

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRIA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
DEPARTAMENTO CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA.

Título de Tesis

**PREVALENCIA DE LAS COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES
ASOCIADAS AL TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

*TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA
SUB- ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA*

Tesista

Dra. Alma Beatriz Medrano Rodriguez
Residente de segundo año de cardiología pediátrica

Director de Tesis

Dra. Sandra Livier Pacheco López
Médico Cardiólogo Peditra, Ecocardiografista Peditra.

Asesor Metodológico:

Dra. Rosa Ortega Cortés.
Médico Peditra, Maestra en Ciencias Médicas.

Guadalajara, Jalisco; Febrero de 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
U.M.A.E. PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
GUADALAJARA JALISCO

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

AUTORIZACIÓN

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACION EN SALUD

2017 – 1302 – 135

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:

CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO

ALMA BEATRIZ MEDRANO RODRÍGUEZ

"PREVALENCIA DE LAS COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES ASOCIADAS AL TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL"

DIRECTOR DE TESIS

DRA. SANDRA LIVIER PACHECO LÓPEZ

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. JUAN CARLOS BARRERA DE LEÓN

Guadalajara, Jalisco, México 21 de febrero de 2018

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

Tesista:

Dra. Alma Beatriz Medrano Rodríguez

Residente de segundo año de la Subspecialidad de Cardiología Pediátrica. Instituto Mexicano del Seguro Social. Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional de Occidente. Matrícula: 991429540 Tel: 3310643270. Correo electrónico: alma_bmr@hotmail.com

Director de Tesis

Dra. Sandra Livier Pacheco López, Médico Cardiólogo Pediatra del servicio de Cardiología, con Alta Especialidad en Ecocardiografía Pediátrica. UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Matrícula: 91433795. Tel 3319446461 Correo electrónico dralivier13@gmail.com

Asesor Metodológico:

Dra. Rosa Ortega Cortés. Médico Pediatra, Maestra en Ciencias Médicas, Doctorante en Ciencias Médicas. Jefe de Enseñanza, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Matrícula 9951873. Tel 3333991658. Correo: drarosyortegac@hotmail.com

ÍNDICE

ABREVIATURAS	- 3 -
RESUMEN.....	- 4 -
INTRODUCCIÓN.....	- 5 -
MARCO TEÓRICO	- 7 -
DEFINICIÓN DE CARDIOTOXICIDAD.....	- 11 -
FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CARDIOTOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA.....	- 11 -
MECANISMOS DE LA TOXICIDAD	- 16 -
CLASIFICACIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA .	- 18 -
DIAGNÓSTICO.....	- 20 -
BIOMARCADORES	- 25 -
PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS	- 27 -
PREVENCIÓN	- 28 -
CARDIOPROTECCIÓN CON DEXRAZOXANE	- 29 -
ANTECEDENTES.....	- 32 -
JUSTIFICACIÓN.....	- 35 -
FACTIBILIDAD	- 36 -
TRASCENDENCIA.....	- 36 -
VULNERABILIDAD.....	- 36 -
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	- 36 -
OBJETIVO GENERAL	- 37 -
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	- 37 -
MATERIAL Y MÉTODOS	- 37 -
Diseño de investigación de estudio.....	- 37 -
Universo de trabajo.....	- 37 -
Tamaño de la muestra	- 37 -
Criterios de selección	- 38 -
Criterios de inclusión:.....	- 38 -
Criterios de no inclusión:.....	- 38 -
VARIABLES.....	- 38 -

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	- 39 -
DESCRIPCIÓN Y DESARROLLO DEL TRABAJO	- 42 -
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	- 43 -
RECURSOS E INFRAESTRUCTURA	- 44 -
CONSIDERACIONES ÉTICAS	- 44 -
RESULTADOS	- 46 -
DISCUSIÓN.....	- 54 -
CONCLUSIONES	- 58 -
RECOMENDACIONES	- 59 -
BIBLIOGRAFÍA.....	- 60 -
ANEXOS.....	- 63 -

ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico

ARN: ácido ribonucleico

NADPH: fostato de diucleótido de adenina y nicotinamida reducido

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

SNPs: polimorfismos genéticos de nucleótido simple

TOP2: topoisomerasa 2

Fe: hierro

ATP: trifosfato de adenosina

AHA: American Heart Association

MUGA: ventriculografía isotópica con adquisición sincronizada múltiple

TAPSE: Desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo

MAPSE: Desplazamiento sistólico del anillo mitral

MPI: índice de rendimiento miocárdico

DHL: Deshidrogenasa láctica

CPK: creatinfosfocinasa

BNP: péptido natriurético tipo B

NT-proBNP: aminoterminal – pro péptido natriurético tipo B

PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar

RESUMEN

Introducción: Las antraciclinas se han incorporado en más del 50% de los protocolos del tratamiento para cáncer en la población infantil. Su utilidad clínica se ve restringida por la aparición de cardiomiopatías. En la actualidad, el enfoque recomendado para detectar el daño cardíaco inducido por antraciclinas se base principalmente en una evaluación sistemática de la función cardíaca por medio de la medición de la FEVI, utilizando ecocardiograma transtorácico bidimensional.

Objetivos: Determinar la prevalencia de complicaciones cardiovasculares asociadas al tratamiento con antraciclinas en pacientes pediátricos en un hospital de tercer nivel.

Material y métodos: Estudio transversal descriptivo en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda en seguimiento actual por el servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría de octubre de 2017 a enero de 2018. Se incluyeron datos demográficos y parámetros de función ventricular en modo M, Doppler tisular y strain longitudinal por ecoardiografía bidimensional. Protocolo: estándares internacionales para variables clínicas.

Resultados: La leucemia linfocítica aguda más frecuente fue la L1. La mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos (82.8%). La daunorrubicina fue utilizada en el 64% de los casos. Se utilizó dexrazoxane en el 96.6% de los pacientes. En la evaluación de la función sistólica del ventrículo izquierdo, se encontró disfunción ventricular en un solo paciente (1.7%) tomando en cuenta la FEVI, en fase de reinducción a la remisión con dosis acumulada de 250 mg/m²SC. La función diastólica evaluada con Doppler pulsado y tisular mostró disfunción diastólica en 9 pacientes (15.5%) incluso con dosis acumuladas inferiores a 100 mg/m²SC. Se encontró disminución del strain longitudinal en el 10% de los pacientes, incluso después de la aplicación de la primera dosis de antracíclicos.

Conclusiones: La cardiotoxicidad por antracíclicos en los pacientes con leucemia es un problema poco frecuente, con una prevalencia del 1.7% en nuestra unidad. La función ventricular derecha también se ve afectada en los pacientes que reciben antracíclicos, siendo más frecuente la disfunción diastólica. La disminución de la fracción de eyección se observa con dosis acumuladas superiores a 200 mg/m²SC. El strain longitudinal disminuye incluso en dosis acumuladas inferiores a 100 mg/m²SC por lo que podría ser un buen parámetro para la cardiotoxicidad aguda.

INTRODUCCIÓN

Los avances en los tratamientos farmacológicos para el cáncer han conducido, en los últimos años, a una mejora significativa en el pronóstico de los pacientes oncológicos. Sin embargo, para lograr estos resultados se ha pagado un costo considerable en términos de efectos secundarios cardiacos asociados con el tratamiento.¹ Actualmente las antraciclinas se han incorporado en más del 50% de los protocolos del tratamiento para cáncer en la población infantil, siendo los fármacos antitumorales más importantes. Su utilidad clínica se ve restringida por la aparición de cardiomiopatías.^{2,3}

Estos compuestos se intercalan con el ADN, inhibiendo la síntesis tanto de ADN como de ARN, produciendo ruptura de sus filamentos. Se cree que la ruptura del ADN es mediada por la unión del fármaco al ADN y a la topoisomerasa II, acción que evita el resellado de las rupturas de ADN creadas por la enzima. Además, generan radicales libres en solución y en los tejidos, tanto normales como malignos. Las antraciclinas reaccionan con la reductasa de citocromo P450 produciendo radicales de anión superóxido. Estos generan peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo, que atacan al ADN y oxidan las bases del mismo.^{3,4}

El efecto cardiotóxico en los cardiomiocitos es irreversible y dependiente de la dosis acumulada, por lo que el corazón resulta uno de los órganos más vulnerables al daño por su bajo nivel de enzimas antioxidantes.³

La cardiotoxicidad por antraciclinas corresponde a todas aquellas alteraciones estructurales que se presenten en los cardiomiocitos, secundarias al uso de estos fármacos. Se define como una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en más del 20% en pacientes con FEVI normal o como una disminución de la FEVI en más del 10% en valores basales menores de 50% o manifestaciones clínicas con signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva.^{4,5}

En la actualidad, el enfoque recomendado para detectar el daño cardiaco inducido por antraciclinas se base principalmente en una evaluación sistemática de la función

cardiaca al inicio del estudio y durante el tratamiento quimioterapéutico, por medio de la medición de la FEVI, utilizando ecocardiograma transtorácico bidimensional y angiografía con radionúclidos.^{6,7}

La principal limitación de este enfoque es su baja sensibilidad para la detección de cardiotoxicidad en una etapa más temprana. Los biomarcadores plasmáticos específicos de lesión miocárdica podrían ser una herramienta útil para la detección y la evaluación precoz de la cardiotoxicidad, permitiendo la identificación de los pacientes vulnerables al desarrollo de disfunción ventricular izquierda e implementar un tratamiento preventivo de esta.⁶

Al ser nuestro hospital unidad de referencia de niños con cáncer, atendemos a una gran parte de la población del occidente del país, por lo que es importante determinar la prevalencia de las complicaciones cardiovasculares asociadas a la quimioterapia con antraciclinas.

MARCO TEÓRICO

Las terapias modernas contra el cáncer han traído consigo un gran avance en la oncología pediátrica en los últimos 30 años. Debido a esto, somos capaces de curar aproximadamente 70 a 80% de los niños y adolescentes con cáncer, y en algunos tipos de cáncer las tasas de supervivencia son tan altas como 100% siempre que el diagnóstico se realice de manera temprana. La eficacia del tratamiento del cáncer depende del grado de daño de la población de células malignas. Es por eso que solo un régimen de quimioterapia puede incluir varios agentes, cada uno de los cuales tiene un mecanismo de acción diferente sobre las células tumorales. Como resultado, muestran un efecto adverso acumulativo en varios órganos y sistemas.⁵

En México, los niños con cáncer han logrado mayores tasas de sobrevivencia. Sin embargo, las reacciones adversas a la quimioterapia continúan siendo un problema. Las antraciclinas son fármacos eficaces en la quimioterapia de pacientes con cáncer y son ampliamente utilizadas para tratar tumores sólidos y leucemias, tanto en niños como en adultos. Se han incorporado en más del 50% de los protocolos para tratar el cáncer pediátrico y, en conjunto con otros quimioterapéuticos, ha contribuido a aumentar hasta en un 80% la sobrevivencia a largo plazo de los niños y jóvenes diagnosticados con cáncer. No obstante, dado su potencial efecto cardiotoxico, cuando son utilizadas en la práctica clínica se deben tomar medidas para evitar la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas.⁶

En el estudio Childhood Cancer Survivor Study, los sobrevivientes a largo plazo tuvieron una incidencia acumulada del 73% de problemas crónicos de salud y una mortalidad 11 veces mayor que la de sus hermanos. La toxicidad cardiovascular, incluida la miocardiopatía, la enfermedad arterial coronaria, arritmias y muerte súbita relacionada con el tratamiento con antraciclinas, es el efecto adverso grave más frecuente encontrado. Por tanto, la identificación de estrategias para reducir la toxicidad relacionada con antraciclinas es importante.⁷

Siendo un importante efecto secundario de las antraciclinas, la cardiotoxicidad puede limitar la eficacia de las terapias contra el cáncer en la fase aguda (es decir, durante el tratamiento) e inducir secuelas a largo plazo, observadas años después del tratamiento en sobrevivientes del cáncer infantil. Los supervivientes de cáncer tienden a desarrollar insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares con más frecuencia que la población general.^{6,13} Entre los supervivientes de cáncer, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad, solo después de la recurrencia y las neoplasias secundarias.⁶

Las antraciclinas son antibióticos citotóxicos que se utilizan en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer. Las dos primeras antraciclinas, daunorrubicina y doxorrubicina, fueron aislados por el italiano Federico Arcamone en 1960, a partir de un cepa de *Streptomyces peuceticus*, una especie de actinobacteria. Poseen un amplio espectro de acción quimioterapéutica, daunorrubicina contra leucemias linfoideas y mieloides, y doxorrubicina, además de las neoplasias malignas hematológicas también es efectiva en el tratamiento de tumores sólidos como el cáncer de mama, sarcomas de hueso y tejidos blandos, tumor de Wilms, neuroblastoma, cáncer de tiroides y cáncer gástrico entre otros. La quimioterapia con doxorrubicina es utilizada en una variedad de protocolos para el linfoma Hodgkin y linfoma no Hodgkin^{8,9,10}

Se unen al ácido desoxirribonucleico e interfieren en la síntesis de ácidos nucleicos. Los fármacos más utilizados de este grupo son la daunorrubicina (leucemias agudas y linfomas) y la doxorrubicina (leucemias agudas, linfomas y distintos tumores sólidos). Otras antraciclinas comercializadas son epirubicina e idarrubicina. La mitoxantrona no es una antraciclina, pero químicamente es similar. La cardiotoxicidad es un efecto adverso característico y grave de estos fármacos, aunque también puede causar mielosupresión, mucositis, náusea, vómito, alopecia y lesiones graves de tejidos por extravasación.^{9,10}

La cardiotoxicidad, especialmente la que aparece a largo plazo, es un problema que ha ido adquiriendo importancia en los últimos años. Esto se debe fundamentalmente

a un aumento en los casos detectados –secundario al incremento de la supervivencia de los pacientes tratados con antraciclinas en la infancia-, a la ausencia (hasta hace algunos años) de estrategias eficaces para su prevención y a las graves consecuencias que conlleva para el paciente, ya que reduce la esperanza de vida. Casi un 60% de los niños diagnosticados con cáncer reciben antraciclinas. El riesgo de muerte en los supervivientes debido a enfermedad cardíaca es hasta 8 veces superior al esperado para la población normal. ⁹

No se conoce exactamente el mecanismo por el que se produce la cardiotoxicidad por antraciclinas, pero parece estar relacionado con la producción de radicales libres por parte de los compuestos hierro-antraciclina, y el corazón es un órgano muy susceptible al estrés oxidativo. Se han descrito casos de cardiotoxicidad principalmente con daunorrubicina y doxorrubicina, las antraciclinas más utilizadas. El daño cardíaco puede manifestarse clínicamente o no dar síntomas. ⁹

Hay diferentes tipos de cardiotoxicidad por antraciclinas en función de la secuencia temporal de aparición del efecto adverso y del tipo de reacción. Se denomina toxicidad aguda a la que aparece con la infusión o durante las horas posteriores; normalmente es transitoria y cursa con cambios inespecíficos electrocardiográficos. Con respecto a la forma subaguda, de días o semanas después del tratamiento, se han descrito algunos casos de pericarditis-miocarditis e insuficiencia cardíaca aguda. Ambas afectan a menos del 1% de los pacientes tratados. ^{6,9,11}

La toxicidad crónicamente progresiva de inicio precoz es la más característica y suele aparecer durante el primer año después del tratamiento. Consiste en la aparición de miocardiopatía y, clínicamente se manifiesta como insuficiencia cardíaca y afecta del 1.6 al 2.1% de los pacientes tratados. Pero la susceptibilidad de los pacientes varía en función a la presencia de diversos factores de riesgo, como el sexo femenino, las edades extremas de la vida (menores de 15 años y mayores de 65 años), la cardiopatía previa, la enfermedad hepática y el tratamiento concomitante con irradiación mediastínica o con otros fármacos anticancerosos cardiotóxicos, como la ciclofosfamida o el trastuzumab. ^{9,11}

No obstante, el factor de riesgo principal es la dosis acumulada, que varía para cada antraciclina. Para la doxorubicina el dintel tóxico se sitúa en una dosis igual o superior a 550 mg/m² (300 mg/m² en los niños), aunque hay cierta variabilidad interindividual, y se han descrito casos de cardiotoxicidad con dosis acumuladas inferiores y pacientes que han tolerado dosis muy superiores.^{9,11}

La toxicidad crónicamente progresiva de inicio tardío también se debe al desarrollo de miocardiopatía y se ha observado hasta 20 años después del tratamiento. Cursa con insuficiencia cardíaca, arritmias y disfunción ventricular. Hay una cierta variabilidad en la incidencia de la cardiotoxicidad a largo plazo en los diferentes estudios.^{4,9}

En un estudio retrospectivo, Van Dalen et al describen que el riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con antraciclinas durante la infancia aumenta con el tiempo (el 2% a los 2 años de seguimiento y el 5.5% a los 20 años). En pacientes tratados con dosis superiores a 300 mg/m² el aumento era casi del 10%. En una revisión sistemática se describe que la incidencia de disfunción cardíaca asintomática a largo plazo puede llegar a ser del 57% a los 6.4 años de seguimiento. En otros estudios se ha reportado que aproximadamente 1 de cada 4 pacientes presenta falla miocárdica cuando la dosis de antraciclinas excede los 500mg/m²; 50% presenta eventos cardíacos con dosis acumuladas superiores de 600 mg/m² y, prácticamente, todos los pacientes con dosis mayores de 800 mg/m² presentan cardiotoxicidad.^{4,9}

La cardiotoxicidad se define como una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo > 5% de una FEVI basal <55% con síntomas de falla cardíaca, o una reducción asintomática de la FEVI >10% de una FEVI basal >55%. Puede manifestarse con los síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca o puede ser subclínica con anomalías cardíacas detectadas solo por diversos métodos de diagnóstico, como biomarcadores y estudios de imagen.⁶

En los niños, el daño cardíaco puede ser subclínico y alcanzar una prevalencia hasta el 57%, mientras que la falla cardíaca puede alcanzar una incidencia hasta del 16% en un lapso que oscila entre 0.9 y 4.8 años después del tratamiento.⁶

Se recomienda que antes del inicio del tratamiento se establezca si el paciente está en condiciones de recibir antraciclinas y se determine el riesgo de cardiotoxicidad. Para el seguimiento de los pacientes a largo plazo se recomienda controlar la fracción de eyección mediante ecografías anuales. Algunos autores, sobre la base de los resultados de los estudios de los supervivientes con cáncer, incluso recomiendan un control de la función cardíaca de por vida. ⁹

DEFINICIÓN DE CARDIOTOXICIDAD

Las distintas definiciones de cardiotoxicidad derivada del tratamiento antineoplásico se basan en el grado de compromiso de la función ventricular izquierda. Así, se puede definir cardiotoxicidad en base al deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo:

- Grado I: reducción de la fracción de eyección del 10% al 20% con respecto al basal.
- Grado II: reducción mayor al 20% o caída por debajo de lo normal (<55%)
- Grado III: aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva.

Sin embargo, esta definición es limitada. Es necesario agregar a la insuficiencia cardíaca congestiva o a la disfunción ventricular izquierda asintomática el resto de los efectos tóxicos que pueden expresarse a través de la aparición de un síndrome coronario agudo, hipertensión, fenómenos tromboembólicos, pericardiopatías, valvulopatías, arritmias y alteraciones del intervalo QT.¹²

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CARDIOTOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA

La comprensión de los aspectos moleculares de la cardiotoxicidad asociada a las antraciclinas, así como el conocimiento y el análisis detallado de los factores de riesgo ha cambiado el perfil de la cardiotoxicidad de esta familia de fármacos. A medida de que se reducen las dosis de antraciclinas, la incidencia de cardiotoxicidad aguda se desplomó, pero la incidencia de complicaciones cardiovasculares tardías

no lo hizo, lo que puede sugerir que no hay dosis de antraciclinas completamente segura para el corazón humano.¹³

Se han identificado algunos factores de riesgo modificables, como la dosis acumulada, la velocidad de aplicación, los tratamientos concomitantes, o la actividad física, entre otros. Cabe mencionar que entre los factores de riesgo no modificables tenemos los aspectos genéticos, la edad y el sexo. Con el fin de prevenir el desarrollo de cardiotoxicidad, también se han probado algunos medicamentos que se administran durante la quimioterapia. Sin embargo, la etapa final de la insuficiencia cardiaca es refractaria al tratamiento y tiene como única opción terapéutica el trasplante de corazón. Por lo anterior, el monitoreo de datos tempranos de cardiopatía, en especial mediante ecocardiografía, resulta crucial en el manejo con esta quimioterapia.⁶

La presencia del riesgo a largo plazo y de manera prolongada de la cardiotoxicidad por antraciclinas aún no se ha explicado. Se sabe sin embargo, que las antraciclinas son eliminadas del miocardio muy rápido y su nivel cae rápidamente por debajo del umbral de toxicidad aguda. Inicialmente se atribuyó a la disfunción mitocondrial causada por la exposición a las antraciclinas, lo que llevó a la suposición de que estas anomalías persisten a pesar de la falta de exposición continua a la antraciclina.¹³

Actualmente se piensa que la conversión de doxorubicina y daunorrubicina a metabolitos de alcohol C-13 altamente tóxicos como el doxorubicinicol y el daunorrubicinicol ofrece mejor explicación del riesgo a largo plazo de la cardiotoxicidad. Dichas antraciclinas son mal eliminadas de los cardiomiocitos y se acumulan en ellas, lo que es una secuela a largo plazo de su presencia dentro del músculo cardiaco. Por lo tanto, parece que los metabolitos alcohólicos de antibióticos antracíclicos, que son aún más tóxicos que sus compuestos originales, pueden inducir tanto síntomas iniciales (los que ocurren durante la quimioterapia), como síntomas de inicio tardío.¹³

Para que se presente la cardiotoxicidad por un fármaco interactúan factores propios del agente y del paciente. En lo que se refiere al fármaco, el tipo de agente, la dosis aplicada durante cada sesión y la dosis acumulada, así como la frecuencia, la vía de administración y otros agentes empleados en combinación son factores que afectan la forma y el tiempo de presentación de la toxicidad. La edad (niños menores de 4 años y mayores a 65 años), cualquier enfermedad cardiovascular previa, radioterapia previa (principalmente mediastinal), alteraciones metabólicas e hipersensibilidad a los distintos fármacos se consideran los factores relacionados con el paciente.^{14,15}

Las mujeres son más vulnerables que los hombres para manifestar la cardiotoxicidad; quizá el efecto que ocasiona el estrés cardiaco durante el embarazo y el alumbramiento pudiera ser la causa de mayor vulnerabilidad para el daño cardiaco. Posiblemente los mecanismos para incrementar el riesgo de lesión cardiaca en mujeres incluyan diferencias en el estrés oxidativo, una expresión diferente en el gen de resistencia a multidroga y la composición corporal.¹⁵

Se ha sugerido aumento de la cardiotoxicidad cuando las antraciclinas se administran con otros agentes, principalmente ciclofosfamida. Existen otros casos aislados reportados con otros agentes, como bleomicina, cisplatino, taxanes, trastuzumab, 5 fluoracilo, inmunomoduladores, incluso metotrexate a dosis altas.¹⁵

Es bien conocido que la radioterapia del mediastino y torácica potencia el efecto de los antracíclicos; de ahí el mayor riesgo de cardiotoxicidad. No está claro si el tratamiento con antraciclinas provoca efecto aditivo o sinérgico con la radioterapia. Es un hecho que los métodos actuales de radioterapia basados en la planeación computarizada pueden minimizar la exposición de radiación cardiaca. El tiempo de infusión es un factor básico para incrementar el riesgo de cardiotoxicidad. En los casos en que la velocidad de aplicación es menor de una hora (bolo) esta complicación será frecuente, sobre todo en forma aguda.¹⁵

Se ha observado en adultos, que el incremento en el tiempo de infusión reduce la incidencia de cardiotoxicidad temprana. Hay estudios en niños que muestran que no existe ventaja alguna cuando la velocidad de infusión es de 6 a 48 horas,

comparada con la aplicación en bolo cuando se utilizan dosis moderadas de antraciclinas, debido a que no disminuye el riesgo de cardiotoxicidad.¹⁵

El riesgo de disfunción cardíaca crónica puede incrementarse en pacientes con antecedentes cardiovasculares e hipertensión arterial, porque desencadena la aparición clínica de enfermedad cardíaca, aún con bajas dosis acumuladas del medicamento.¹⁵

La dosis acumulada de antraciclinas es el factor de riesgo más significativo para disfunción cardíaca. La dosis habitual de doxorubicina es de 60-75mg/m² cada tres semanas; cuando rebasa la dosis acumulada de 450-500mg/m² de doxorubicina el riesgo de cardiopatía e insuficiencia cardíaca se incrementa. La dosis máxima acumulada para cardiotoxicidad varía según el tipo de antracíclico.¹⁵

Existe a su vez un elemento de difícil predicción que es la susceptibilidad individual de ciertos pacientes a la droga, independiente de la dosis acumulada. Se han descrito casos de pacientes con deterioro de la función ventricular aún con dosis inferiores a 300mg/m² y en el otro extremo con buena tolerancia a dosis superiores a 1000mg/m². En forma empírica se han establecido dosis limitantes para cada una de las drogas:

-Doxorrubicina: 450-550 mg/m²

-Daunorrubicina: 400-550 mg/m²

-Epirubicina: 650 mg/m²

-Idarrubicina: 150-225 mg/m²

-Mitoxantrona: 120-140 mg/m² ¹²

Las diferencias en susceptibilidad entre individuos a los efectos cardiotóxicos de las antraciclinas son difíciles de predecir y constituyen un desafío clínico importante. Los factores que dictan la variabilidad interindividual de la cardiotoxicidad asociada al uso de antraciclinas aún no han sido definitivamente determinados. ^{13,16}

Actualmente se supone que la presencia de polimorfismos genéticos modifican las propiedades farmacodinámicas de las antraciclinas y pueden resultar en un efecto de cardiotoxicidad variable en diferentes individuos¹³.

Es posible especular que una fracción de la variabilidad individual en el riesgo de cardiotoxicidad pueda ser atribuida a factores genéticos del paciente. El Consorcio Canadiense de Farmacogenética analizó casi 3000 polimorfismos genéticos de nucleótido simple (siglas en inglés: SNPs) correspondientes a 220 genes candidatos en un total de 156 sobrevivientes de cánceres pediátricos tratados con antraciclinas. El estudio de asociación genética encontró SNPs asociados con disminución del riesgo de cardiotoxicidad y 4 SNPs asociadas con incremento en el riesgo de cardiotoxicidad. En una etapa posterior de validación, los investigadores crearon un modelo predictivo “multimarcador” del riesgo de cardiotoxicidad. Para cada paciente, el modelo “multimarcador” incorporaba información clínica más los genotipos correspondientes a cada uno de los 9 SNPs informativos.¹⁶

El análisis retrospectivo, indicó que el 36% de los pacientes clasificados por el modelo como de “alto riesgo” desarrollaron cardiotoxicidad después de un año de iniciada la terapia con antraciclinas (24% desarrolló insuficiencia cardiaca congestiva). En contraste, solamente el 4% de los pacientes clasificados como de “bajo riesgo” desarrolló cardiotoxicidad después de un año y ningún paciente manifestó insuficiencia cardiaca congestiva.¹⁶

En otro estudio realizado con el grupo de Oncología Pediátrica de Norteamérica, también se identificaron SNPs asociados con el riesgo de cardiomiopatía en pacientes que sobrevivieron a cánceres pediátricos. En un estudio piloto en 30 casos validados de cardiotoxicidad y 115 controles identificó una tendencia hacia la asociación positiva entre la variante polimórfica denominada CBR3 V244M y el riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva relacionada con el uso de antraciclinas.^{13,16}

La variante CBR3 V244M codifica para dos isoformas de la enzima carbonilo reductasa 3 (CBR3); ambas isoformas se diferencian por la presencia de un aminoácido valina o metionina en la posición 244 de la cadena polipeptídica. En

estudios cinéticos, se demostró que la isoforma CBR3 V244 cataliza la síntesis de metabolitos cardiotóxicos de la antraciclina doxorubicina a una velocidad que es 2.6 veces superior que la isoforma CBR3 M244. En consecuencia, el riesgo de cardiotoxicidad en los casos con dos copias genéticas de la variante CBR3 V244 fue 8.16 veces superior que el riesgo en el grupo de pacientes con dos copias de la variante CBR3 M244. El riesgo es alto aun en los pacientes tratados con dosis relativamente bajas de antraciclina.^{13, 16}

MECANISMOS DE LA TOXICIDAD

Clásicamente, nuestro conocimiento del mecanismo de la toxicidad de las antraciclina se ha centrado en el papel de las especies moleculares de oxígeno reactivo. Más recientemente, estos conocimientos se han ampliado para incluir el papel de las topoisomerasas 2.¹⁵

En las células de los mamíferos hay dos isoenzimas de la topoisomerasa 2: Top2a y Top2b. Está claramente establecido que la actividad antitumoral de la doxorubicina se produce a través de la formación de un complejo ternario de Top2a-doxorubicina-ADN. Se cree que la gran eficacia de la doxorubicina se debe a una expresión alta de la Top2a de las células cancerosas. A diferencia de la Top2a, que solamente se expresa en células en fase de proliferación y en células tumorales, la Top2b se expresa en el corazón del adulto.^{15,18}

Recientemente se ha demostrado que el dexrazoxane antagoniza la lesión del ADN inducida por la doxorubicina a través de una interferencia en la acción de la Top2b, que podría involucrar a la Top2b en la cardiotoxicidad de la doxorubicina. Se ha evidenciado un aumento de 75 veces la apoptosis de células cardiacas tan solo 24 horas después de una sola inyección de 20mg/kg de doxorubicina. El conocimiento actual sobre la miocardiopatía inducida por antraciclina indica una pérdida de miocitos cardiacos dependiente de la dosis y secundaria a apoptosis y necrosis. Siguiendo el modelo biomecánico de la insuficiencia cardiaca, la fracción de eyección disminuye como resultado del remodelado del ventrículo izquierdo.^{15,18}

Las hipótesis más aceptadas para explicar los mecanismos de cardiotoxicidad son las relacionadas con el daño celular; incluyen lesión por radicales libres, mediada por el calcio, alteraciones en la función adrenérgica, liberación de aminas vasoactivas, daño celular asociado a metabolitos de doxorubicina y producción de citosinas proinflamatorias.¹⁵

Aunque probablemente el daño miocárdico sea multifactorial, la mayor evidencia señala que esta lesión es resultado de la generación de radicales libres por las antraciclina, o radicales libres de oxígeno. Estos radicales son muy reactivos y dañan directamente las membranas lipídicas celulares y organelos celulares. El miocardio es un tejido con capacidad limitada para evitar estos daños ocasionados por sus bajas concentraciones de catalasas, indispensables para la detoxificación de los peróxidos. Los pacientes con cáncer suelen manifestar exacerbación espontánea de peroxidación lipídica; la doxorubicina inhibe este efecto.¹⁵

La generación de peróxido de hidrógeno y la peroxidación lipídica del miocardio contribuyen al daño cardíaco debido a que el hierro oxida en forma incompleta la forma férrica. La doxorubicina y la formación de peróxido de hidrógeno pueden inhibir la peroxidación lipídica cardíaca afectando el equilibrio de los complejos Fe(II)-Fe(III) y de hierro-oxígeno, ocasionando la aparición de áreas multifocales con parches de fibrosis intersticial y, en forma ocasional, células miocárdicas vacuoladas (células de Adria)¹⁵

Hace algunos años se consideraba la apoptosis como mecanismo responsable de la cardiomiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca en pacientes que recibían antraciclina; actualmente este concepto ha cambiado de manera importante. El daño miocárdico causado por la doxorubicina involucra el proceso de apoptosis. Este mecanismo de muerte celular programada podría iniciarse con la formación de radicales libres.¹⁵

El equilibrio en el metabolismo del calcio se ha considerado otro mecanismo potencial de cardiotoxicidad. La actividad oxidativa ocasionada por la liberación de radicales libres puede inducir una transición en la permeabilidad mitocondrial y alterar el transporte de calcio a nivel celular. Estos cambios conducen a lesión tisular

de la fibra cardiaca, muerte celular y a insuficiencia de la contracción cardiaca. El calcio tiene papel fundamental entre la excitación eléctrica y la contracción del músculo cardiaco. Los principales sitios regulatorios del calcio son el retículo sarcoplásmico y la mitocondria. La despolarización del sarcoplasma conduce, en forma rápida, a la contracción de la musculatura del corazón y la acumulación de calcio en la mitocondria favorece la producción de ATP.¹⁵

Otro mecanismo de cardiotoxicidad propuesto por antraciclinas se debe a la afinidad que tiene la membrana interna de la mitocondria de las células del corazón para acumular cardiolipinas, que son fosfolípidos con actividad proinflamatoria, que de esta forma pueden generar daño celular.¹⁵

CLASIFICACIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas puede ser aguda, temprana o crónica, progresiva a miocardiopatía. La forma aguda puede sobrevenir inmediatamente después de la infusión del medicamento o en la primera semana de haber iniciado el tratamiento con antraciclinas. Su incidencia es menor a 1% y ha disminuido en forma significativa gracias a las medidas de prevención de la cardiotoxicidad. La cardiotoxicidad aguda es reversible; se caracteriza por taquicardia, hipotensión, arritmias y alteración en la conducción eléctrica del corazón; también puede ocasionar caída aguda de la función ventricular, alcanzando un nadir a las 24 horas seguida de una recuperación variable. Rara vez este tipo de cardiotoxicidad aguda se manifiesta como síndrome de pericarditis-miocarditis asociado con un inicio temprano de insuficiencia cardiaca.¹⁵

La cardiotoxicidad temprana se caracteriza por depresión de la función miocárdica que puede presentarse durante el tratamiento o en el transcurso del primer año, este tipo de cardiopatía se relaciona con daño o muerte de los miocitos. La disfunción cardiaca puede ser progresiva o persistente, y desarrollar una cardiomiopatía dilatada o restrictiva en niños o adultos. Se presenta en 1.6% a 2.1% de los niños tratados con antraciclinas.¹⁵

La forma crónica se manifiesta como depresión miocárdica que ocurre después del año de haber acabado el tratamiento con antracíclicos. Después de seis años, cerca del 65% de los niños tratados con dosis total acumulada entre 228 a 558 mg/m² tienen anormalidades funcionales y estructurales del músculo cardiaco. Esto puede ser progresivo y depende de la dosis acumulada. El riesgo de cardiopatía inducida por antraciclina con datos de insuficiencia cardiaca 15 a 20 años después de haber iniciado el tratamiento es de 4% a 5%. En algunos casos se ha descrito que el daño cardiaco puede precipitarse a consecuencia de otros eventos clínicos como infecciones virales, embarazo o cirugía.^{11,15}

La cardiotoxicidad crónica y la tardía están relacionadas con dosis acumulada, con alta incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva después de una dosis de 450 mg/m² para doxorubicina y 700mg/m² para daunorrubicina. Esto es evidente en niños y adolescentes que logran su recuperación, pero que en meses o años muestran alteraciones miocárdicas importantes que limitan su desarrollo futuro. Aunque algunos pacientes con estas complicaciones pueden ser tratados médicamente, la mortalidad es alta.^{11, 15}

Es importante considerar que la distinción entre toxicidad cardiaca aguda y crónica puede ser artificial, ya que el daño ocasionado por las antraciclinas en células del miocardio comienza con la primera dosis de estos medicamentos y el desarrollo temprano o crónico depende de los factores individuales de cada paciente, aún sin haber completado dosis acumuladas superiores a las recomendadas.^{11,15}

Los agentes quimioterapéuticos pueden clasificarse dependiendo del tipo de toxicidad cardiaca que originan, de dos formas principales: a) según la función cardiaca afectada (síndromes de cardiotoxicidad) y b) según la reversibilidad de sus efectos adversos. Respecto a esta última forma de clasificar a los agentes, se distinguen dos tipos: tipo I, si el daño que ocasionan es potencialmente irreversible, siendo las antraciclinas el prototipo, y el tipo II, en caso de que el fármaco en cuestión produzca daño reversible.¹⁴

En este sistema de clasificación, los fármacos que ocasionan toxicidad tipo I se asocian a daño por pérdida celular con necrosis/apoptosis, que se relaciona con

dosis acumulada del agente y que lleva a irreversibilidad de la lesión. Se describen la miocardiopatía/insuficiencia cardiaca, el infarto agudo al miocardio y la trombosis como las principales manifestaciones clínicas de este tipo de lesión, y el diagnóstico puede orientarse mediante marcadores bioquímicos, disfunción sistólica progresiva y datos de remodelación cardiaca. Los fármacos causantes del daño tipo II, es decir, reversible, se han relacionado con alteraciones en las proteínas y mitocondrias de las células afectadas, lo que ocasiona alteraciones en la contractilidad que pueden ser temporales, así como angina por vasoespasmo e hipertensión arterial.¹⁴

La clave diagnóstica es la reversibilidad de estas alteraciones con el tiempo y una posterior recuperación de la función cardiaca afectada. Se considera que el tipo de agentes empleados, la combinación de los mismos y los factores de riesgo cardiovasculares preexistentes en el paciente ya mencionados afectan la expresión de ambas formas de toxicidad, y la terapia cardiovascular que se emplee puede modificar, prevenir o retrasar el daño.¹⁴

La clasificación anterior reconoce ciertas limitaciones, ya que por un lado, se desconoce la reversibilidad de los efectos de muchos fármacos nuevos, como es el caso de los inhibidores de la angiogénesis, y además, ciertos fármacos clasificados como toxicidad tipo II, como el imatinib y trastuzumab, pueden causar daño irreversible en pacientes con cardiopatía previa o pueden incrementar la toxicidad por agentes tipo I cuando se emplean en combinación, por ejemplo, con atraciclina, que son los fármacos con toxicidad tipo I por excelencia. Por las desventajas antes comentadas, esta clasificación no es considerada en las guías de la AHA, pero si se mencionan en las publicaciones europeas.¹⁴

DIAGNÓSTICO

La biopsia endomiocárdica está considerada como la prueba diagnóstica de referencia de la miocardiopatía asociada a antraciclina. Sin embargo, se trata de una prueba agresiva que sólo es capaz de detectar la cardiotoxicidad establecida, por lo que no es una prueba útil en la práctica clínica habitual.¹⁷

La fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) es un potente factor predictivo de la evolución clínica y ha sido la variable utilizada históricamente para evaluar la función sistólica cardiaca en la situación basal y durante la quimioterapia. La determinación de la FEVI se realiza a menudo mediante ecocardiografía o con la técnica de ventriculografía isotópica con adquisición sincronizada múltiple (MUGA).¹⁸

La ecocardiografía tiene la ventaja de ser un método no invasivo que no involucra el uso de radiación. Además de proporcionar información adicional sobre la morfología cardiaca, aporta el tamaño de las cámaras y la función valvular y diastólica. Sin embargo, la determinación de la FEVI plantea dificultades en relación con la calidad de la imagen, las presunciones sobre la geometría del ventrículo izquierdo, la dependencia de la carga y la pericia en la técnica. En consecuencia, los intervalos de confianza del 95% para los valores medidos de FEVI son de +-11% con lo que no pueden detectarse cambios sutiles de la función del ventrículo izquierdo. Además, la variabilidad del observador y entre observadores son mayores que las existentes con la gammagrafía MUGA (el 8.8 frente al 6.8% para la ecocardiografía bidimensional) Con el ecocardiograma Doppler color se obtiene mayor cantidad de información hemodinámica y cardiaca estructural con respecto al ventriculograma isotópico, incluyendo información sobre la función diastólica, cuya alteración puede predecir la aparición de insuficiencia cardiaca. La principal limitación de este enfoque es su baja sensibilidad para la detección de cardiotoxicidad en una etapa temprana.^{4, 12, 18}

Los parámetros derivados del modo M para la medición de la función ventricular como la fracción de acortamiento, se han incorporado como monitorización de cardiotoxicidad en los protocolos de oncología pediátrica.¹⁹

Para la evaluación de la función sistólica del ventrículo izquierdo se pueden utilizar además otras mediciones ecocardiográficas, como la medición de la fracción de eyección por ecocardiografía tridimensional, Doppler tisular y strain. De acuerdo a las recomendaciones de la American Society of Echocardiography y de la European Association of Echocardiography los métodos para medir la función ventricular

izquierda es el cálculo de volúmenes modificado en bidimensional con el método de Simpson.²⁵

Históricamente, la fracción de eyección en modo M ha sido utilizada como evaluación inicial de la función sistólica ventricular izquierda en pacientes oncológicos, especialmente en la edad pediátrica. En ausencia de strain global longitudinal, la cuantificación de la función longitudinal con el MAPSE por el modo M o la velocidad del pico sistólico (s') en el anillo mitral con Doppler tisular es recomendado.²⁵

Para la función diastólica es útil la medición de la relación E/A mitral y la relación E/ e' por Doppler tisular. Aunque los parámetros utilizados para la medición de la función diastólica del ventrículo izquierdo no han mostrado utilidad en el pronóstico de cardiotoxicidad por antracíclicos, deben agregarse a la evaluación convencional de la función ventricular izquierda.²⁵

La función sistólica del ventrículo derecho tiene más dificultades por sus características anatómicas y fisiológicas. La medición del desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo (TAPSE) en modo M es una medida cuantitativa de la función sistólica. También se puede utilizar la medición de la fracción de acortamiento del ventrículo derecho.²⁵

El índice de rendimiento miocárdico (MPI) es una medición por Doppler de la función ventricular (sistólica y diastólica) que puede observar cambios subclínicos de disfunción ventricular izquierda. En adición, la imagen por Doppler tisular es un método sensible de cuantificación de la función ventricular regional sistólica y diastólica, que ha demostrado de manera temprana anomalías en la función ventricular en pacientes que reciben antraciclina.²⁰

Recientemente se han realizado estudios sistemáticos que han demostrado que los índices de deformación (strain y strain rate) tienen alta sensibilidad en la detección subclínica de la disfunción ventricular izquierda en los pacientes en tratamiento quimioterápico. Se ha demostrado una disminución del strain global y regional circunferencial en etapas tempranas.²⁵

La regionalización del deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo se evaluó en 19 niños a la mitad y al final del tratamiento con antraciclina. Los investigadores informaron principalmente una disminución en el strain regional con patrón septal y apical, que se mejoró parcialmente al final del tratamiento. No parece hacer un deterioro preferencial de una capa (subendocárdica, miocárdica o subepicárdica) por antraciclinas.²⁵

La determinación de la FEVI mediante MUGA tiene la ventaja de tener menor variabilidad entre observadores (<5%) y de no utilizar modelización geométrica. Los inconvenientes del uso de MUGA son la exposición a radioactividad, y que la información que puede obtenerse sobre la estructura cardíaca y la función diastólica es limitada.^{12,18}

La resonancia magnética cardíaca se considera el patrón de referencia para la evaluación de los volúmenes, la masa y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Su elevada reproducibilidad, el hecho de que no requiera supuestos geométricos y la facilidad de delimitación del endocardio respecto a la trabeculación hacen que esta técnica sea especialmente atractiva para la evaluación de la función del ventrículo izquierdo. Sin embargo, su escasa disponibilidad y su elevado costo limitan un uso sistemático de este método.^{12, 18}

Una limitación de los estudios por imágenes es que las técnicas de imágenes solo pueden detectar los efectos tóxicos cuando el daño cardíaco producido es suficiente para provocar deterioro funcional. La monitorización secuencial de la función cardíaca durante la quimioterapia es de capital importancia para la detección precoz de la disfunción del ventrículo izquierdo. En la población adulta, la American Heart Association recomienda una monitorización estrecha de la función cardíaca durante el tratamiento con antraciclinas, aunque no especifica los métodos, los umbrales o los intervalos que deben usarse durante este seguimiento. En los pacientes tratados con antraciclinas, la ecocardiografía ha sido el método preferido de monitorización de la función cardíaca.^{12, 18}

Teniendo en cuenta la información disponible, se recomienda:

-Obtener una evaluación basal de la función cardiaca en todo paciente que será sometido a quimioterapia.

-Con una FEVI <50% no se recomienda iniciar un esquema de tratamiento con drogas de alto potencial cardiotoxico, debiendo evaluarse en conjunto con el oncólogo la posibilidad de un esquema alternativo.

-La reducción de la FEVI más de un 20% respecto de la basal a pesar de una función ventricular adecuada o una declinación del 10% hasta caer a menos del 45% requiere reevaluación, suspensión del tratamiento y seguimiento clínico estricto.

-La reevaluación de la función cardiaca hasta 10 años después del tratamiento con antraciclina en pacientes que al momento del tratamiento tenían menos de 15 años de edad y entre los mayores de 15 años, con dosis acumulativa de doxorubicina de más de 240 mg/m² o epirubicina de más de 360 mg/m².¹²

El electrocardiograma es una herramienta disponible y no invasiva. Durante la infusión del medicamento o inmediatamente después de ella se han encontrado anomalías del segmento ST, en la onda T o arritmias hasta en el 29% de los pacientes. La disminución del voltaje del QRS se ha correlacionado con la aparición de falla cardiaca. Tiene baja sensibilidad y especificidad en la evaluación de la cardiotoxicidad.¹⁶

Por este hecho, el Current National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomienda previo al inicio de la doxorubicina una evaluación de la función cardiaca basal con la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, en los pacientes con linfoma de células B grandes, linfoma de células del manto, linfoma linfoblástico, linfoma de Burkitt y leucemia linfocítica crónica de células pequeñas. La American College of Cardiology y la American Heart Association, recomiendan en sus guías con clase I la evaluación basal en los pacientes que reciben quimioterapia cardiotoxica. Las recomendaciones del comité de cardiología del Children's Cancer Study Group es que todos los pacientes que reciben doxorubicina o daunorubicina deben tener una evaluación cardiovascular basal

con electrocardiograma, ecocardiograma y, en algunos pacientes con angiocardigrafía con radionúclidos.⁸

Las recomendaciones para evaluar la función ventricular izquierda antes de iniciar el tratamiento con antraciclinas se basan principalmente en consensos. La ecocardiografía y la angiografía con radionúclidos son medidas de daño miocárdico y una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda puede no ocurrir hasta mucho tiempo después de terminar la quimioterapia. Existe poca literatura sobre la capacidad de una sola prueba basal de la función del ventrículo izquierdo para estimar la probabilidad de desarrollar cardiotoxicidad relacionada con antraciclinas. Además, hay poca información sobre si los exámenes de rutina de la función ventricular izquierda antes de iniciar la quimioterapia influyen en el resultado final de los pacientes que utilizan antraciclinas.²¹

En un estudio retrospectivo realizado en la Universidad de Nebraska en el 2015 por Steuter y colaboradores, no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global cuando los pacientes contaban con evaluación previa al inicio del tratamiento a los que no contaban con la misma.²¹

BIOMARCADORES

La principal estrategia para minimizar la cardiotoxicidad es su detección precoz, especialmente en los pacientes con riesgo alto de padecerla, para poder instituir a tiempo un tratamiento preventivo de la disfunción ventricular. Los métodos de imágenes utilizados actualmente diagnostican la disfunción del ventrículo izquierdo cuando el daño es estructural y funcional ya ha ocurrido y no permiten implementar estrategias preventivas, solamente terapéuticas.^{12,16}

Los biomarcadores plasmáticos específicos de lesión miocárdica podrían ser una herramienta útil para la detección y la evaluación precoz de la cardiotoxicidad, permitiendo la identificación de los pacientes vulnerables al desarrollo de disfunción ventricular izquierda e implementar un tratamiento preventivo de esta. Esto es de

suma importancia, ya que una vez presente la recuperación de la disfunción ventricular se da en menos de la mitad de los casos a pesar de instauración de un tratamiento adecuado.^{12,16, 17}

Por otro lado, son una herramienta mínimamente invasiva, su determinación puede repetirse de manera confiable y no requieren la experiencia del operador para interpretar el resultado, lo cual los hace atractivos para el uso clínico. Los marcadores bioquímicos, en particular aquellos intracelulares que se liberan con el daño a los miocitos, tales como lactato deshidrogenasa (DHL), creatinfosfocinasa (CPK), mioglobina, troponina T y troponina I, se utilizan para objetivar el daño miocárdico. Tanto la DHL como la CPK y la mioglobina parecen no tener valor en la detección de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas.^{12, 16, 17}

La troponina es un complejo de filamentos delgados que regula la formación de puentes cruzados de actina y miosina en el músculo estriado. Este complejo está conformado por las troponinas T, C e I. La troponina T y la troponina I están ubicadas en el músculo cardíaco y ambas son excelentes marcadores de daño cardíaco.¹⁶

Las troponinas son marcadores de lesión miocárdica por excelencia y el criterio diagnóstico para la definición de infarto de miocardio. Sin embargo, a través del tiempo su uso diagnóstico y pronóstico se ha extendido a otros contextos, no necesariamente de lesión aguda, y tiene valor pronóstico demostrado en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. En pacientes que han recibido diversos quimioterápicos se han detectado niveles elevados tanto de troponina T como de troponina I al ser determinados precozmente en relación con el momento de recibir el tratamiento antineoplásico.¹²

En la evaluación de cardiotoxicidad producida por antraciclinas se han realizado algunos estudios que utilizan estos biomarcadores; los resultados han mostrado elevación de troponinas durante o después de la infusión del medicamento.¹⁰

Esto se correlaciona con mayor incidencia y gravedad de disfunción ventricular izquierda en el seguimiento. En pacientes que reciben trastuzumab y muestran elevaciones de la troponina I existe una posibilidad mayor de que presenten

disfunción ventricular y que tengan una probabilidad menor de recuperación con respecto a aquellos pacientes que mantienen los niveles de troponina dentro del rango normal. Estos datos demuestran que sin bien podría ser útil determinar los niveles de troponina luego de recibido el tratamiento quimioterápico, ya que si están elevados podrían detectar precozmente la lesión miocárdica, antes que la disfunción ventricular se establezca para implementar un tratamiento preventivo, se requieren aún más estudios para confirmarlo al no haber una situación clínica en la cual los biomarcadores pueden considerarse un estudio de rutina.¹²

PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

El BNP y el NT-proBNP son los más estudiados en el ámbito de la insuficiencia cardiaca crónica, escenario en el cual se han definido como marcadores de valor pronóstico y posible guía en el tratamiento de los pacientes en este contexto. En el ámbito de la disfunción ventricular izquierda y la insuficiencia cardiaca asociadas con cardiotoxicidad por quimioterápicos hay suficiente evidencia de que elevaciones persistentes de estos marcadores se asocian con mayor riesgo de desarrollo de disfunción ventricular (tanto sistólica como diastólica) con respecto a aquellos que tienen elevaciones transitorias de estos marcadores o los mantienen dentro de rango normal.¹²

El péptido natriurético tipo B (BNP) se sintetiza inicialmente como pre-pro-péptido de 134 aminoácidos, que se transforma en proBNP-108, la molécula precursora que se almacena en los gránulos secretores de los miocitos. Tras su liberación, pro BNP-108 se divide por efecto de la proteasa furina en el fragmento aminoterminal (NT-proBNP), péptido de 76 aminoácidos y en una molécula peptídica madura, que se corresponde con la hormona biológicamente activa (BNP). Esta liberación equimolar y los fragmentos de NT-proBNP y BNP ofrecen el mismo significado clínico.¹⁷

En humanos, BNP y NT-proBNP se encuentran fundamentalmente en el miocardio ventricular izquierdo, pero también son detectables en el tejido auricular y ventricular derecho. Los estudios en animales muestran que la inducción miocárdica y la

secreción de los péptidos tipo B en situación de estrés miocárdico es rápida, con valores detectables en sangre a los pocos minutos después del estímulo.²²

Aunque proceden de un precursor común, BNP y NT-proBNP presentan diferencias considerables en muchos aspectos. Como molécula biológicamente activa, BNP se elimina de la circulación mediante receptores específicos y también puede ser degradada en sangre periférica por endopeptidasas neutras. Su vida media es de tan sólo 18 minutos. Además, los niveles de BNP son poco estables in vitro, descendiendo de manera significativa durante las primeras 24 horas tras la extracción de la muestra sanguínea. NT-proBNP es una molécula biológicamente inerte y, como tal, no tiene mecanismos de eliminación activos. Su vida media es aproximadamente de 60-120 minutos, presentando metabolismo renal. NT-proBNP es más estable que BNP, mostrando muy pocas variaciones en su concentración plasmática hasta 72 horas después de la extracción de la muestra.²³

Actualmente existen analizadores para determinar el valor de NT-proBNP en suero del paciente mediante inmunoanálisis automatizado, obteniéndose los resultados en tan solo 20 minutos.²³

Las principales acciones del BNP son aumentar el filtrado glomerular e inhibir la reabsorción de sodio, estimular la vasodilatación, inhibir el sistema nervioso autónomo simpático e inhibir el eje renina-angiotensina-aldosterona, en respuesta al estiramiento del miocito.²³

Se ha destacado la importancia del NT-proBNP como factor pronóstico de morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca y se ha descrito una asociación entre las concentraciones sanguíneas de NT-proBNP y la respuesta al tratamiento médico administrado.²³

PREVENCIÓN

Además del monitoreo y la disminución de las dosis de antraciclinas se han probado diversas estrategias para prevenir o reducir la cardiotoxicidad inducida por

antraciclina. Entre estas se incluyen el desarrollo de análogos de antraciclina menos cardiotóxicos como la idarrubicina, el uso de antraciclina liposomales, la reducción de las dosis acumuladas y el uso de diferentes agentes cardioprotectores como el dexrazoxane.⁶

El efecto cardioprotector de la coenzima Q10, de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, o de los beta-bloqueantes, administrado junto a antraciclina no ha sido demostrado.¹¹

Otra estrategia de prevención recientemente propuesta, es el uso de nuevos fármacos como las antraciclina liposomales, que han demostrado en estudios pre-clínicos y clínicos una menor toxicidad cardíaca manteniendo las mismas respuestas al tratamiento. En modelos animales, la doxorubicina encapsulada en liposomas era capaz de reducir su concentración sérica en el corazón y mucosa gastrointestinal en comparación con la doxorubicina convencional, manteniendo la eficacia antitumoral en tumores experimentales. A pesar de la reducción de los efectos tóxicos que se asocian al uso de la doxorubicina liposómica, los ensayos clínicos realizados hasta la fecha no han identificado una ventaja de supervivencia clara para estas formulaciones en comparación con el uso de doxorubicina convencional.¹¹

CARDIOPROTECCIÓN CON DEXRAZOXANE

El dexrazoxane es una bis-dioxopiperazina compuesto que entra fácilmente a las células y se hidroliza para formar un potente quelante de metales pesados, especialmente hierro, zinc y cobre. Cómo las antraciclina causan miocardiopatía aún no se entiende completamente, pero se puede implicar la capacidad de los metales pesados (especialmente hierro, en forma de ferritina) de generar radicales libres que dañan las membranas de los cardiomiocitos y las estructuras intracelulares. Por tanto, la quelación del hierro por el dexrazoxane protege del daño cardíaco inducido por antraciclina. Muchos estudios han confirmado el efecto protector del dexrazoxane.⁷

El dexrazoxane es permeable a las células y se distribuye rápidamente a los tejidos. Su metabolito activo (ADR-925), es capaz de quelar iones férricos (Fe^{3+}) que evitan la formación de complejos antraciclina- Fe^{3+} , lo que reduce la incidencia de cardiotoxicidad. Es el enantiómero (+) de la mezcla racémica razoxane (ICRF-159), compuesto utilizado inicialmente en humanos como agente antineoplásico, y que demostró tener capacidad para reducir la toxicidad cardiaca en animales de laboratorio tratados con doxorubicina.²⁴

El ICRF-187 es cinco veces más soluble que el ICRF-159, también empezó a probarse como antineoplásico en humanos, a partir de 1981, pero por su capacidad para reducir la toxicidad por antraciclinas, pasó a utilizarse solo como cardioprotector, inicialmente en animales de laboratorio y luego en humanos.²⁴

El mecanismo exacto por el que el dexrazoxane tiene el efecto cardioprotector aún no se ha precisado por completo; sin embargo, con base en las pruebas disponibles, se plantea que el mecanismo de acción más importante es su capacidad para quelar iones metálicos, en especial el hierro. El dexrazoxane es permeable a las células y se distribuye rápidamente en los tejidos, las mayores concentraciones de la sustancia principal inalterada y del producto hidrolizado se alcanzan en el hígado y los riñones. En condiciones fisiológicas (37°C y pH 7.4) el dexrazoxane es rápidamente hidrolizado en el hepatocito por la enzima zinc hidrolasa DHPasa (dihidropirimidinasa) formándose los metabolitos B (N-(2-amino-2-oxoetil)-N-[(1S)-2-(3,5-dioxo-1-piperazinil)-1-metiletil]-N-[(2S)-2-(3,5-dioxo-1-piperazinil)propil]glicina).²⁴

Posteriormente, estos metabolitos B y C son nuevamente hidrolizados por otra enzima zinc hidrolasa, la DHOasa (Dihidroorotasa), y forman el metabolito ADR-925 (N, N_-[(1S)-1-metil-1,2—etanedil] bis [N-(2-amino-2-oxoetil) glicina), el cual tiene la capacidad para quelar los iones férricos (Fe^{3+}) de los complejos antraciclina- Fe^{3+} o fijar el hierro libre, y previenen la formación de radicales libres. El ADR-925 coexiste en el tejido cardiaco en cantidades suficientes para quelar el hierro y evitar el daño ocasionado por la formación de los radicales libres antes de que el dexrazoxane sea eliminado.²⁴

Las enzimas zinc-hidrolasas DHPasa y DHOasa actúan en forma secuencial y concertada para lograr el metabolismo total del dexrazoxane a su metabolito activo ADR-925, mientras que la DHPasa solo está presente en el hígado y el riñón, pero no en el corazón; la DHOasa coexiste en una variedad de tejidos, incluidos el corazón, hígado, riñón, eritrocitos y leucocitos. Las diidroorotasas extracelulares permiten la rápida formación de ADR-925 incluso en el plasma, lo cual facilita la eliminación de hierro libre contribuyendo a la sideruria observada en pacientes a los que se les administra dexrazoxane; sin embargo, estudios recientes muestran que esto quizá no contribuya a proteger el corazón debido al limitado acceso a los pool de hierro en compartimientos celulares críticos o porque en presencia de calcio su absorción se ve muy disminuida, presumiblemente debido a que forman un complejo con calcio.²⁴

Los datos sobre las interacciones farmacocinéticas son limitados con antineoplásicos que no sean doxorrubicina, epirrubicina, ciclofosfamida, etopósido, 5-fluoruracilo y paclitaxel, pero se plantea que el dexrazoxane puede incrementar levemente la toxicidad hematológica cuando se usa simultáneamente con fármacos antineoplásicos o radioterapia. Se ha evaluado el efecto del dexrazoxane en las principales isoenzimas del citocromo P450 (CYP1A, CYP2C9, CYP2C29, CYP2D6 y CYP3A4) y ninguna de éstas se ha inhibido. Aunque la información es muy escasa, se recomienda precaución cuando se utiliza dexrazoxane simultáneamente con anfotericina B, agentes anti-tiroideos, azatioprina, cloranfenicol, colchicina, ganciclovir, interferón o ziduvudina, porque puede incrementar los efectos hematológicos de estas medicinas. En pacientes que utilizan anticoagulantes orales se recomienda un monitoreo más estricto.²⁴

Su seguridad clínica y eficacia han sido evaluadas adecuadamente, en cerca de dos mil pacientes mediante diversos ensayos clínicos controlados aleatorizados. Aproximadamente la mitad de estos pacientes que habían alcanzado dosis de doxorrubicina iguales o superiores a 300mg/m², y recibieron por primera vez antraciclinas, se trataron con dexrazoxane. La mayoría de los pacientes fueron adultos con cáncer de mama, pero también niños con sarcomas, leucemias y otras

neoplasias. La tolerancia fue buena y los datos registrados indican que el fármaco no aumenta la incidencia ni la gravedad de la toxicidad de los regímenes quimioterápicos con antraciclinas.²⁴

La evidencia clínica confirma su utilidad cardioprotectora, porque reduce la incidencia de insuficiencia cardíaca y de toxicidad subclínica, sin afectar la supervivencia. Se necesitan más ensayos clínicos controlados aleatorizados, de preferencia multicéntricos, que evalúen el efecto del dexrazoxane en más padecimientos y desde el inicio de la terapia, incluyendo el uso de biomarcadores como las troponinas, entre otros.²⁴

Dexrazoxane está licenciado en Europa desde 1992 para la prevención de la miocardiopatía asociada a la administración de antraciclinas. Fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos para la prevención de cardiotoxicidad crónica acumulativa originada por la doxorrubicina o epirubicina.²⁴

ANTECEDENTES

La evaluación de la función cardíaca previa, durante y posterior al uso de antracíclicos ha sido ampliamente estudiada.

En el 2007, Stapleton y colaboradores¹ describieron un estudio retrospectivo de todos los ecocardiogramas realizados en el Texas Children's Hospital de Houston de diciembre de 2002 a diciembre de 2004 en niños con exposición previa a antraciclinas. Incluyeron datos tomados por el modo M, como el diámetro diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo, el grosor sistólico y diastólico de la pared

posterior del ventrículo izquierdo, el grosor sistólico y diastólico de la pared septal y la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo.

Se midieron además en el modo tisular el flujo auriculoventricular y el flujo del tracto de salida ventricular izquierdo para medir el tiempo de relajación isovolumétrico, el tiempo de contracción isovolumétrico y el tiempo de eyección ventricular. El índice de rendimiento miocárdico se calculó a partir de estos valores. Además se midieron en trazos Doppler de ambas válvulas auriculoventriculares las onda tempranas (E) y tardías (A). Las mediciones longitudinales del Doppler tisular incluyeron velocidades tempranas (Ea), auricular (Aa) y sistólica (Sa) en el lateral mitral, el septum interventricular y en la pared lateral de la tricúspide en el eje apical cuatro cámaras. Con Doppler tisular se calcularon las relaciones Ea/Aa y E/Ea. Los datos de los pacientes se compararon con pacientes controles sanos, sin cardiopatía congénita.¹

Dentro de los resultados, incluyeron un total de 151 pacientes (90 masculinos). La neoplasia maligna más común fue la leucemia linfocítica aguda, seguida por el linfoma de Hodgkin y el neuroblastoma. La edad media en el momento de la toma de ecocardiograma fue de 11 años, mientras que la dosis media de antraciclina fue de 200 mg/m². Los ecocardiogramas se realizaron a una mediana de 8.1 meses después de la dosis más reciente de antraciclina. La fracción de acortamiento media fue de 36.3%.¹

No hubo diferencias significativas en el índice de rendimiento miocárdico entre los dos grupos en el ventrículo izquierdo, sin embargo, el IRM del ventrículo derecho para la cohorte de pacientes fue significativamente menos que la del grupo control, aunque todavía dentro de límites normales. La relación E/A de la válvula mitral y E/A de la válvula tricuspídea fueron significativamente menores en la cohorte de pacientes en comparación con el grupo control. Estos cambios fueron observados incluso en dosis bajas acumuladas de antracíclicos.¹

Kocabas, Kardelen, Ertug y colaboradores² en el 2013 en un Hospital de Turquía evaluaron la cardiotoxicidad progresiva crónica temprana en los ventrículos izquierdo y derecho con dosis acumulativas crecientes de antraciclina. Evaluaron

72 pacientes en el primer año después del tratamiento con doxorubicina y/o daunorrubicina y 31 controles sanos. Se realizó además análisis del intervalo QT antes y después del tratamiento en 27 pacientes recién diagnosticados.

Los datos ecocardiográficos de todos los exámenes de los 72 pacientes se clasificaron en tres grupos de acuerdo a la dosis acumulativa de antraciclinas: grupo I menor a 120 mg/m²SC; grupo II de 120 a 240 mg/m²SC; y grupo III mayor a 240 mg/m²SC. Los parámetros sistólico y diastólico se analizaron por ecocardiografía convencional y por Doppler tisular y se compararon con los controles sanos. Dentro de sus resultados destaca la prolongación del intervalo QT significativo después del tratamiento con antraciclinas.²

La disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda fue estadísticamente significativa en los grupos II y III. Se observaron anormalidades en la función diastólica en el ventrículo derecho y en la función sistólica del ventrículo izquierdo, incluso con una dosis acumulativa de antraciclina de 120 mg/m²SC por IRM.²

Publicado en *Pediatric Blood Cancer* en el 2011 por Temming, Qureshi, Hardt y colaboradores³, un estudio de prevalencia y predictores de cardiotoxicidad en un hospital pediátrico de Reino Unido. Se revisaron retrospectivamente 124 niños tratados con antraciclinas por leucemia mieloide aguda en un solo centro de referencia entre noviembre de 1987 y septiembre de 2004. La cardiotoxicidad subclínica se definió como una fracción de acortamiento menor del 28% y la cardiomiopatía clínica cuando presenta evidencia de insuficiencia cardiaca, y ambos fueron clasificados como cardiotoxicidad tardía un año después de completar el tratamiento de primera línea.³

Dentro de sus resultados se encontró que la supervivencia acumulada fue de 61% a los 10 años. La prevalencia de cardiotoxicidad temprana y tardía fue de 13.7% y 17.4% respectivamente. La cardiotoxicidad fue un fuerte predictor de supervivencia y los niños que recibieron tratamiento de rescate después de una recaída mostraron una tendencia al aumento de la cardiotoxicidad tardía. La cardiotoxicidad subclínica se resolvió en todos los casos excepto en uno, pero la cardiomiopatía clínica

siempre requirió de tratamiento farmacológico continuo. Dos niños murieron a consecuencia de cardiomiopatía y seis permanecieron en tratamiento médico.³

En abril de 2013 Navarrete y colaboradores⁴ realizaron en el Hospital Infantil de México un estudio descriptivo sobre la evolución de los índices de funcionamiento cardiaco reportados por ecocardiografía durante el tratamiento de niños con cáncer con esquemas que contenían antraciclinas. Se incluyeron pacientes pediátricos con diagnóstico de osteosarcoma y leucemia mieloide aguda tratados entre enero de 2006 y mayo de 2011 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. En el expediente clínico se documentaron los valores de las fracciones de eyección y acortamiento reportadas antes de cada ciclo.

En cuanto a sus resultados, la fracción de eyección prácticamente no sufrió variaciones hasta el sexto ciclo de tratamiento a una dosis acumulada de 332.5mg/m²SC, para posteriormente decaer de forma acelerada. En la fracción de acortamiento el mayor cambio se produjo después del séptimo ciclo, a una dosis acumulada de 450 mg/m²SC. ⁴

JUSTIFICACIÓN

MAGNITUD

Las antraciclinas son medicamentos antineoplásicos ampliamente utilizados para el tratamiento del cáncer en la edad pediátrica; cerca del 60% de los niños con patología neoplásica son tratados con estos agentes. En nuestro hospital se atienden en la consulta externa de Hematología pediátrica aproximadamente 30 pacientes a la semana con diagnóstico de leucemia aguda. En el servicio de hospitalización el 50% de los pacientes tienen dicho diagnóstico. A pesar de que estos fármacos son excelentes quimioterapéuticos, sus efectos adversos a nivel

cardiovascular son irreversibles, influyendo en la calidad de vida de los pacientes sobrevivientes, es por esto que es importante detectar de manera temprana el daño miocárdico.

FACTIBILIDAD

El estudio fue factible, dado que se cuenta con un número considerable de pacientes con diagnóstico de leucemia en distintas fases del tratamiento. Se cuenta también con el recurso del gabinete de cardiología pediátrica donde se realiza ecocardiograma, radiografía de tórax y electrocardiograma. Además se cuenta con subespecialistas en cardiología pediátrica y hematología pediátrica en un hospital de tercer nivel de atención.

TRASCENDENCIA

El detectar tempranamente la cardiotoxicidad pudiera influir en el pronóstico y calidad de vida de los pacientes con leucemia aguda que reciben antraciclinas, así como plantear medidas de prevención de la misma.

VULNERABILIDAD

Las debilidades de este estudio es que se trata de modelo descriptivo, no se establece causalidad, el tamaño de la muestra está ajustado para un tiempo corto del estudio y no se cuenta con grupo comparativo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de las complicaciones cardiovasculares en pacientes pediátricos con leucemia en tratamiento con antraciclinas en un hospital de tercer nivel?

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de complicaciones cardiovasculares en pacientes pediátricos en tratamiento con antraciclinas en un hospital de tercer nivel.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.-Describir las características clínicas de los pacientes que presentan complicaciones cardiovasculares.
- 2.- Evaluar las complicaciones cardiovasculares tales como: arritmias, miocardiopatía dilatada, disfunción ventricular, hipertensión pulmonar.
- 3.-Determinar la dosis acumulada y la presencia de complicaciones cardiovasculares en los pacientes con leucemia que reciben antraciclinas.
- 4.-Establecer la duración del tratamiento y la aparición de complicaciones en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de investigación de estudio

Estudio transversal descriptivo

Universo de trabajo

Pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda en seguimiento actual por el servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría

Tamaño de la muestra

No se realizó cálculo de tamaño muestral puesto que se incluirán a todos los pacientes que cumplan con criterios en tiempo estipulado del estudio.

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

Crterios de seleccin

Crterios de inclusin:

- Pacientes con diagnstico de leucemia aguda que recibieron antraciclinas atendidas en UMAE Hospital de Pediatrfa del Centro Mdico Nacional de Occidente del IMSS en el tiempo de julio de 2017 a noviembre del 2017.
- Edades entre 0 y 16 aos.
- Consentimiento firmado por los padres para participar en el estudio.

Crterios de no inclusin:

- Expediente clnico incompleto.
- Pacientes que a pesar de reunir criterios de inclusin, no acepten participar en el estudio.
- Falta de cualquiera de los auxiliares de diagnstico siguientes: Radiografa de tmax, electrocardiograma o reporte de ecocardiograma.
- Antecedente de cardiopata congénita.

Hipótesis

- Por el tipo de estudio no se requiere de hipótesis.

VARIABLES

-Dependiente: Complicaciones cardiovasculares

-Independientes:

-Edad

-Género

-Edad al diagnstico de leucemia

-Signos y sntomas cardiovasculares

-Mediciones ecocardiogrficas de funcin ventricular

-Tiempo de evolucin de la enfermedad

-Tipo de tratamiento otorgado

-Complicaciones presentadas

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Edad	Cuantitativa	Continua	Meses	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo
Género	Cualitativa	Nominal	Femenino/ Masculino	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer
Tipo de leucemia	Cualitativa	Nominal	1.-Leucemia linfoblástica aguda de células T 2.-Leucemia linfoblástica aguda de células B 3.-Leucemia mieloide	Tipo de leucemia que tiene el paciente según los resultados histopatológicos, inmunotipificación o ambos.
Edad al diagnóstico de leucemia	Cuantitativa	Continua	Meses	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo al diagnóstico de leucemia
Tipo de antraciclina	Cualitativa	Nominal	1.-Doxorrubicina 2.-Daunorrubicina 3.-Epirubicina 4.-Idarrubicina	Nombre genérico de la antraciclina aplicada al paciente.
Fase del tratamiento	Cualitativa	Nominal	1.-Inducción a la remisión 2.-Consolidación 3.-Mantenimiento	Etapa del protocolo de quimioterapia en que se encuentra el paciente.

Fecha de aplicación de antraciclina	Cuantitativa	Continua	Día, mes y año	Día en que se aplicó la última dosis de antraciclina
Dosis acumulada total de antracíclico	Cuantitativa	Continua	Mg/m2SC	Total de dosis de antraciclina que han recibido el paciente, sumando las dosis de cada fase del protocolo.
Utilización de dexrazoxane	Cualitativa	Nominal	Si/ No	Aplicación de dexrazoxane durante el tratamiento con antraciclina
Fármacos quimioterapéuticos asociados	Cualitativa	Nominal	1.-Esteroides 2.-Vincristina 3.-L-asparaginasa 4.-Metotrexate 5.-Ciclofosfamida 6.-Citarabina 7.-Etopósido 8.-6-mercaptopurina	Quimioterápico utilizado conjuntamente con antraciclina.
Signos y síntomas cardiovasculares	Cualitativa	Nominal	1.-Disnea 2.-Palpitaciones 3.-Síncope 4.-Cianosis 5.-Hepatomegalia 6.-Edema 7.-Hipertensión arterial	Características clínicas presentadas por el paciente durante o posterior a la administración de antraciclina.
Hallazgos en radiografía de tórax	Cualitativa	Nominal	1.-Normal 2.-Cardiomegalia 3.-Derrame pericárdico	Características encontradas en la radiografía de tórax
Hallazgos electrocardiográficos	Cualitativa	Nominal	1.-Normal 2.-Elevación del segmento ST 3.-Onda T negativa	Características encontradas en el electrocardiograma

			4.-Prolongación del intervalo QT 5.-Arritmias 6.-Criterios de hipertrofia ventricular izquierda	
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por métodos de Simpson y Teicholz	Cualitativa	Ordinal	Normal: >55% Disminuida: <55%	Fracción total del volumen del ventrículo izquierdo al final de la diástole que es expulsado durante la sístole cuantificado por métodos de Simpson y Teicholz
Fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo (FA)	Cualitativa	Ordinal	Normal: > 30% Disminuida: <30%	Porcentaje de acortamiento del diámetro del ventrículo izquierdo en la sístole.
Fracción de acortamiento del ventrículo derecho (FA)	Cualitativa	Ordinal	Normal: >30% Disminuida: <30%	Porcentaje de acortamiento del diámetro del ventrículo derecho en la sístole
Desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo (TAPSE)	Cualitativa	ordinal	Normal: z score de -1.99 a +1.99 Hiperdinamia: z score > 0 = +2 Disfunción: z score < 0 = -2	Milímetros de desplazamiento del anillo tricuspídeo en sístole
Z score del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DDVI)	Cualitativa	Ordinal	Normal: z score de -1.99 a +1.99 Dilatado: z score > 0 = +2 Hipoplásico: z score < 0 = -2	Puntuación Z en relación a la superficie corporal del paciente en la medición del DDVI
Z score del diámetro sistólico del	Cualitativa	Ordinal	Normal: z score de -1.99 a +1.99	Puntuación Z en relación a la superficie corporal

ventrículo izquierdo (DSVI)			Dilatado: z score > 0 = +2 Hipoplásico: z score < 0 = -2	del paciente en la medición del DSVI
Presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP)	Cualitativa	Nominal	1.-Normal: PSAP menor a 50 mmHg 2.-Hipertensión pulmonar: PSAP mayor a 50 mmHg	Presión sistólica de la arteria pulmonar calculada por insuficiencia tricuspídea
Índice de rendimiento miocárdico (Índice de Tei)	Cualitativa	Nominal	1.-Normal: 0.34 - 0.42 2.-Disfunción:> 0.42	Índice de función global o de contracción y relajación isovolumétrica.
Medición de strain longitudinal del ventrículo izquierdo	Cualitativa	Nominal	1.-Normal: -20 +/-2 2.-Disfunción: < -18	Cambio de tamaño de la fibra miocárdica desde el reposo a su máximo estiramiento.
Flujo pico temprano/ flujo de velocidad atrial mitral (E/A)	Cualitativa	Nominal	1.-Normal 1-1.5 2.-Alteración en la relajación <1 3.-Restrictivo: >1.5	Relación entre la onda E y A de la válvula mitral.
Flujo pico temprano/ flujo de velocidad atrial tricuspídea (E/A)	Cualitativa	Nominal	1.-Normal 1-1.5 2.-Alteración en la relajación <1 3.-Restrictivo: >1.5	Relación entre la onda E y A de la válvula tricuspídea.

DESCRIPCIÓN Y DESARROLLO DEL TRABAJO

1.- Los pacientes fueron seleccionados del área de hospitalización del servicio de hematología pediátrica y valorados por el servicio de cardiología pediátrica donde se tomaron signos vitales, frecuencia cardiaca, tensión arterial, peso y talla e ingresaron a la consulta de cardiología donde se realizará interrogatorio dirigido y

exploración cardiovascular. Se evaluó la radiografía de tórax y el electrocardiograma en búsqueda de las alteraciones previamente descritas.

2.- Se realizó ecocardiograma transtorácico por el mismo operador en los mismos equipos ecocardiográficos en el que se buscó de forma objetiva la presencia de alteraciones de la función cardiaca determinando la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, diámetro sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo, medición de relación E/A mitral y tricuspídeo, índice de rendimiento miocárdico, así como el reporte de la existencia de cualquier otra patología cardiaca al momento del estudio.

3.- Por último se vaciaron los datos en una hoja de recolección de información y posteriormente en formato Excel.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- La información se registró directamente en una base de datos en el programa Microsoft Excel 2016 en Windows 10.
- Al finalizar, se importó para su análisis en el Programa estadístico IBM SPSS versión 22 para Windows. Se realizaron las gráficas en este mismo programa.
- Los resultados se sometieron a un análisis estadístico con:
- **Estadística descriptiva**
 - **Variables cualitativas:**
 - Frecuencias y proporciones.
 - **Variables cuantitativas:**
 - Medias y desviaciones estándar en caso de ser paramétrica.
 - Medianas y rangos si no son paramétricas.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA

La UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico de Occidente cuenta con un laboratorio y equipo de vanguardia así como personal entrenado para los procedimientos que se requieren para este proyecto. Los insumos necesarios de papelería y software fueron cubiertos por el investigador principal y la tesista, por lo que esta investigación no requiere de financiamiento.

Se realizaron los estudios ecocardiográficos en ultrasonido Philips IE33 con sondas S8 y S5 de acuerdo al peso del paciente; se utilizó el software incluido en el equipo para Doppler tisular. Además, se realizó strain longitudinal en ultrasonido GE Vivid q.

Se cuenta con los recursos humanos de la tesista, de la directora de tesis que es cardióloga pediatra, con alta especialidad en ecocardiografía pediátrica, con amplia experiencia en medición de función ventricular en sus distintas variantes. La asesora metodológica es Maestra en Ciencias Médicas y actualmente doctorante en Ciencias Médicas ha presentado trabajos de investigación así como algunos artículos publicados además ha sido asesor y revisor de tesis de postgrado.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título II, Capítulo I, artículos 17 y 23, se clasifica por sus características como un estudio con riesgo mínimo. Se realizó consentimiento informado de padres o tutores legales de los menores que participen, previo conocimiento de los objetivos y propósitos del estudio, posibles efectos adversos relacionados con la toma del estudio y la duración del mismo. Se encuentra dentro de las consideraciones éticas de acuerdo al Código de Nuremberg y la Declaración de Helsinki modificada en 2012.

Los datos obtenidos mediante el instrumento de recolección fueron para el uso exclusivo de los investigadores y para su análisis se identificaron con un código numérico según el orden de recolección y con el número de seguridad social.

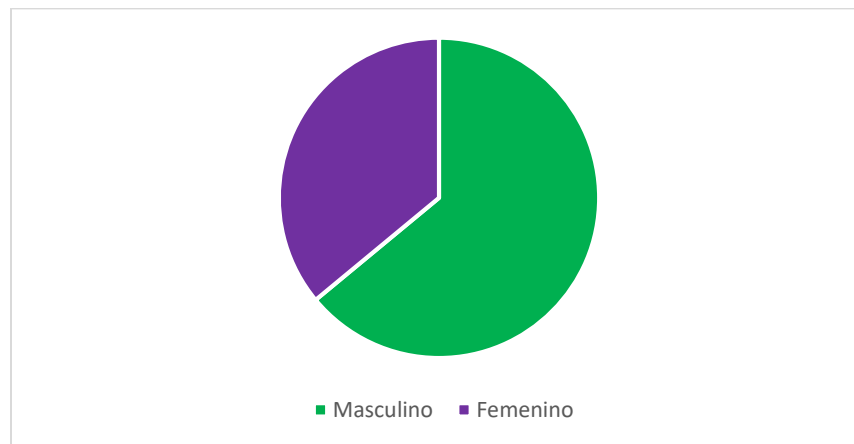
Además, este protocolo de investigación fue sometido para su revisión y dictamen por el Comité Local de Ética e Investigación en Salud de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.

RESULTADOS

A) Datos socio-demográficos

Durante el periodo de octubre de 2017 a enero de 2018 se incluyeron en este estudio 58 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. En cuanto al género, son 37 niños (64%) y 21 niñas (36%) (Gráfica 1), con edades comprendidas entre 3 y 13 años, con una edad media de 6 años.

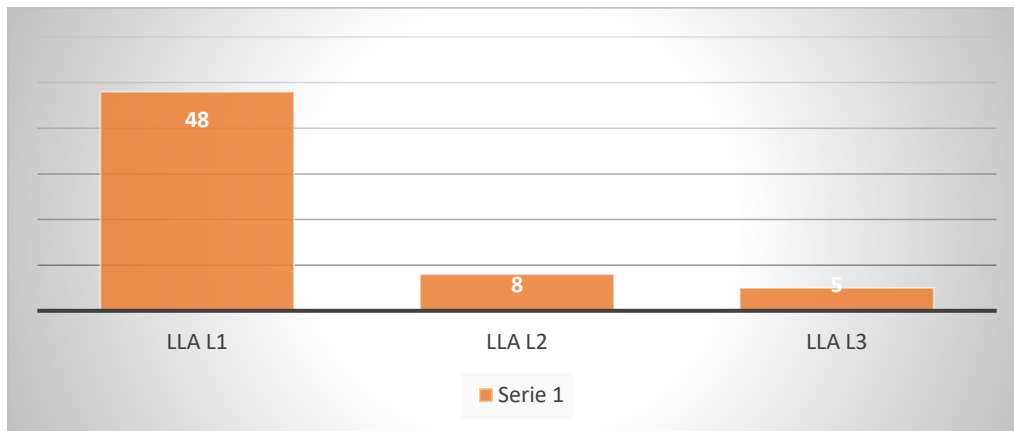
Gráfica 1. Distribución de género en los pacientes con leucemia (n=58)



B) Características clínicas, radiográficas y electrocardiográficas

La leucemia linfocítica aguda más frecuente fue la L1 en 45 pacientes (77.6%), seguida de la leucemia aguda L2 en el 13.8%. (Gráfica 2)

Gráfica 2. Clasificación de la leucemia aguda en los pacientes estudiados (n=58)



La mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular (82.8%). Dentro de los síntomas presentados el más común fue disnea (12.1%) seguido de palpitaciones (5.2%).

La radiografía de tórax fue normal en el 95% de los pacientes, encontrando cardiomegalia leve solamente en 3 pacientes los cuales se detectó derrame pericárdico sin repercusión hemodinámica. En el electrocardiograma no se encontraron datos relevantes, solamente alteraciones inespecíficas. (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas, radiográficas y electrocardiográficas de los pacientes con leucemia (n=58)		
SIGNOS Y SÍNTOMAS		
Asintomático	48 (n)	82.8%
Disnea	7 (n)	12.1%
Palpitaciones	3 (n)	5.2%

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX		
Normal	55 (n)	95%
Cardiomegalia	3 (n)	5%
ELECTROCARDIOGRAMA		
Normal	42 (n)	72.4%
Elevación del segmento ST	6 (n)	10.3%
Onda T negativa	10 (n)	17.2%

C) Tratamiento utilizado

En cuanto a la quimioterapia utilizada en los distintos protocolos que se administran en esta unidad, la daunorrubicina fue utilizada en el 64% de los casos, seguida de la doxorubicina en el porcentaje restante. Se utilizó dexrazoxane en el 96.6% de los pacientes como cardioprotector. Se utilizaron ocho quimioterápicos distintos de acuerdo al protocolo elegido por cada médico tratante, siendo los esteroides utilizados en el 100% de los pacientes en la fase de inducción a la remisión.

Con respecto a la fase del tratamiento, se incluyeron los pacientes del área de hospitalización, siendo más frecuente la inducción a la remisión (32.8%) seguida de la fase de mantenimiento (27.6%). La dosis acumulada por metro cuadrado de superficie corporal fue menor a 100 mg en 55.2% de los casos. Ningún paciente recibió dosis mayores a 300 mg/m²SC. (Tabla 2)

Tabla 2. Características de la quimioterapia utilizada en los pacientes con leucemia (n=58)

Característica descrita	Pacientes con leucemia
Antraciclina utilizada	
Doxorrubicina	21 (36%)
Daunorrubicina	37 (64%)
Fase del tratamiento	
Inducción a la remisión	19 (32.8%)
Consolidación	13 (22.4%)
Mantenimiento	16 (27.6%)
Vigilancia	5 (8.6%)
Reinducción	5 (8.6%)
Uso de dexrazoxane	
Si	56 (96.6%)
No	2 (3.4%)
Dosis acumulada	
<100 mg/m ² SC	32 (55.2%)
101 -200 mg/m ² SC	17 (29.3%)
201- 300 mg/m ² SC	9 (15.5%)
>301 mg/m ² SC	0 (0%)

D) Datos ecocardiográficos

En la evaluación ecocardiográfica de los pacientes incluidos en el estudio se midió la presión sistólica de la arteria pulmonar por medio de la ecuación de Bernoulli tomando como valor la insuficiencia tricuspídea, resultando normal en todos los pacientes.

Dentro de los parámetros ecocardiográficos para medir la función sistólica del ventrículo derecho, encontramos que el TAPSE fue normal en 40 pacientes (69%), disminuido en 6 pacientes (10.3%) e incrementado en 12 pacientes (20.7%). La función diastólica del ventrículo derecho representada por la relación E/e´ medida por Doppler tisular se encontró conservada en 56 pacientes (96%) y disfunción diastólica en 2 pacientes (4%). No hubo asociación entre la dosis acumulada y la presencia de disfunción sistólica y diastólica del ventrículo derecho. (Tabla 3).

Tabla 3. Función sistólica y diastólica ventricular derecha vs dosis acumulada de antracíclicos (mg/m²SC)

	<100	101-200	201-300	Valor de p*
Función sistólica del VD por TAPSE				0.177
Normal, n (%)	26 (44.8)	9 (15.5)	5 (8.6)	
Anormal, n (%)	6 (10.7)	20 (32.3)	4 (6.8)	
Función sistólica del VD por FAVD				0.176
Normal, n (%)	31 (53.4)	17 (29.3)	8 (13.7)	
Anormal, n (%)	1 (1.7)	0 (0)	1 (1.7)	
Función sistólica del VD por onda S VD				0.88
Normal, n (%)	25 (43.1)	12 (20.6)	6 (10.3)	
Anormal, n (%)	13 (12)	5 (8.6)	3 (5.1)	
Función diastólica del VD por relación E/e´VD				0.22
Normal, n (%)	32 (55.1)	16 (27.5)	8 (13.7)	
Anormal, n (%)	0 (0)	1 (1.7)	1 (1.7)	

*= Chi cuadrada de Pearson

Dentro de la evaluación de la función sistólica del ventrículo izquierdo, se encontró disfunción ventricular en un solo paciente (1.7%) tomando en cuenta la FEVI, en fase de reinducción a la remisión con dosis acumulada de 250 mg/m²SC, en el cual se administró levosimendán por 72 horas a 0.1 mcg/kg/min, teniendo mejoría clínica importante e incremento de la fracción de eyección a 60%.

En cuanto al método utilizado para la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, ambos métodos tuvieron mediciones similares. (Tabla 4).

Tabla 4. Fracción de eyección por método de Simpson y Teicholz (n=58)

	Mediana	Min- Max
FEVI por método de Simpson*	67	45-78
FEVI por método de Teicholz*	69	48-80

*Prueba de K-S < 0.05; Min = valor mínimo, Máx.= valor máximo.

La función diastólica estuvo comprometida en 9 pacientes (15.5%) tomando en cuenta la relación E/A de la válvula mitral, y por Doppler tisular en la medición de la onda E/e´ lateral en 3 pacientes (5.2%).

Al comparar los distintos métodos de evaluación sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, se encontró disminución de la onda S lateral en los pacientes con dosis acumulada entre 201 y 300 mg/m²SC (p= 0.02) y disminución del porcentaje de strain longitudinal en el mismo grupo (p= 0.04).

Tabla 5. Función sistólica y diastólica ventricular izquierda vs dosis acumulada de antracíclicos (mg/m²SC)

	<100	101-200	201-300	Valor de p*
Función sistólica del VI por FEVI				0.063
Normal, n (%)	32 (55.1)	17 (29.3)	8 (13.7)	
Disfunción, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)	
Función sistólica del VI por onda S lateral				0.02
Normal, n (%)	30 (51.7)	16 (27.5)	7 (12)	
Anormal, n (%)	2 (3.4)	1 (1.7)	2 (3.4)	
Función sistólica del VI por strain longitudinal				0.04
Normal, n (%)	30 (51.7)	16 (27.5)	6 (10.3)	
Anormal, n (%)	2 (3.4)	1 (1.7)	3 (5.1)	
Función diastólica del VI por relación E/e' lateral				0.62
Normal, n (%)	31 (53.4)	16 (27.5)	8 (13.7)	
Anormal, n (%)	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)	
Función diastólica del VI por relación E/A VM				0.27
Normal, n (%)	28 (48.2)	15 (25.8)	6 (10.3)	
Anormal, n (%)	4 (6.8)	2 (3.4)	3(5.1)	

*= Chi cuadrada de Pearson

El strain longitudinal fue normal en 52 pacientes (89.7%) y disminuido en 6 pacientes (10.3%). Comparando este método con otros que miden la función sistólica ventricular izquierda, se encontró significancia estadística en el índice de Tei (p=0.001) y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (p= 0.003). (Tabla 6).

Tabla 6. Comparación del strain Ingitudinal vs métodos de función ventricular izquierda.

	Strain bajo	Strain normal	Valor de p*
FEVI			0.003
Normal, n (%)	5 (8.6)	52 (89.6)	
Disfunción, n (%)	1 (1.7)	0 (0)	
Onda S lateral			0.15
Normal, n (%)	5 (8.6)	48 (82.7)	
Anormal, n (%)	1 (1.7)	4 (6.8)	
Índice de Tei			0.001
Normal, n (%)	3 (5.1)	45 (77.5)	
Anormal, n (%)	3 (5.1)	7 (12)	

*= Chi cuadrada de Pearson

DISCUSIÓN

Las antraciclinas son fármacos eficaces en la quimioterapia de pacientes con cáncer y son ampliamente utilizadas para tratar tumores sólidos y leucemias, tanto en niños como en adultos. Se han incorporado en más del 50% de los protocolos para tratar el cáncer pediátrico y, en conjunto con otros quimioterapéuticos, ha contribuido a aumentar hasta en un 80% la supervivencia a largo plazo de los niños y jóvenes diagnosticados con cáncer. No obstante, dado su potencial efecto cardiotoxico, cuando son utilizadas en la práctica clínica se deben tomar medidas para evitar la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. En nuestro hospital durante el periodo de estudio se encontró una prevalencia de cardiotoxicidad de 1.7%, comparada contra el 16% reportada en series nacionales.⁶

En referencia a los datos demográficos, nuestro grupo de estudio comprende una edad media de 6 años y predominó el género masculino donde el diagnóstico de leucemia aguda es más frecuente. Dentro de esta patología la leucemia linfoblástica aguda L1 se presentó en el 77.6% de los pacientes estudiados, coincidiendo con la literatura internacional. Debido a que se utilizan distintos protocolos para el tratamiento de la leucemia en nuestro hospital de acuerdo a la elección del médico tratante, se utilizan doxorubicina y daunorrubicina en una proporción similar. El dexrazoxane se utilizó en la mayoría de los pacientes (96.6%).

En relación con la fase del tratamiento, incluimos a los pacientes del área de hospitalización por lo que encontramos con mayor frecuencia en inducción a la remisión a 19 pacientes (32.8%), por lo que la dosis acumulada de antraciclina fue más frecuente menor a 100 mg/m²SC.

Respecto a la sintomatología cardiovascular, los pacientes se refirieron asintomáticos en el 82.8%. Los síntomas más frecuentes fueron disnea y palpitaciones, que pudieran ser causadas por causas extracardiacas. El

electrocardiograma tiene baja sensibilidad y especificidad en la evaluación de la cardiotoxicidad.¹⁶ En nuestro estudio no se encontraron alteraciones significativas, así como tampoco en la radiografía de tórax. La cardiomegalia se asoció con el hallazgo de derrama pericárdico en el ecocardiograma.

En la evaluación ecocardiográfica del ventrículo derecho, encontramos la presión pulmonar normal en el 100% de los pacientes. La función sistólica se evaluó por distintos métodos, siendo en modo M el TAPSE el parámetro más utilizado aunque con poca correlación con la fracción de acortamiento del ventrículo derecho, por lo que para definir disfunción sistólica se requiere de ambos parámetros. Siendo así, encontramos disfunción sistólica del ventrículo derecho en un paciente (1.7%).

Kocabas, Kardelen, Ertug y colaboradores² en el 2013 en un Hospital de Turquía evaluaron la cardiotoxicidad progresiva crónica temprana en los ventrículos izquierdo y derecho con dosis acumulativas crecientes de antraciclina. Se observaron anomalías en la función diastólica en el ventrículo derecho incluso con una dosis acumulativa de antraciclina de 120 mg/m²SC. En el presente estudio, la función diastólica se evaluó con la relación E/e' del ventrículo derecho por Doppler tisular estando comprometida en el 3.4% de los pacientes, con dosis acumulada de antracíclico superiores a 101 mg/m²SC.

En el estudio de Stapleton y colaboradores¹ el cual fue retrospectivo, evaluaron ecocardiogramas realizados en el Texas Children's Hospital de Houston de diciembre de 2002 a diciembre de 2004 en niños con exposición previa a antraciclina. Incluyeron diámetros ventriculares y paredes por modo M, relación E/A de ambas válvulas atrioventriculares, Doppler tisular y medición de índice de rendimiento miocárdico. Dentro de los resultados la fracción de acortamiento media fue de 36.3%.¹ En nuestro estudio, la fracción de acortamiento media fue de 39%.

No encontramos dilatación del ventrículo izquierdo por Z score de los diámetros sistólico y diastólico.

En el mismo estudio descrito previamente, no hubo diferencias significativas en el índice de rendimiento miocárdico entre los dos grupos en el ventrículo izquierdo, sin embargo, el IRM del ventrículo derecho para la cohorte de pacientes fue significativamente menos que la del grupo control, aunque todavía dentro de límites normales. Nosotros comparamos el IRM con el strain longitudinal del ventrículo izquierdo, encontrando correlación significativa ($p=0.001$).

Comparamos por dosis acumulada la función sistólica ventricular izquierda encontrando disfunción sistólica con disminución de la fracción de eyección solamente en un paciente con dosis acumulada de 240 mg/m²SC en fase de reinducción a la remisión, donde también se presentó disminución en otros parámetros de función sistólica.

En el Hospital Infantil de México Navarrete y colaboradores⁴ evaluaron la función ventricular en pacientes con osteosarcoma. En cuanto a sus resultados, la fracción de eyección prácticamente no sufrió variaciones hasta el sexto ciclo de tratamiento a una dosis acumulada de 332.5mg/m²SC, para posteriormente decaer de forma acelerada. En nuestra unidad los protocolos utilizados para tratamiento de la leucemia aguda no rebasan la dosis acumulada de 300 mg/m²SC, lo que justificaría la poca prevalencia de disminución en la fracción de eyección.

En referencia al método de adquisición de la fracción de eyección, no se encontraron diferencias significativas entre los métodos de Simpson y de Teicholz. La onda S lateral disminuyó solamente en dos pacientes con dosis acumulada entre 201 y 300 mg/m²SC.

La función diastólica fue evaluada con Doppler pulsado y tisular. Tomando en cuenta la relación E/A de la válvula mitral, se encontró disfunción diastólica en 9 pacientes (15.5%) incluso con dosis acumuladas inferiores a 100 mg/m²SC.

Recientemente se han realizado estudios sistemáticos que han demostrado que los índices de deformación (strain y strain rate) tienen alta sensibilidad en la detección subclínica de la disfunción ventricular izquierda en los pacientes en tratamiento quimioterápico. Se ha demostrado una disminución del strain global y regional circunferencial en etapas tempranas.²⁵ En nuestro estudio se encontró disminución del strain longitudinal en el 10% de los pacientes, incluso después de la aplicación de la primera dosis de antracíclicos, lo que podría hablarnos de daño miocárdico agudo.

Para finalizar, correlacionamos los distintos métodos de función sistólica ventricular izquierda con el strain longitudinal, encontrando significancia estadística en el índice de Tei ($p=0.001$) y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ($p= 0.003$).

La debilidad de nuestro trabajo deriva en que se trata de un estudio descriptivo con una pequeña población cautiva, no contamos con ecocardiograma basal previo a la aplicación de antracíclicos por lo que no se logró determinar porcentaje de disminución de la fracción de eyección al finalizar cada ciclo.

Dentro de las fortalezas del estudio es que se incluyeron nuevas técnicas para evaluar la función ventricular que pueden ayudar a detectar anomalías antes de la caída de la fracción de eyección, por lo que puede ser un punto de partida para ampliar el estudio de este grupo de pacientes.

CONCLUSIONES

- La leucemia linfoblástica aguda L1 es la más frecuente en nuestro medio.
- La cardiotoxicidad por antracíclicos en los pacientes con leucemia es un problema poco frecuente, con una prevalencia del 1.7% en nuestra unidad.
- No se encontraron anormalidades significativas en la radiografía de tórax y el electrocardiograma, aunque siguen siendo herramientas diagnósticas de utilidad para la evaluación cardiovascular integral.
- La función ventricular derecha también se ve afectada en los pacientes que reciben antracíclicos, siendo más frecuente la disfunción diastólica.
- La disminución de la fracción de eyección se observa con dosis acumuladas superiores a 200 mg/m²SC.
- No hay diferencia significativa en los distintos métodos para obtener la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, por lo que ambas son válidas.
- El strain longitudinal disminuye incluso en dosis acumuladas inferiores a 100 mg/m²SC por lo que podría ser un buen parámetro para la cardiotoxicidad aguda.

RECOMENDACIONES

- 1.-Evaluación cardiovascular completa obligatoria, incluyendo ecocardiograma basal, a todos los pacientes que recibirán antracíclicos.
2. Medición de todos los parámetros de función ventricular al final de cada ciclo y realizar comparaciones para la detección de cambios sutiles.
3. Enviar a la consulta externa de cardiología pediátrica a todos los pacientes que hayan recibido antracíclicos, incluso a los que se encuentren en vigilancia, ya que pueden presentar complicaciones cardiovasculares a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Stapleton G, Stapleton S, Martinez A, Ayres N. Evaluation of Longitudinal Ventricular Function with Tissue Doppler Echocardiography in Children Treated with Anthracyclines. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20:492-497.
- 2.- Kocabas A, Kardelen F, Ertug H and cols. Assessment of Early-Onset Chronic Progressive Anthracycline Cardiotoxicity in Children: Different Response Patterns of Right and Left Ventricles. *Pediatr Cardiol* 2013; DOI 10.1007/s00246-013-0745-x.
- 3.- Temming P, Qureshi A, Hardt J and cols. Prevalence and Predictors of Anthracycline Cardiotoxicity in Children Treated for Acute Myeloid Leukaemia: Retrospective Cohort Study in a Single Centre in the United Kingdom. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:625-630.
- 4.- Navarrete E, Zapata M, Vizcaíno A, Garduño J. El ecocardiograma y su papel en los niños con cáncer. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013; 70(3):133-137.
- 5.- Sadurska E. Current Views on Anthracycline Cardiotoxicity in Childhood Cancer Survivors. *Pediatr Cardiol* 2015;36:1112-1119.
- 6.- Vargas J, Castelán O, Estrada M, Betanzos Y. Cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. Reporte de casos fatales. *Rev Med inst Mex Seguro Soc*. 2016;54(3):404-8.
- 7.- Asselin B, Devidas M, Chen L, Franco V, Pullen J. Cardioprotection and Safety of Dexrazoxane in Patients Treated for Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Advanced-Stage Lymphoblastic Non-Hodgkin Lymphoma: A Report of the Children's Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Group 9404. *J Clin Oncol* 2015. 34:854-862.
- 8.- Steuter J, Bociak R, Loberiza F, Mathers D. Utility of Prechemotherapy Evaluation of Left Ventricular Function for Patients With Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. January 2015. 29-34.

- 9.- Pérez C, Agustí M, Tornos P. Cardiotoxicidad tardía inducida por antraciclina. Med Clin (Barc.). 2009; 133(8): 311-313.
- 10.- Clark S, Pippon M, Hemsworth S. Cardiac troponin T following anthracycline chemotherapy in children and adolescents. J Chemother 2007; 19:332-334.
- 11.- Bryant J, Picot J, Levitt G. Cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. Health Technol Assess 2007;11:1-46.
- 12.- Doval H, Borracci R, Lowenstein J, Pomés H. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. Revista Argentina de Cardiología. 2013; 81 (3): 5-59
- 13.- Sadurska E. Current Views on Anthracycline Cardiotoxicity in Childhood Cancer Survivors. Pediatr Cardiol 2015;36:1112-1119.
- 14.- López T, López P. Prevención y tratamiento de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer. An Med (Mex) 2014; 59(1): 54-60.
- 15.- Cárdenas R. Mecanismos de cardiotoxicidad de la quimioterapia. GAMO. 2009;8(1):3-7.
- 16.- Blanco J, Sun C, Chen L, Esparza D. Anthracycline-Related Cardiomyopathy After Childhood Cancer: Role of Polymorphisms in Carbonyl Reductase Genes-A Report From the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2012; 30(13): 1415-1421.
- 17.- Pongport Y, Sittiwangkul R. Use of cardiac markers for monitoring of doxorubicin-induced cardiotoxicity in children care. J Pediatr Hematol Oncol 2012;34:589-595
- 18.- Plana J. La quimioterapia y el corazón. Rev Esp Cardiol. 2011;64(5):409-415.
- 19.- Cheung Y, Hong W, Chan G, Wong S, Ha S. Left ventricular myocardial deformation and mechanical dyssynchrony in children with normal ventricular shortening fraction after anthracycline therapy. Heart 2010; 96: 1137-1141.

- 21.- Steuter J, Bociak R, Loberiza F, Mathers D. Utility of Prechemotherapy Evaluation of Left Ventricular Function for Patients With Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2015; 15(1): 29-34.
- 22.- Daniels L, Maisel A. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2357-2368
- 23.- Wu A, Smith A. Biological variation for N-terminal pro and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:628-631
- 24.- Pereira A. Cardioprotección con Dexrazoxane. *GAMO*. 2007; 8(2):20-27.
- 25.-Plana J, Galderisi M, Barac A, Ewer M et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cáncer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imagins. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 2014; 15: 1063-1093.



ANEXOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMNO

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PARA EL PROTOCOLO: “PREVALENCIA DE LAS ALTERACIONES CARDIOVASCULARES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA EN TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE: No. _____

APELLIDO Y NOMBRE			
No. AFILIACION		EDAD	
GÉNERO F () M ()	Diagnóstico	Fecha de valoración	

EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR

SIGNOS Y SÍNTOMAS GENERALES	RADIOGRAFÍA	ELECTROCARDIOGRAMA	SOMATOMETRÍA
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Asintomático <input type="radio"/> Disnea <input type="radio"/> Palpitaciones <input type="radio"/> Síncope <input type="radio"/> Cianosis <input type="radio"/> Hepatomegalia <input type="radio"/> Edema <input type="radio"/> Hipertensión arterial 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Normal <input type="radio"/> Cardiomegalia <input type="radio"/> Derrame pericárdico <input type="radio"/> Otros: _____ 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Normal <input type="radio"/> Elevación del segmento ST <input type="radio"/> Onda T negativa <input type="radio"/> Prolongación del intervalo QT <input type="radio"/> Arritmias: _____ <input type="radio"/> Criterios de hipertrofia VI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Peso: _____ <input type="radio"/> Talla _____ <input type="radio"/> TA _____ <input type="radio"/> _____

ANTRACICLINAS Y QUIMIOTERAPIA

Edad al diagnóstico	
Antraciclina utilizada	
Fase de tratamiento	
Fecha de aplicación de última dosis de antracíclico	
Dosis acumulada en cada fase	
Dosis acumulada total	
Uso de dexrazoxane	
Otros fármacos de quimioterapia utilizados	

ECOCARDIOGRAMA

PARÁMETRO	MEDICIÓN	Z SCORE
TAPSE		
PSAP		
FA DEL VD		
FEVI POR SIMPSON		
FEVI POR TEICHOLZ		
FA DEL VI		
DDVI		
DSVI		
ONDA S		
ONDA E'		
ONDA A'		
INDICE TEI		
E/A TRICUSPIDEA		
E/A MITRAL		
STRAIN LONGITUDINAL DEL VI		
OTROS HALLAZGOS		

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	"PREVALENCIA DE LAS ALTERACIONES CARDIOVASCULARES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA EN TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL"						
Patrocinador externo (si aplica):	Ninguno						
Lugar y fecha:	Guadalajara, Jalisco, México; mayo del 2017						
Número de registro:	R-2017-1302						
Justificación y objetivo del estudio:	El Hospital de Pediatría (HP) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO) se considera centro de referencia a nivel nacional para la atención del paciente pediátrico con leucemia. Las antraciclina son medicamentos muy utilizados para el tratamiento del cáncer, ya que ayudan a destruir las células cancerosas. Sin embargo puede causar daños en la función del corazón de manera permanente, es por esto que es necesario detectarlo a tiempo.						
Procedimientos:	Realización de ecocardiograma transtorácico, radiografía de tórax y electrocardiograma.						
Posibles riesgos y molestias:	Molestia al momento de la toma del estudio.						
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Conocer la función del corazón del paciente que recibe quimioterapia (antraciclina), iniciando manejo oportuno en caso de encontrarla disminuida.						
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	No se requiere manejo terapéutico para su realización.						
Participación o retiro:	Es voluntario el ingreso al estudio, no se realizarán procedimientos o maniobras invasivas mayores. Se recabara firma de aprobación para el seguimiento y aporte de datos futuros y se permitirá el retiro del protocolo en cualquier momento que el familiar lo solicite.						
Privacidad y confidencialidad:	Los resultados serán confidenciales guardando privacidad de los datos.						
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<table border="1"><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>No autoriza que se tome la muestra.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.</td></tr></table>	<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.						
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):							
Beneficios al término del estudio:	Orientación sobre el o las áreas de mayor afección si así se solicita por el paciente.						
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:							
Investigador Responsable:	Dra. Alma Beatriz Medrano Rodríguez Cel. 3310643270						

Colaboradores:

Dra. Rosa Ortega Cortes

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma de ambos padres o
tutores o representante legal

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **1302** con número de registro **17 CI 14 029 045** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE S.C. IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO,
JALISCO

FECHA **27/09/2017**

DRA. SANDRA LIVIER PACHECO LÓPEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

PREVALENCIA DE LAS COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES ASOCIADAS AL TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de Investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-1302-135

ATENTAMENTE

DR. (A). MARTHA ORTIZ ARANDA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 1302

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL