001). Por el contrario Rammeloo y cols.³⁶, no demostraron alteración diastólica en pacientes tratados con Daunorrubicina a dosis acumulada de 100 mg/m². Por nuestra parte evidenciamos disminución de la velocidad de E en 4 (19.04%) de los pacientes, incremento de la velocidad de A en 5 (23.80%), aumento en el TD en 7 (33.33%), TRIVI alterado en 18 (80.95%) sugiriendo alteración de la relajación.

Más recientemente Bañuelos y Enciso²⁰, por medio de doppler tisular valoraron a 20 pacientes con diferentes tipos de cáncer, con intervalos entre exposición al antracíclico y la realización de sus mediciones de 24hr y 4 semana, encontrando alteración diastólica en 25% y 40% de los sujetos respectivamente. Lo cual es muy cercano a nuestras observaciones donde detectamos disfunción diastólica por este método en 8 (38.09%) pacientes.

Nuestros resultados son similares a los reportados con otros tipos de cáncer que fueron con antracíclicos.

XI. CONCLUSIONES

De acuerdo a los hallazgos ecocardiográficos se encontró reducción de la FEVI en 11 pacientes (52.38%), 2 (9.52%) de los cuales cumplen criterios de cardiotoxicidad.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es el número de muestra, el cual lamentablemente también está en relación al número de paciente con leucemia que sobrevive.

XII. ANEXOS

ANEXO I. Cronograma de actividades

Actividad	Periodo
DETERMINACIÓN DEL TEMA	Septiembre, 2009
RECOPIACIÓN BIBLIOGRÁFICA	Octubre-Diciembre, 2009
ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO	Enero-Marzo, 2009
ENVÍO AL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN PARA SU APROBACIÓN	Abril, 2010.
RECOLECCIÓN DE DATOS	Abril- Mayo 2010
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	Junio, 2010
PRESENTACIÓN DE INFORME TÉCNICO FINAL	Julio, 2010

ANEXO II. Consentimiento informado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGUIRIDAD SOLIDARIDAD SOCIAL

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Lugar y Fecha _____

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado: **CARDIOTOXICIDAD EN PACIENTES CON NEOPLASIA HEMATOLÓGICA QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA CON ANTRACÍCLICOS**, registrado ante el comité con el número de registro _____.

El objetivo del estudio es Desarrollar un sistema clínico, sencillo y exacto de graduación para estratificar pacientes con Neoplasia Hematológica de acuerdo a su riesgo de desarrollar cardiotoxicidad por antracíclicos.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en permitir la realización la realización de un ecocardiograma transtorácico.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: molestias y/o dolor en pared anterior de tórax por compresión con el transductor del ecocardiograma

El investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarían a cabo, los riesgos los beneficios y cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento (en caso de que el proyecto modifique o interfiera con el tratamiento habitual del paciente el investigador se compromete a dar información oportuna sobre cualquier tratamiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento).

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que considere conveniente, sin que ello afecte la atención que medica que recibo en el instituto.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificara en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esa pudiera hacer cambia de parecer a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

Nombre, firma, matricula del investigador principal

Números telefónicos a los que puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio: (55) 30-55-46-15.

Testigos _____

Clave: 2810 -009 - 013

ANEXO III. Hoja de Recolección de datos.

“CARDIOTOXICIDAD EN PACIENTES CON LEUCEMIA QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA CON ANTRACÍCLICOS”.

Hoja de Recolección de Datos

Ficha de Identificación

Nombre _____	Afiliación _____	Tel. _____
Género: () H () M	Edad _____	Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____
Diagnostico Hematológico: _____	SC: _____	m ²

Tratamiento Recibido

1. Doxurrubicina	b) Daunorrubicina	c) Idarrubicina	d) Epirubicina
e) Aclarubicina	f) Zorubicina	g) Mitoxantrona	h) Otro _____
i) Dosis Total Acumulada _____			
j) Datos de Falla Cardíaca si () no () Clase Funcional: I () II () III () IV ()			

Tratamiento concomitante

a) Citarabina	b) Etoposido	c) Prednisona	d) Vincristina
e) 6- Mercaptopurina	f) Metotrexate	d) Otro: _____	

Estado Funcional

Puntuación Karnofsky: 0() 10() 20() 30() 40() 50() 60() 70() 80() 90() 100()
Putuación ECOG/OMS/Zubrod: 0() 1() 2() 3() 4() 5()

Ecocardiograma Basal

Fecha: _____			
FEVI _____	FAC _____	Onda E _____	Onda A _____
TRVI _____	T Desc _____	Patrón de Llenado _____	

Ecocardiograma de control

Fecha: _____			
FEVI _____	FAC _____	Onda E _____	Onda A _____
TRVI _____	T Desc _____	Patrón de Llenado _____	TDI: _____ Tapse: _____

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wouters K. A., Kremer L., Miller T., et al. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *BJH*, 131, 561-578.
2. Lefrak, E.A., Pitha J., Rosenheim S., A clinicopathologic analysis of doxorubicin cardiotoxicity. *Cancer* 1973, 32, 302-314.
3. Signal PK., Iliskovic N. Doxorubicin –induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 339:900-905.
4. Suiter T.M., Meier B. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity: is there light at the end of the tunnel?. *Annals of Oncology* 2002; 13: 647-649.
5. Olson R., Mushlin P., Doxorubicin cardiotoxicity: analysis of prevailing hypothesis. *FASEB Journal* 1990; 4, 3076-3086.
6. Childs A.C., Phaneuf S.L., Dirks A.J., et al. Doxorubicin treatment in vivo causes cytochrome c release and cardiomyocyte apoptosis, as well as increased mitochondrial efficiency, superoxide dismutase activity, and Bcl-2:Bax ratio. *Cancer Research*, 2002; 62, 4592-4598.
7. Dranistaris G., Rayson D., Vincent M., et al. The development of a predictive model to estimate cardiotoxic risk for patients with metastatic breast cancer receiving anthracyclines. *Breast Cancer Res Treat*, 2008; 107: 443-450.
8. Nakamae H., Tsumura K., Terada Y., et al. Notable effects of angiotensin II receptor bloker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer* 2005; 104: 2492.
9. Von Hoff, DD, Rozenzweig, M, Layard, M, et al. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases. *Am J Med* 1977; 62:220.

10. Von Hoff D.D., Layard M.W., Basa P., et al. Risk factors for doxorubicin induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*, 1979; 91: 710.
11. Van Dalen E.C., Pal H.J., Caron H.N., et al. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
12. Hensley M.L, Hagerty K.L., Kewalramani T., et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2009; 27: 127.
13. Erkus B, Demirtas S, Yarpuzlu A, et al. *Acta Paediatrica* 2006; 96: 506-509.
14. Stoddard M.F., Seeger J., Leddell N.E. et al. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 62.
15. Cheitlin, MD, Armstrong, WF, Aurigemma, GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003; 108:1146.
16. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity; a prospective, blinded, long term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol* 2002; 13: 699-709.
17. Kremer LC., Caron HN. Anthracycline cardiotoxicity in children. *NEJM*, 2004; 35; 351: 120.
18. Schimtt K, Tulzer G, Merl M, et al. Early detection of doxorubicin and daunorubicin cardiotoxicity by echocardiography: diastolic versus systolic parameters. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 201-204.

19. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, Costa B, Hemberlin C, Jouannaud C, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:141–6.
20. Bañuelos G.A., Enciso G. R., Detección de disfunción ventricular izquierda subclínica secundaria a quimioterapia mediante ecocardiografía Doppler tisular. *Rev Mex Cardiol*. Vol.19, No 2, 2008: 68-72.
21. Isner J., Ferrans V., Cohen S., et al. Clinical and morphologic cardiac findings after anthracycline chemotherapy. Analysis of 64 patients studied at necropsy. *Am J Cardiol* 1983; 51:1167.
22. Minow R., Benjamin R., Lee E., et al: Adriamycin cardiomyopathy-risk factors. *Cancer* (1977) 39:1397-1402.
23. Lipshultz S., Lipsitz S., Sallan S., et al.: Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* (2005) 23:2629-2636.
24. Pihkala J., Saarinen U., Lundstrom U., et al.: Myocardial function in children and adolescents after therapy with anthracyclines and chest irradiation. *Eur. J. Cancer* (1996) 32A:97-103.
25. Bristow M., Billingham M., Mason J., et al: Clinical spectrum of anthracycline antibiotic cardiotoxicity. *Cancer Treat. Rep.* (1978) 62:873-879.
26. Lipshultz S., Colan S., Gelber R., Perez-Atayde A., Sallan S., Sanders S.: Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N. Engl. J. Med.* (1991) 324:808-815.
27. Cortes E., Gupta M., Chou C., et al: Adriamycin cardiotoxicity: early detection by systolic time interval and possible prevention by coenzyme Q10. *Cancer Treat. Rep.* (1978) 62:887-891.

28. Lipshultz, et al. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995;332:1738-43.
29. Hasan S., Dinh K., Lombardo F., et al: Doxorubicin cardiotoxicity in African Americans. *J. Natl. Med. Assoc.* (2004) 96:196-199.
30. Doyle J., Neugut A., Jacobson J., et al: Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. *J. Clin. Oncol.* (2005) 23:8597-8605.
31. Krischer J., Epstein S., Cuthbertson D., et al.: Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *J. Clin. Oncol.* (1997) 15:1544-1552.
32. KIM Y., LEES D., LAKE C., et al.: Hyperthermia potentiates doxorubicin-related cardiotoxic effects. *JAMA* (1979) 241:1816-1817.
33. Dorup I., Levitt G., Sullivan I., et al. Prospective longitudinal assessment of late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: the role of diastolic function. *Heart* 2004 90: 1214-1216
34. Bu'Lock FA, Mott MG, Oakhill A, et al. Left ventricular diastolic filling patterns associated with progressive anthracycline-induced myocardial damage: a prospective study. *Pediatr Cardiol* 1999;20:252–63.
35. Sorensen K., Levitt G., Sebag-Montefiore D., et al: Cardiac Function in Wilms' Tumor Survivors. *J Clin Oncol* 13:1546-1556
36. Rammeloo LAJ, Postma A, Sobotka-Plojhar MA. Low-dose daunorubicin in induction treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Ped Oncol* 2000;35:136–9.