



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

EVALUACIÓN DEL DAÑO MIOCÁRDICO EN  
CONDICIONES DE EFECTIVIDAD  
EN PACIENTES CON USO DE ANTRACICLINAS

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

ELSY MAUREEN NAVARRETE  
RODRÍGUEZ



TUTOR Y ASESOR DE TESIS  
DRA. MARTA MARGARITA ZAPATA  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

MÉXICO, D. F

Febrero 2012



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

# ÍNDICE

## I. ANTECEDENTES

	Páginas
1.- ANTRACICLINAS	
1.1 Generalidades .....	2
1.2 mecanismos de acción .....	2
1.3 Toxicidad .....	3
2.- CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS	
2.1 Definición .....	5
2.2 Epidemiología .....	5
2.3 Mecanismo .....	5
2.4 Estadificación del daño miocárdico .....	6
2.5 Manifestaciones clínicas .....	8
3.- FUNCIÓN CARDÍACA NORMAL	
3.1 Conceptos básicos .....	9
3.2 Interacción de los factores que regulan la función ventricular .....	11
4.- ESTUDIO DE LA FUNCIÓN CARDÍACA Y SUS ALTERACIONES	
4.1 Ecocardiograma .....	12
4.2 Angiocardiografía nuclear de primer paso .....	15
4.3 Ventriculografía radioisotópica por tomografía con emisión de fotón único ....	16
4.4 Biopsia miocárdica .....	16
4.5 Seguimiento .....	16
4.6 Prevención .....	17

## II. METODOLOGÍA

1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	19
2.- JUSTIFICACIONES .....	20

3.- HIPÓTESIS .....	21
4.- VARIABLES .....	21
5.- OBJETIVO GENERAL .....	21
6.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	21
7.- DISEÑO DEL ESTUDIO .....	22
8.- SITIO .....	22
9.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	22
10.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	22
11.- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN .....	23
12.- MUESTREO .....	23
13.- DESARROLLO DEL PROYECTO .....	23
14.- DISEÑO DEL ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	23
15.- IMPLICACIONES ÉTICAS .....	24
16.- PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO .....	24
17.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	24

### **III. RESULTADOS**

1.- GRÁFICAS Y TABLAS .....	26
-----------------------------	----

### **IV. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

1.- DISCUSIÓN .....	36
2.- CONCLUSIONES .....	37

### **V. ANEXOS**

ANEXO 1 FORMATO DE RECOPIACIÓN DE DATOS .....	40
ANEXO 2 CONCENTRADO DE DATOS I .....	42
ANEXO 3 CONCENTRADO DE DATOS II .....	43
ANEXO 4 CONCENTRADO DE DATOS III .....	44
ANEXO 5 CONCENTRADO DE DATOS IV .....	45

### **VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	46
--------------------------------------	----

# **I. ANTECEDENTES**

# 1. ANTRACICLINAS

## 1.1 GENERALIDADES

Las antraciclina y sus derivados se encuentran entre los agentes antitumorales más importantes. Pertenecen a una clase de antibióticos rojo pigmentados producidos por el hongo *Streptococcus peucetius* variedad *caesius*. Las principales son daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina e idarrubicina que es un derivado sintético.<sup>1,2</sup>

Actualmente las antraciclina se han incorporado en más del 50% de los protocolos de tratamiento de cáncer en la población infantil. Más de 750 pacientes por año sólo en Estados Unidos reciben antraciclina.<sup>3</sup>

La utilidad clínica de éstos agentes queda limitada por la aparición de cardiomiopatía cuya presencia depende de la dosis total del fármaco y suele ser irreversible<sup>1,2</sup>. Protocolos de tratamiento de tumores con buen pronóstico como leucemia linfobástica, enfermedad de Hodgkin o tumor de Wilms incorporan dosis moderadas de antraciclina (menos de 250mg/m<sup>2</sup>sc), mientras que tumores con mal pronóstico como el hepatoblastoma, osteosarcoma o sarcoma de Ewing utilizan altas dosis de antraciclina.<sup>4</sup>

## 1.2 MECANISMOS DE ACCIÓN

Los compuestos en cuestión se intercalan con el DNA; inhibiendo la síntesis tanto de DNA como de RNA. Se producen roturas en filamentos sólidos o dobles, como ocurre en el intercambio de cromátides hijas. Por tanto, las antraciclina son mutágenas y carcinógenas. Se cree que la rotura de DNA es mediada por la unión del fármaco al DNA y topoisomerasa II, acción que evita el resellado de roturas de DNA creadas por la enzima. En virtud de sus grupos quinona, las antraciclina también generan radicales libres en solución y en tejidos tanto normales como malignos. Las antraciclina reaccionan con la

reductasa del citocromo P450 en presencia de fosfato de dinucleótico de adenina y nicotinamida reducido (NADPH), para formar productos intermediarios radicales de semiquinona, que a su vez reaccionan con oxígeno para producir radicales de anión superóxido. Éstos generan peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo (OH<sup>-</sup>), que atacan al DNA y oxidan bases del mismo.

La interacción de doxorubicina con el hierro estimula notablemente la producción de radicales libres. Además, las reacciones de transferencia de electrones intramoleculares, propias de los intermediarios semiquinónicos hacen que se generen peróxidos lípidos, óxido nítrico y otros radicales destructores. defensas enzimáticas como la dismutasa de superóxido y la catalasa contribuyen notablemente a proteger a las células contra la toxicidad de las antraciclinas, y dichas defensas pueden ser intensificadas por antioxidantes exógenos como el tocoferol alfa o por el quelador de hierro dexrazoxano que protege contra la toxicidad cardíaca.<sup>5,6</sup>

Las antraciclinas también pueden interactuar con las membranas celulares, lo que produce peróxidos lípidos y altera sus funciones; esto puede tener importancia tanto en las acciones antitumorales como en la toxicidad cardíaca causada por estos fármacos.

La exposición de células a antraciclinas conduce a apoptosis; los mediadores de este proceso comprenden el detector de daño de DNA p53 y caspasas (proteasas) activadas, aunque la ceramida, un ligando fas, también ha quedado comprendido en células tumorales seleccionadas.<sup>1,2,4</sup>

## **1.3 TOXICIDAD**

### **1.3.1 Daunorrubicina e idarrubicina**

Depresión de la médula ósea, estomatitis, alopecia, trastornos gastrointestinales y manifestaciones dermatológicas. La toxicidad para el corazón es un efecto adverso peculiar de estos agentes; se caracteriza por taquicardia, arritmias, disnea, hipotensión, derrame pericárdico e insuficiencia congestiva de respuesta pobre a los digitálicos.

### **1.3.2 Doxorrubicina**

Las manifestaciones tóxicas de la doxorrubicina son semejantes a las de la daunorrubicina. Las principales complicaciones que limitan la dosis son la mielosupresión y la leucopenia que suele alcanzar su grado máximo durante la segunda semana de la terapia; el cuadro hematológico se recupera hacia la cuarta semana, la trombocitopenia y la anemia por lo común siguen un patrón similar, pero son menos intensas; es infrecuente observar estomatitis, trastornos gastrointestinales y alopecia pero son reversibles. Las estrías eritematosas cerca del sitio de administración intravenosa constituyen una alergia local benigna que es importante no confundir con extravasación. En ciertos casos se advierte hiperemia facial, conjuntivitis y epífora, el medicamento puede mostrar grave toxicidad local en tejidos radiados como piel, corazón, pulmones, esófago y mucosa gastrointestinal; estas reacciones pueden surgir incluso cuando no se administran concomitantemente la farmacoterapia y la radioterapia.<sup>1,2</sup>



## **2. CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACÍCLICOS**

### **2.1 DEFINICIÓN**

La cardiotoxicidad por antraciclinas corresponde a todas aquellas alteraciones estructurales que se presentan en los cardiomiocitos secundarios al uso de estos fármacos.<sup>7</sup>

Existe una definición clínica que valora el funcionamiento del miocardio posterior al uso de antraciclinas definiendo a la cardiotoxicidad como una disminución de la Fracción de Eyección del Ventriculo izquierdo (FEVI) en más de 20%, en pacientes con FEVI normal; una disminución de la FEVI por más de 10%, en valores basales menores del 50% o manifestaciones clínicas con signos y síntomas de Insuficiencia Cardiaca Congestiva.<sup>8</sup>

### **2.2 EPIDEMIOLOGÍA**

Aproximadamente 1 de cada 4 pacientes presenta falla miocárdica cuando la dosis de antraciclinas excede los 500mgm<sup>2</sup>, 50% tienen eventos cardíacos con dosis acumuladas arriba de 600mgm<sup>2</sup>, y casi todos los pacientes con dosis arriba de 800mgm<sup>2</sup> presentan cardiotoxicidad.<sup>9</sup> La frecuencia reportada de alteraciones miocárdicas subclínicas después de tratamiento con antraciclinas alcanza hasta el 57%<sup>5</sup> y de las alteraciones cardíacas sintomáticas hasta un 16%.<sup>10</sup>

### **2.3 MECANISMO**

El mecanismo más estudiado por el cual las antraciclinas inducen daño miocárdico es por la generación de radicales libres que inducen peroxidación de las membranas de los miocitos.

Una fuente de radicales libres es la formación de complejos hierro-antraciclina que incrementan la permeabilidad de la membrana mitocondrial (debido a un aumento de la sensibilidad al calcio de los canales dependientes del mismo) lo que condiciona depleción de ATP.<sup>2,8</sup>

El corazón es más vulnerable al daño por radicales libres debido a que las enzimas protectoras antioxidantes están presentes en niveles más bajos que en otros tejidos como el riñón y el hígado.<sup>3</sup>

La disfunción mitocondrial correlaciona con los cambios morfológicos que se observan en la toxicidad acumulada e irreversible.

El daño también puede ser producido por la acumulación de fragmentos de 8-hidroxi-guanosina en el DNA mitocondrial. Adicionalmente el secuestro de iones libres de calcio en los miocitos como resultado de la exposición a antraciclinas causa disminución del metabolismo de ácidos grasos y disfunción diastólica

El efecto citotóxico en los cardiomiocitos es irreversible y dependiente de la dosis acumulada.

Los factores de riesgo para desarrollar daño secundario al uso de antraciclinas incluyen hipertensión, cardiopatía preexistente, edad avanzada y radiación mediastinal.<sup>2,11</sup> El sexo femenino ha demostrado ser un factor de riesgo independiente.<sup>8,12</sup>

Finalmente múltiples agentes antineoplásicos incluyendo trastuzumab, ciclofosfamida, dactinomicina, mitramicina, mitomicina, etopósido, melfalan, vincristina, bleomicina, paclitaxel, docetaxel y dacarbacina pueden tener un efecto aditivo en la cardiotoxicidad producida por antraciclinas.<sup>2</sup>

## **2.4 ESTADIFICACIÓN DEL DAÑO MIOCÁRDICO**

Los resultados de biopsias miocárdicas muestran evidencia fuerte de que el daño comienza en el momento de la exposición inicial a pesar del hecho de que las reservas cardíacas impiden el reconocimiento clínico hasta que un daño suficiente ha tenido lugar para superar la compensación del corazón.<sup>13</sup>

**TABLA No. 1 Sistema morfológico de estadificación del daño miocárdico inducido por antraciclinas**

<b>GRADO</b>	<b>Sistema de estadiaje de Billingham. Características morfológicas</b>
<b>0</b>	Morfología normal
<b>0.5</b>	No completamente normal pero sin evidencia de daño específico por antraciclinas
<b>1</b>	Daño menor al 5%
<b>1.5</b>	Daño del 6-15%
<b>2.0</b>	Daño en el 16 al 25% de los miocitos
<b>2.5</b>	Daño del 26-35% de todos los miocitos
<b>3</b>	Daño mayor al 35%

Fuente: The UK Children's Cancer Study Group (UKCCSG) Practice statement for long-term follow-up y lasl Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Los primeros cambios morfológicos incluyen vacuolización citoplasmática y pérdida de miocitos causados por la dilatación del retículo sarcoplásmico (Tablas 1 y 2). En los casos avanzados, tales cambios celulares llevan a remodelación cardíaca y finalmente a insuficiencia ventricular izquierda.

**Tabla No.2 Sistema morfológico de estadificación del daño miocárdico inducido por antraciclinas**

<b>Sistema de estadiaje Mackay- Billingham. Características morfológicas</b>			
<b>GRADO</b>	<b>PRESENCIA DE VACUOLAS</b>	<b>DAÑO A LA MIOFIBRILLA</b>	<b>NECROSIS</b>
<b>0</b>	-4	0	1
<b>0.5</b>	4-10	0-3	1
<b>1</b>	+10	3-5	-2
<b>2</b>	Cualquier número	6-8	2-5
<b>3</b>	Cualquier número	+8	+5

Fuente: The UK Children's Cancer Study Group (UKCCSG) Practice statement for long-term follow-up y lasl Scottish Intercollegiate Guidelines Network

## **2.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La miocardiopatía producida por antraciclinas puede ser:

### **2.5.1 Aguda**

Se caracteriza por datos electrocardiográficos anormales, con alteraciones de la onda ST-T, arritmias dentro de las que destaca la taquicardia supraventricular y cardiomiopatía; un cuadro breve que rara vez constituye un problema grave aunque en algunos casos conduce a la muerte.<sup>2</sup> Una manifestación demasiado intensa del daño agudo del miocardio es el "síndrome de pericarditis-miocarditis" que se caracteriza por perturbaciones graves en la conducción de impulsos e insuficiencia congestiva franca que a menudo se acompaña de derrame pericárdico.<sup>1</sup> Generalmente esta forma aguda se presenta durante el tratamiento con antraciclinas o en el primer año después de completar el tratamiento.<sup>2</sup>

### **2.5.2 Subaguda**

Ocurre hasta 8 meses después de la administración de la antraciclina, con inicio de pico máximo a partir de los 3 meses y puede tener características tanto de toxicidad aguda como crónica.<sup>2</sup>

### **2.5.3 Toxicidad crónica acumulativa**

Generalmente se presenta 5 o más años después de la terapia con antraciclinas.<sup>2</sup> Está relacionada con la dosis (por lo general a dosis totales de 550mg/m<sup>2</sup> o más) se manifiesta por insuficiencia cardíaca congestiva que no mejora con digitálicos. En estos casos la mortalidad rebasa 50%. Una dosis total de doxorubicina de apenas 250mg/m<sup>2</sup> puede resultar tóxica para el miocardio, como se ha demostrado en biopsia de subendocardio.

En la microscopia electrónica se identifican alteraciones inespecíficas, como disminución del número de fibrillas del miocardio, cambios mitocondriales y degeneración celular. El riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca permanece durante toda la vida a pesar de ya no estar bajo tratamiento antracíclico.<sup>14</sup>

## 3. FUNCIÓN CARDÍACA NORMAL

### 3.1 CONCEPTOS BASICOS

#### 3.1.1 Función Ventricular

La función ventricular y en general, la función cardíaca global, depende de la interacción de cuatro factores que regulan el volumen de sangre expulsado por el corazón (volumen minuto); tres de estos factores (precarga, poscarga y contractilidad miocárdica), modifican el volumen que el corazón expulsa en cada latido (gasto sistólico); el cuarto factor es la frecuencia cardíaca, que variando el número de contracciones por minuto actúa directamente sobre el volumen minuto (gasto cardíaco).

#### 3.1.2 Precarga. ley de frank-starling

Se denomina precarga a la fuerza que distiende el músculo relajado y que condiciona el grado de elongación de la fibra miocárdica antes de contraerse. Según la ley de Frank-Starling existe una relación directa entre el grado de elongación y el acortamiento de la fibra miocárdica. La precarga o fuerza que distiende el miocardio antes de contraerse está representada por la tensión que soporta la pared ventricular al final de la diástole, y es directamente proporcional a la presión dentro de la cavidad y al radio de la misma (a mayor volumen diastólico y/o a mayor presión habrá mayor tensión, e inversamente proporcional al espesor de la pared. En este contexto, el aumento de la presión sistólica intraventricular (hipertensión arterial o estenosis aórtica para el ventrículo izquierdo e hipertensión pulmonar o estenosis de la válvula izquierda e hipertensión pulmonar o estenosis de la válvula o del infundíbulo para el ventrículo derecho), o del radio sistólico (falla contráctil), aumentará el estrés sistólico de la pared (poscarga) y, por el contrario, el aumento del engrosamiento sistólico de la pared ventricular (hipertrofia o efecto inotrópico positivo), reduce o normaliza el estrés parietal, o sea, la poscarga. Tanto la pre como la poscarga se rigen por la Ley de Laplace:

$$S = \frac{P \cdot r}{2h}$$

La Ley de Frank-Starling es el mecanismo más importante por el que ambos ventrículos mantienen un gasto cardíaco idéntico, incluso cuando existen variaciones importantes del volumen expulsado en cada latido. La precarga depende de la volemia, del tono venoso, de la distensibilidad ventricular y de la contribución auricular al llenado ventricular.

### **3.1.3 Postcarga**

Es la fuerza contra la que se contrae el músculo cardíaco, o de otra manera, la fuerza que se opone al vaciamiento del ventrículo. Equivale al grado de fuerza contráctil que debe desarrollar el ventrículo para abrir las válvulas sigmoides y enviar sangre a la arteria aorta o pulmonar. Es directamente proporcional a la presión intraventricular y al tamaño del ventrículo durante la sístole, e inversamente proporcional al espesor de la pared.

Importante es recalcar que el estrés parietal sistólico (poscarga) es uno de los principales determinantes del consumo de oxígeno miocárdico (MV02) en conjunto con la frecuencia cardíaca y la contractilidad. Todo aumento del *estrés sistólico medio* (estrés parietal durante toda la sístole) incrementará el MV02 y por otro lado, todo incremento del *estrés sistólico máximo* (el máximo estrés que hay en la sístole) se constituye en mecanismo "gatillo" para generar hipertrofia miocárdica.

### **3.1.4 Contractilidad**

Se refiere a la capacidad intrínseca de acortamiento de la fibra muscular aislada o engrosamiento sistólico en el corazón intacto, y se puede definir como la mayor o menor fuerza que desarrolla el corazón al encontrarse frente a condiciones similares de pre y poscarga. Si hay hipocontractilidad disminuye el acortamiento de la fibra miocárdica aislada o el engrosamiento sistólico de la pared ventricular en el corazón intacto con la consiguiente disminución del volumen sanguíneo expulsado por latido (gasto sistólico) y por minuto (gasto cardíaco).

### **3.1.5 Frecuencia cardíaca**

El gasto cardíaco es directamente proporcional a la frecuencia cardíaca, relación que no es estrictamente lineal ya que al aumentar la frecuencia

se acortan la diástole y la sístole con la consiguiente disminución del gasto sistólico.

El sistema nervioso simpático, a través de los receptores beta adrenérgicos, aumenta la frecuencia cardíaca y los estímulos parasimpáticos tienen un efecto opuesto. En condiciones normales la frecuencia cardíaca depende de la interacción de ambos componentes del sistema nervioso autónomo, pero en la insuficiencia cardíaca predomina la acción del sistema simpático.

### **3.2 INTERACCION DE LOS FACTORES QUE REGULAN LA FUNCION VENTRICULAR**

Los factores ya señalados regulan la función ventricular en forma coordinada estableciéndose un mecanismo de retroalimentación que tiende a mantener constante el gasto cardíaco en condiciones basales. Cuando aumenta la frecuencia cardíaca, la contractilidad o la precarga, se incrementa el gasto cardíaco; por el contrario, el aumento de la poscarga reduce el gasto cardíaco.<sup>15,16,17</sup>

## **4. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN CARDIACA Y SUS ALTERACIONES**

### **4.1 ECOCARDIOGRAMA**

El estudio ecocardiográfico se obtiene cuando a través de un transductor colocado en la región paraesternal izquierda a un nivel variable entre el 3º y 5º espacios intercostales se envían múltiples haces de ultrasonido que al encontrarse con las estructuras cardiacas se reflejan. Este reflejo o eco ultrasónico es nuevamente captado por el mismo transductor que lo convierte en señal eléctrica, lo amplifica y lo presenta en un pantalla osciloscópica graficándose en la pantalla como puntos; la suma de todos los puntos producen en la pantalla una imagen sectorial del corazón.<sup>18</sup>

#### **4.1.1 Función sistólica y diastólica**

La ecocardiografía Doppler permite una cuantificación de las dimensiones ventriculares y de las velocidades intracardiacas, a partir de las cuales se valoran parámetros de función sistólica y diastólica.

Los diámetros del ventrículo izquierdo se obtienen, generalmente, a partir del registro en modo M guiado por la imagen bidimensional. Para la obtención de los volúmenes se utiliza la ecocardiografía bidimensional, ya que su mayor resolución espacial permite trazar planos desde varias proyecciones que permitirán calcular el volumen de la cavidad ventricular. A partir de estas medidas se puede obtener la masa miocárdica y los parámetros de función sistólica, fundamentalmente la fracción de acortamiento y la fracción de eyección, como marcadores de la función global y también el análisis regional de la contractilidad.

En la práctica clínica se puede estimar la fracción de eyección de forma visual, estableciendo una clasificación semicuantitativa en cuatro grados (normal, reducción ligera, moderada y severa), que en manos de ecocardiografistas expertos tiene tanto valor como la cuantificación por algún método objetivo. El análisis del Doppler permite, un cálculo fiable



del gasto cardíaco y, por tanto, nos proporciona una información fidedigna sobre la función sistólica, pudiéndose utilizar en el seguimiento de los pacientes.

El ventrículo derecho también participa en la función cardiaca, aunque su cuantificación está menos extendida al ser su cálculo menos sencillo que el del ventrículo izquierdo. En la práctica clínica se calculan las dimensiones obtenidas por eco bidimensional y se hace una estimación visual de la contractilidad de la cámara. El análisis con Doppler permite cuantificar la presión sistólica pulmonar, si existe un flujo sistólico de regurgitación tricuspídea, parámetro de gran importancia para conocer la severidad de la cardiopatía y la respuesta al tratamiento.<sup>19</sup>

#### **4.1.2 Parámetros utilizados en ecocardiografía**

##### **Diámetro sistólico del Ventrículo Izquierdo**

Representa el acercamiento entre el septum y la pared posterior al final de la sístole ventricular. Este diámetro es una importante medida de función ventricular izquierda. Su aumento significa disminución de la calidad de contracción; en otras palabras, la insuficiencia ventricular izquierda se manifiesta por aumento del diámetro sistólico y por ser una medida directa es confiable.

##### **Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo**

Este parámetro es importante porque su aumento traduce dilatación de la cavidad ventricular izquierda; ayuda pues a diferenciar si en la cardiomegalia radiológica participa dicho ventrículo y, por otro lado, si el ventrículo izquierdo está dilatado por insuficiencia contráctil o por sobrecarga diastólica.

En el primer caso, habrá hipocinesia de las paredes ventriculares (septum y pared posterior) con incremento del diámetro sistólico; en la segunda, por el contrario, se encuentra hipercinesia parietal con diámetro sistólico de dimensiones cercanas a las normales.

Su valor normal es menor de 5 cm.

##### **Espesor sistólico del septum y pared posterior**

El espesor sistólico de ambas paredes refleja directamente la función contráctil del ventrículo izquierdo. En efecto, una mala contracción se manifiesta por un escaso incremento del espesor parietal en sístole, mientras que por el contrario, la estimulación de la contractilidad por acción inotrópica, se manifiesta por incremento del espesor sistólico, tanto del septum como de la pared posterior.

### **Movimiento paradójico del septum**

Se le llama así al movimiento septal que se lleva a cabo en un sentido opuesto al normal. En este caso, en lugar de moverse en sentido contrario a la pared posterior del ventrículo izquierdo, lo hace en el mismo sentido.

El septum interventricular juega un papel muy importante en la función ventricular; así, cuando el ventrículo izquierdo se ve sobrecargado por aumento del volumen diastólico, el septum interventricular se mueve vigorosamente (movimiento septal exagerado) y contribuye así a la compensación de la sobrecarga anormal de dicho ventrículo. Por el contrario, cuando el ventrículo derecho es el sobrecargado volumétricamente, el septum interventricular contribuye a compensar dicha sobrecarga, moviéndose en sentido inverso y por ello grandes sobrecargas diastólicas de dicha cavidad se acompañan de este tipo de movimiento septal.

### **Fracción de eyección (FE)**

Porción de sangre bombeada por el corazón. Este valor, expresado en porcentaje, mide la disminución del volumen del ventrículo izquierdo del corazón en sístole, con respecto a la diástole. Representa la relación entre el volumen latido y el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. Sus valores normales varían entre 50 y 70%.

Se puede obtener mediante la fórmula:

$$FE = \frac{\text{Vol. Teled} - \text{vol. Teles}}{\text{Vol. Teled}} \times 100$$

Los Volúmenes tanto telediastólico como telesistólico se obtienen por el método del cubo por lo que la fórmula para calcular la Fracción de expulsión queda de la siguiente forma:

$$FE = \frac{(\text{DDVI}/100)^3 - (\text{DSVI}/100)^3}{(\text{DDVI})^3} \times 100$$

En donde DDVI= Diámetro Diastólico del Ventrículo Izquierdo  
DSVI = Diámetro Sistólico del Ventrículo Izquierdo

### **Fracción de acortamiento (FA)**

Se basa en las mediciones derivadas del modo M del porcentaje de cambio en las dimensiones ventriculares calculadas de diámetros de fin de diástole y de fin de sístole. El rango normal es de 30-45%. Cuando el eje corto del ventrículo tiene una configuración circular, la fracción de acortamiento proporciona un estimado directo del porcentaje de cambio circunferencial.

Se puede obtener mediante la fórmula:

$$FA = \frac{DDVI - DSVI}{DDVI} \times 100$$

## **4.2 ANGIOCARDIOGRAFÍA NUCLEAR DE PRIMER PASO**

Implica la inyección de un radionúclido y el análisis del agente mientras atraviesa la circulación central.

Los agentes marcados con tecnecio 99m clásicamente se administran en forma de bolo y los datos escintigráficos se recogen entre 15 y 30 segundo después de la inyección. Las cámaras de cristales múltiples orientadas en proyección anterior sirven para la detección de altas tasas de contajes.

Este método de análisis de la función ventricular es más útil en la evaluación del ventrículo derecho que con las técnicas de imagen sincronizadas. En pacientes con disfunción ventricular izquierda severa los radiofármacos pueden aparecer dispersos, por lo que es imprescindible un acceso venoso central proximal y una rápida administración.

La American Heart Association en los criterios publicados en 2009 para la correcta utilización de imagen con radionúclidos recomienda el uso de esta herramienta en el seguimiento de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas para adultos, la desventaja potencial radica en la necesidad de una vía venosa central para su correcta adquisición.<sup>20</sup>

### **4.3 VENTRICULOGRAFÍA RADIOISOTÓPICA POR TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO**

La técnica no penetrante más prometedora utilizada para detectar la aparición temprana de insuficiencia cardíaca congestiva fármaco inducida es la ventriculografía con radionúclidos.

En el campo de la viabilidad miocárdica la ventriculografía isotópica es una técnica empleada fundamentalmente en la valoración de la función sistólica y de la contractilidad regional. La elevada reproductibilidad de esta exploración y la práctica ausencia de limitaciones en su utilización hacen que sea el método idóneo para identificar los cambios en la función ventricular.

La utilización de la ventriculografía ha sido mucho más reducida, posiblemente por: la mayor disponibilidad de la ecocardiografía, y la incapacidad de analizar directamente el movimiento y engrosamiento de la pared ventricular. No obstante debe resaltarse que la ventriculografía posee un notable rendimiento en la valoración de la motilidad de la pared, a lo que debe añadirse su excelente reproductibilidad tanto en la cuantificación de la fracción de eyección global como en la obtención de imágenes paramétricas de amplitud y fase.<sup>21,22,23</sup>

### **4.4 BIOPSIA MIOCÁRDICA**

Considerada por muchos como el estándar de oro para evaluación de daño miocárdico tiene la desventaja de ser una prueba invasiva con riesgos inherentes al procedimiento, además de que los cambios histológicos no se correlacionan con el riesgo subsiguiente de insuficiencia cardíaca congestiva ni con el estado clínico del paciente.

### **4.5 SEGUIMIENTO**

En la actualidad, ninguna de las estrategias anteriormente descritas exceptuando la biopsia miocárdica, se han convertido en estándar en el control de cardiomiopatía inducida por antraciclina. Sin embargo, en general es aceptado que los pacientes con cualquier factor de riesgo de toxicidad temprana debe tener una evaluación inicial de la función

cardíaca por ecocardiografía o ventriculografía. Muchos clínicos defienden la evaluación de la función ventricular izquierda después cada uno o dos ciclos en esta población de pacientes. Por último, la función ventricular izquierda debe ser evaluada en pacientes sin cualquier factor de riesgo después de recibir una dosis acumulada de 350 mg /m<sup>2</sup>/sc.<sup>24,25</sup> La prueba de esfuerzo en pacientes con límite de fracción de eyección no es útil para predecir la futura toxicidad. La cardiomiopatía inducida por antraciclina debe ser tratada agresivamente con combinaciones de los siguientes medicamentos: diuréticos, inhibidores de la conversión de inhibidores de la enzima, bloqueadores beta, espironolactona y digitálicos. Si la curación oncológica o la estabilidad está presente, se puede considerar el trasplante de corazón si fuera necesario.<sup>26</sup> Al momento, la incidencia de la resolución de insuficiencia cardíaca con o sin tratamiento médico así como la incidencia de pacientes que requieren trasplante de corazón no han sido bien establecidas.

#### 4.6 PREVENCIÓN

Una pauta de infusión semanal de doxorubicina se ha demostrado que permite hasta 200 mg / m<sup>2</sup> de doxorubicina adicionales sin aumentar la cardiotoxicidad. La infusión continua también se ha señalado para disminuir la toxicidad cardíaca, como se ha demostrado por la infusión continua de 96 horas, lo que permitió 800 a 1000 mg / m<sup>2</sup> con menos toxicidad cardíaca en comparación con 450 mg / m<sup>2</sup> administrada a través de una rápida infusión.

Aunque no uniformemente aceptado por la comunidad oncológica, las presentaciones liposomales han demostrado disminuir la cardiotoxicidad en dos estudios de fase III, aleatorizados publicados.<sup>27,28</sup>

Por último, dexrazoxano, un quelante del hierro, se ha utilizado en ensayos multicéntricos aleatorizados para reducir de forma significativa la cardiotoxicidad. Sin embargo, un ensayo multicéntrico aleatorizado indicó disminución de la eficacia antitumoral asociada a dexrazoxano. Por último, Lipshultz et al informaron recientemente los efectos de dexrazoxano en el daño miocárdico en 206 niños con leucemia linfoblástica aguda tratados con antraciclina, este estudio informó una reducción significativa en la incidencia de infarto de miocardio y lesiones, según lo indicado por las elevaciones de TnT, en pacientes que reciben dexrazoxano además a la doxorubicina.<sup>29,30,31</sup>

## **II. METODOLOGIA**

# 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las antraciclinas, se han utilizado como agentes quimioterapéuticos en virtud de su capacidad de producir apoptosis celular intercalándose con el DNA e inhibiendo su síntesis así como generando de radicales libres que lo atacan y oxidan bases del mismo.

El tejido miocárdico es más vulnerable que otros tejidos al daño producido por antraciclinas debido a que posee una menor cantidad elementos antioxidantes, resultado en lesiones a corto y largo plazo secundario a su exposición a las mismas.

El estándar de oro para detección de toxicidad en pacientes con uso de antraciclinas es la biopsia endomiocárdica. La mortalidad asociada a este procedimiento alcanza el 0.05% y las complicaciones pueden ser desde perforación cardíaca, tromboembolismo, taponamiento cardíaco, arritmia, bloqueo de rama, disfunción valvular, lesiones vasculares hasta complicaciones solamente locales.

Los métodos utilizados actualmente para valoración de daño miocárdico en pacientes con uso de antraciclinas incluyen electrocardiograma, ecocardiograma, ventriculografía radioisotópica y biopsia miocárdica; a pesar del gran avance que se tiene en esta materia, la mayor parte de estos estudios presentan deficiencias en la detección de daño miocárdico incipiente.

El ecocardiograma es el estudio más utilizado para detección de cardiotoxicidad por antraciclinas, siendo su principal desventaja el depender del operador que reporte el estudio.

El daño miocárdico en niños puede permanecer clínicamente oculto durante un largo período de tiempo antes de la aparición de signos y síntomas compatibles con insuficiencia cardíaca.

Se ha observado la aparición de insuficiencia cardíaca en pacientes con uso de antraciclinas en donde previamente la ecocardiografía se encontraba dentro de rangos de normalidad para la edad.

Tomando en cuenta esto nos hacemos la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe una disminución paulatina de los índices de funcionamiento cardíaco reportados por ecografía durante el tratamiento con antraciclinas?

## 2. JUSTIFICACIONES

Los nuevos casos de cáncer en Estados Unidos son 122 por millón cada año y de éstos el 70% tiene realistas expectativas de supervivencia a largo plazo.

En más del 50% de los esquemas de tratamiento en los niños con cáncer se administran antraciclinas a diferentes dosis.

Se produce falla cardíaca subclínica en hasta el 57% de los infantes tratados con antracíclicos y falla cardíaca clínica hasta en 16% de los mismos.

A nivel de microscopía electrónica se observan disminución del número de fibrillas del miocardio, cambios mitocondriales y degeneración celular.

El detectar daño miocárdico incipiente ayudaría a la mejor monitorización de los pacientes en riesgo de presentarlo y nos conferiría la capacidad de diagnosticar lesiones en fase temprana para poder iniciar tratamiento específico y oportuno incluyendo la modificación de los esquemas de quimioterapia, el uso de cardioprotectores de manera sistemática, así como la monitorización el seguimiento estrecho de pacientes sometidos a cirugía cardiovascular. Esto sin mencionar la disminución de los costes que genera el tratamiento paliativo del daño miocárdico extenso a corto y largo plazo.



### **3. HIPÓTESIS**

No existe una disminución paulatina de los valores de la fracción de eyección y acortamiento posterior al uso de una mayor dosis de antracíclicos.

### **4. VARIABLES**

#### **4.1 VARIABLE DEPENDIENTE**

Fracción de eyección y acortamiento

#### **4.2 VARIABLE INDEPENDIENTE**

Dosis acumulada de antraciclina

### **5. OBJETIVO GENERAL**

Describir la evolución de los índices de funcionamiento cardíaco reportados por ecografía durante el tratamiento de los niños con cáncer cuyos esquemas contengan antraciclina

### **6. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Describir el cambio en la fracción de eyección y de acortamiento que se observa posterior a cada ciclo de quimioterapia con antraciclina

## **7. DISEÑO DEL ESTUDIO**

El presente estudio es un estudio observacional, longitudinal, comparativo, retrospectivo y retrolectivo.

## **8. SITIO**

El estudio se realizará en el HIMFG que es un hospital de tercer nivel de atención médica, que cuenta con un área de hospitalización y consulta externa de especialidades y sub-especialidades de pediatría y cirugía pediátrica. Se llevará a cabo específicamente en el Departamento de Oncología.

## **9. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Cualquier género
- Pacientes entre 0 a 18 años
- Pacientes que acudan al HIMFG que se encuentren en tratamiento de osteosarcoma o Leucemia Mieloide aguda y en quienes se realice tratamiento a base de antraciclinas de 2007 a la fecha
- Que cuenten en el expediente con la información necesaria para este estudio incluyendo los resultados de los ecocardiogramas

## **10. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes con diagnóstico de cáncer y que presenten cardiopatía congénita o adquirida.

Pacientes que hayan recibido tratamiento con radioterapia

Pacientes que hayan iniciado tratamiento quimioterapéutico en otra institución

## **11. CRITERIOS DE ELIMINACION**

Pacientes en quienes sólo se tenga reporte de un ecocardiograma.

## **12. MUESTREO**

Se obtuvo en el departamento de Archivo Clínico el censo de todos aquellos pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda y Osteosarcoma que fueron dados de alta del servicio de Oncología del HIMFG de enero de 2006 a mayo de 2011.

Se realizó muestreo aleatorio simple estratificado para obtención de 2 grupos de 25 integrantes cada uno de los 2 diferentes diagnósticos incluidos en el estudio.

## **13. DESARROLLO DEL PROYECTO**

Se inició la recolección de la información de acuerdo al muestreo y según el formato adjunto en los anexos para su posterior análisis.

## **14. DISEÑO DEL ANÁLISIS DE RESULTADOS**

Posteriormente la información se organizó en 2 concentrados de datos (tablas) que se agregarán como anexo 2; para su análisis se desarrollaron cuadros y gráficas de acuerdo a los objetivos planteados. Se utilizó estadística descriptiva para variables demográficas.

Para la descripción concerniente a la dosis acumulada de antraciclina, se dividió el tratamiento por ciclos de administración, obteniéndose el

promedio de la dosis administrada en cada ciclo, así mismo, se promediarán los valores de fracciones de eyección y acortamiento para su mejor visualización.

## **15. IMPLICACIONES ÉTICAS**

Debido a que el presente estudio es observacional y no se realizará ningún tipo de intervención en la población no se solicitará consentimiento informado.

El presente estudio cumple con lo estipulado en el título segundo del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. La información obtenida de los expedientes clínicos durante el estudio será mantenida con estricta confidencialidad por los investigadores participantes.

## **16. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO**

Para la realización de este estudio se utilizó la infraestructura existente en el Archivo Clínico del HIMFG, los gastos que se generaron fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores.

## **17. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Los ecocardiogramas fueron realizados por diferentes personas en diferentes momentos por lo que no podemos asegurar que las condiciones de medición fueron las mismas.

### **III. RESULTADOS**

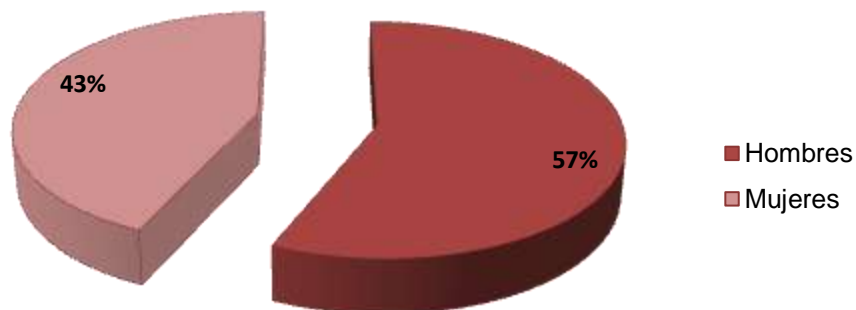
# 1. GRÁFICAS Y TABLAS

La tabla no. 3 y la gráfica no. 1 muestran la frecuencia del sexo en los pacientes incluidos en el estudio donde se puede observar un predominio del género masculino con un 56.6%

**Tabla No. 3 Frecuencia de pacientes según género incluidos en el estudio**

Sexo	Frecuencia	% de Frecuencia	% Acumulado
Hombres	17	56.6	56.6
Mujeres	13	43.3	99.9
Total	30	99.9	99.9

Fuente: Anexo No. 2



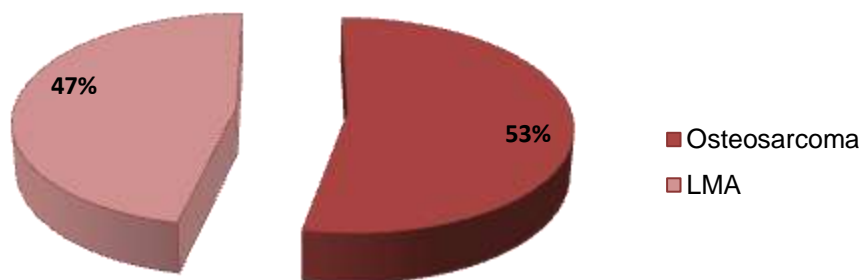
**Gráfica No. 1 Frecuencia de pacientes según género incluidos en el estudio**

Fuente: Tabla No.3

La tabla No. 4 y la gráfica No. 2 muestran la distribución de los pacientes incluidos en el estudio según el diagnóstico oncológico

<b>Tabla No. 4 Distribución de pacientes incluidos en el estudio según diagnóstico</b>			
<b>Diagnóstico</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>% de Frecuencia</b>	<b>% Acumulado</b>
<b>Osteosarcoma</b>	16	53.3	53.3
<b>LMA</b>	14	46.6	99.9
<b>Total</b>	30	99.9	99.9

Fuente: Anexo No. 2



**Gráfica No. 2 Distribución de pacientes incluidos en el estudio según diagnóstico**

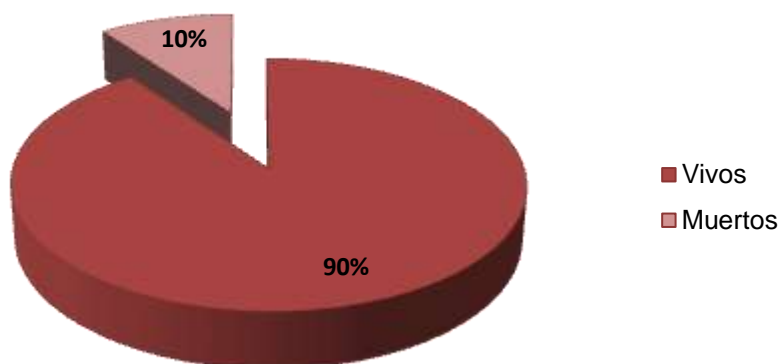
Fuente: Tabla No. 4

La tabla No. 5 y la gráfica No. 3 muestran la frecuencia de pacientes vivos y muertos al momento de la realización de este estudio, observándose sólo 3 pacientes muertos y de éstos 1 secundario a cardiotoxicidad por antraciclinas.

**Tabla No. 5 Frecuencia de pacientes Vivos/Muertos al momento de la realización del estudio**

Condición	Frecuencia	% de Frecuencia	% Acumulado
Vivos	27	90	90
Muertos	3	10	100
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Fuente: Anexo 2



**Gráfica No. 3 Frecuencia de pacientes Vivos/Muertos al momento de la realización del estudio**

Fuente: Tabla No. 5

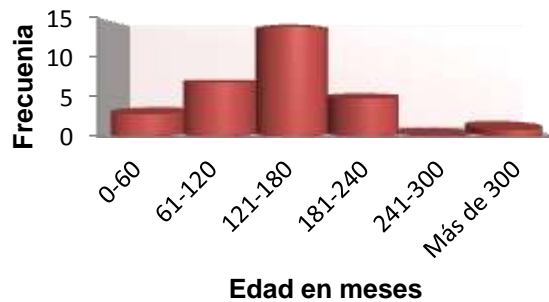


La tabla No. 6 y la gráfica No. 4 muestran el rango de las edades en los que se encontraban con mayor frecuencia los pacientes incluidos en el estudio.

**Tabla No. 6 Distribución de pacientes por edades en tratamiento con antraciclinas incluidos en el estudio**

Intervalo de Edades en meses	Frecuencia	% de Frecuencia	% Acumulado
0-60	3	10	10
61-120	7	23.3	33.3
121-180	14	46.7	80
181-240	5	16.7	96.7
241-300	0	0	96.7
Más de 300	1	3.3	100
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Fuente: Anexo No. 2



**Cuadro No. 1 Medidas de tendencia central**

<b>Media</b>	143.2
<b>Mínimo</b>	15
<b>Máximo</b>	353
<b>Rango</b>	338
<b>Desviación Estándar</b>	64.6

**Gráfica No. 4 Distribución de pacientes por edades en tratamiento con antraciclinas incluidos en el estudio**

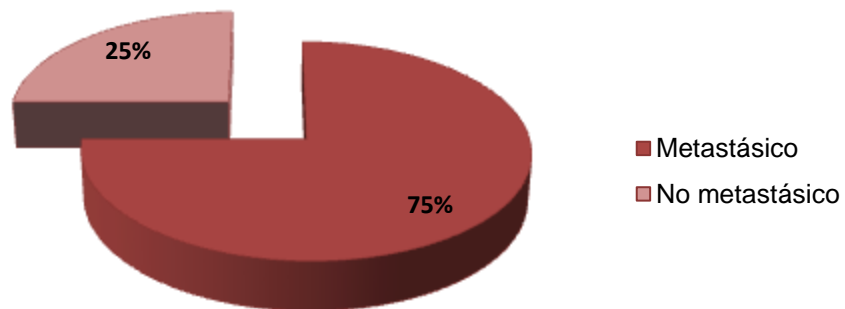
Fuente: Tabla No.6

La tabla No. 7 y la gráfica No. 5 muestran la distribución de la etapa de la enfermedad de los pacientes con osteosarcoma incluidos en el estudio encontrándose todos en neoadyuvancia

**Tabla No. 7 Frecuencia según la etapa del osteosarcoma de los pacientes incluidos en el estudio**

Etapa	Frecuencia	% de Frecuencia	% Acumulado
Metastásico	12	75	75
No metastásico	4	25	100
Total	16	100	100

Fuente: Anexo 2



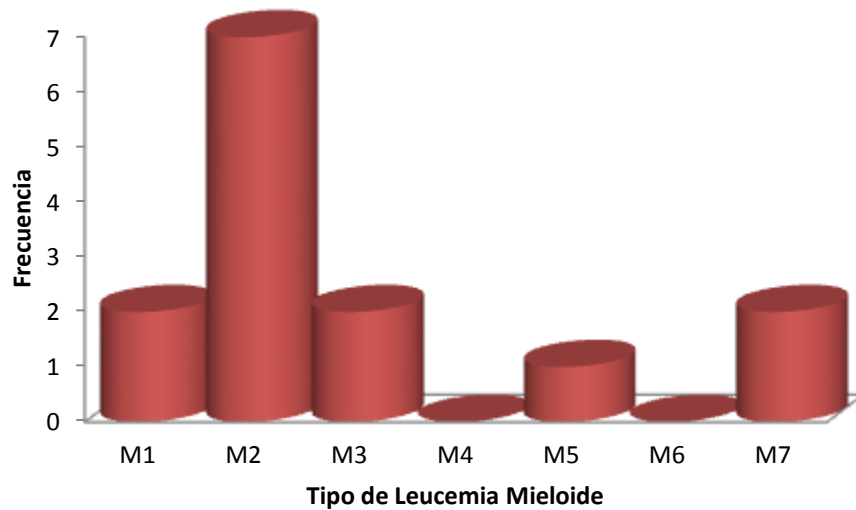
**Gráfica No. 5 Frecuencia según la etapa del osteosarcoma de los pacientes incluidos en el estudio**

Fuente: Tabla No. 7

La tabla No. 8 y la gráfica No. 6 muestran la distribución entre los diferentes tipos de Leucemia Mieloide encontrados en los pacientes incluidos en el estudio, de los cuales 57% se encontraba en inducción a la remisión.

<b>Tabla No. 8 Frecuencia de los diferentes tipos de LMA de los pacientes incluidos en el estudio</b>			
<b>Tipo de LMA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>% de Frecuencia</b>	<b>% Acumulado</b>
<b>M1</b>	2	14.3	14.3
<b>M2</b>	7	50	64.3
<b>M3</b>	2	14.3	78.6
<b>M4</b>	0	0	78.6
<b>M5</b>	1	7.1	85.7
<b>M6</b>	0	0	85.7
<b>M7</b>	2	14.3	100
<b>Total</b>	30	100	100

Fuente: Anexo 2



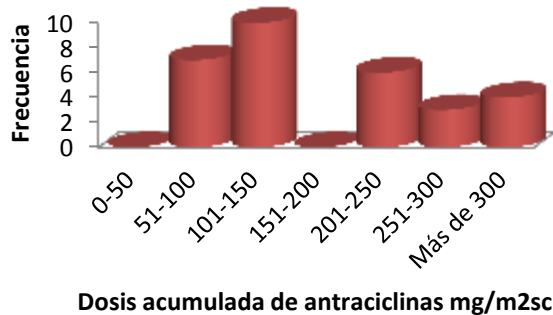
**Gráfica No. 6 Frecuencia de los diferentes tipos de LMA de los pacientes incluidos en el estudio**

Fuente: Tabla No. 8

La tabla No. 9 y la gráfica No. 7 muestran el intervalo de la dosis acumulada de antraciclinas que se encontró en los pacientes incluidos en el estudio.

<b>Tabla No. 9 Distribución de pacientes según la dosis acumulada de antraciclinas recibida</b>			
<b>Dosis acumulada de antraciclinas en mg/m<sup>2</sup>sc</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>% de Frecuencia</b>	<b>% Acumulado</b>
<b>0-50</b>	0	0	0
<b>51-100</b>	7	23.3	23.3
<b>101-150</b>	10	33.3	56.7
<b>151-200</b>	0	0	56.7
<b>201-250</b>	6	20	76.7
<b>251-300</b>	3	10	86.7
<b>Más de 300</b>	4	13.3	100
<b>Total</b>	30	100	100

Fuente: Anexo No. 2



<b>Cuadro No. 2 Medidas de tendencia central</b>	
<b>Media</b>	192.6
<b>Mínimo</b>	60
<b>Máximo</b>	450
<b>Rango</b>	192.6
<b>Desviación Estándar</b>	103.3

**Gráfica No. 7 Distribución de pacientes según la dosis acumulada de antraciclinas recibida**

Fuente: Tabla No.9

La tabla No. 10 y las gráficas No. 8 y 9 muestran el promedio de la dosis acumulada de antraciclinas recibida por ciclos de tratamiento, así como el promedio de las fracciones de eyección y acortamiento reportadas en el ecocardiograma.

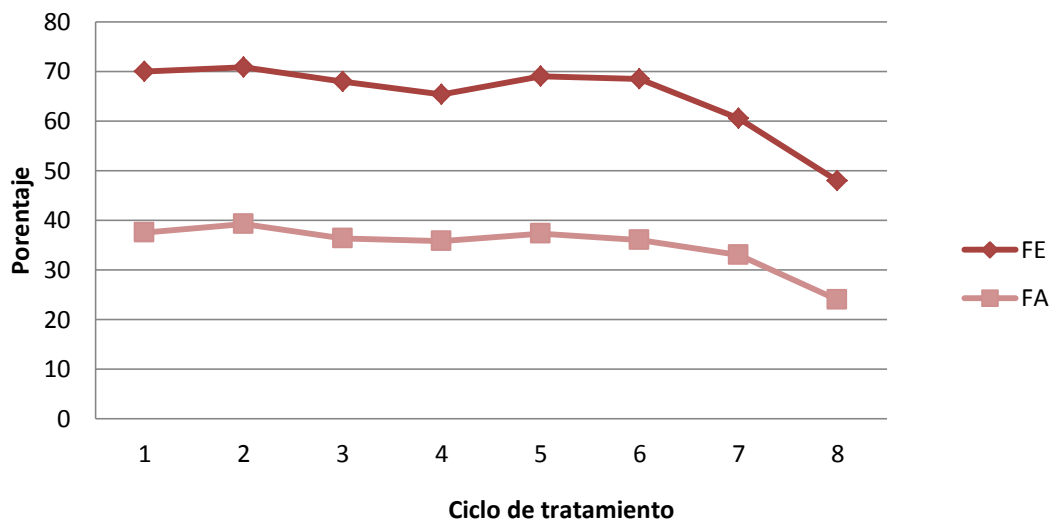
<b>Tabla No. 10 Promedio de dosis acumulada de antraciclinas, FE y FA por ciclo de tratamiento</b>			
<b>No. De Ciclo</b>	<b>Dosis acumulada de antraciclinas en mg/m<sup>2</sup>sc</b>	<b>Fracción de eyección</b>	<b>Fracción de acortamiento</b>
1	0	70.03	37.5
2	72.4	70.9	39.3
3	137.3	67.9	36.3
4	192.6	65.4	35.8
5	251	69	37.3
6	332.5	68.5	36
7	382.5	60.5	33
8	450	48	24

Fuente: Anexo No. 2



**Gráfica No. 8 Promedio de dosis acumulada de antraciclinas por ciclo de tratamiento**

Fuente: Tabla No.10



**Gráfica No. 9 Promedio de fracción de eyección y de acortamiento por ciclo de tratamiento**

Fuente: Tabla No.10

## **IV. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

## 1. DISCUSIÓN

Los resultados del presente trabajo nos dan una idea del cambio que van sufriendo los valores de la fracción de eyección y de acortamiento conforme se aumenta la dosis de antraciclinas. Está descrito que la mayor frecuencia de cardiotoxicidad se encuentra con una dosis acumulada mayor de 450mgm<sup>2</sup>sc sin embargo se ha visto que con dosis menores ya existe daño miocárdico.

En la tabla No. 5 observamos que el 10% de la población estudiada había fallecido para el momento del estudio, de los cuales en 1 de ellos se documentó el diagnóstico de insuficiencia cardiaca secundaria al uso de antraciclinas lo que equivale a un 3.3% de nuestra población, si bien se ha reportada mortalidad secundaria del 7.5% con porcentaje de eventos cardiovasculares de hasta 50%, estos índices se han obtenido en pacientes con dosis acumulada mayor de 550mgm<sup>2</sup>sc y nuestro valor más alto fue de 450mgm<sup>2</sup>sc.

Como podemos observar en la tabla No. 9 el promedio de la dosis acumulada en nuestro grupo de estudio fue de 192.5 con un rango de 60 a 450 considerado ya como límite de seguridad para presencia de cardiotoxicidad.

En la tabla No. 11 podemos observar como en la población que se estudió la fracción de eyección prácticamente no sufre variaciones hasta el 6º ciclo de tratamiento lo que equivaldría a una dosis acumulada en promedio de 332.5mg/m<sup>2</sup>sc, pero posteriormente comienza a decaer de forma acelerada para el siguiente ciclo, con una disminución del 8% entre uno y otro. Con respecto a la fracción de acortamiento el mayor cambio se produce posterior al séptimo ciclo de tratamiento en donde se observa una disminución de 9% a una dosis acumulada de 450mgm<sup>2</sup>sc.

De acuerdo a la definición clínica de cardiotoxicidad que la puntualiza como una disminución de la Fracción de Eyección del Ventrículo izquierdo (FEVI) en más de 20%, en pacientes con FEVI normal o una disminución de la FEVI por más de 10%, en valores basales menores del 50%, sólo se encontró como podemos observar en la tabla 11 un paciente que cubría esta descripción, sin embargo las manifestaciones clínicas no fueron evaluadas debido a no ser parte de los objetivos planteados en este proyecto de investigación.



## 2. CONCLUSIONES

La American Heart Association estima que alrededor de 5 millones de personas alrededor del mundo padecen de insuficiencia cardíaca y su prevalencia sigue creciendo.

De acuerdo con el Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos, 550,000 nuevos casos de falla cardíaca son diagnosticados y 300,000 muertes son causadas por falla miocárdica cada año, provocando una derrama económica de 35 billones de dólares anuales.

La insuficiencia cardíaca secundaria a cardiotoxicidad por uso de antraciclinas está bien documentada en la literatura, se relaciona con la dosis y el riesgo permanece durante toda la vida a pesar de ya no estar bajo tratamiento antracíclico, encontrándose que la mortalidad por este padecimiento rebasa al 50%.

Los resultados de biopsias miocárdicas muestran evidencia fuerte de que el daño comienza en el momento de la exposición inicial a pesar del hecho de que las reservas cardíacas impiden el reconocimiento clínico hasta que un daño suficiente ha tenido lugar para superar la compensación del corazón.

En nuestra Institución se observa que los reportes de ecocardiograma que se realizan a la población en riesgo prácticamente permanecen sin cambios durante dosis acumuladas en promedio de 300mgm<sup>2</sup>sc para posteriormente iniciar el descenso progresivo e irreversible de sus valores hasta llegar a la insuficiencia cardíaca franca.

Si bien en esta institución la dosis de antraciclinas que se usa, es menor a las reportadas en la literatura como de mayor riesgo, se ha visto que los cambios microscópicos y por ende de la función miocárdica se establecen mucho antes de un deterioro clínico franco, siendo aquí donde entra el labor del médico; reconocer el daño que se produce en etapas tempranas es un paso fundamental en la prevención de la aparición de insuficiencia cardíaca.

El pronóstico de los niños con cáncer ha mejorado sustancialmente con el paso del tiempo, desgraciadamente el índice de complicaciones

secundarias al manejo se encuentra a la alza, por lo que como parte final de esta investigación una nueva pregunta:

¿Existe algún otro método que nos permita diagnosticar el daño miocárdico incipiente en niños con uso de antraciclinas?

## **V. ANEXOS**

## ANEXO 1: FORMATO DE RECOPIACIÓN DE DATOS

<b>NOMBRE</b> _____	<b>REGISTRO</b> _____
<b>EDAD EN MESES</b> _____	<b>SEXO</b> <b>1.- MUJER</b> _____
	<b>2.-</b> _____
	<b>HOMBRE</b> _____

### DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO

1.- Osteosarcoma _____	2.- LMA _____	3.- Hepatoblastoma _____
------------------------	---------------	--------------------------

### ETAPA

1.-Metastásico _____	1.-M1 _____	1.- I _____
2.-No metastásico _____	2.-M2 _____	2.- II _____
	3.-M3 _____	3.- III _____
	4.- M4 _____	4.- IV _____
	5.- M5 _____	
	6.- M6 _____	
	7.- M7 _____	

### FASE DEL TRATAMIENTO

1.- Neoadyuvancia _____	1.- Ind. A remisión _____	1.- Neoadyuvancia _____
2.- Adyuvancia _____	2.- Consolidación _____	2.- Adyuvancia _____
	3.- Mantenimiento _____	
	4.- Vigilancia _____	

### DOSIS TOTAL ACUMULADA DE ANTRACICLINAS

\_\_\_\_\_

## ECOCARDIOGRAMAS

	FECHA	DOSIS A	FE	FA	CHOQUE
1.- Ecocardiograma 1					
2.- Ecocardiograma 2					
3.- Ecocardiograma 3					
4.- Ecocardiograma 4					
5.- Ecocardiograma 5					
6.- Ecocardiograma 6					
7.- Ecocardiograma 7					
8.- Ecocardiograma 8					
9.- Ecocardiograma 9					
10.- Ecocardiograma 10					

## ANEXO 2 CONCENTRADO DE DATOS I

No. De Paciente	Sexo	Vivo/Muerto	Edad (Meses)	Diagnóstico Oncológico	Osteosarcoma. Etapa	LMA. Tipo	Osteosarcoma. Fase de tratamiento	LMA Fase de tratamiento	Dosis acumulada antraciclinas
1	1	1	111	1	2		2		345
2	1	1	207	2		2		2	150
3	1	1	142	2		1		1	75
4	2	1	189	1	1		2		450
5	2	1	19	2		7		1	100
6	1	1	163	2		2		2	150
7	1	1	88	1	2		2		360
8	1	1	208	1	1		2		225
9	2	2	139	1	1		2		225
10	2	1	172	1	1		2		225
11	1	1	161	1	2		2		225
12	2	1	160	1	1		2		300
13	2	1	353	1	1		2		300
14	1	1	149	1	1		2		375
15	2	1	167	1	2		2		150
16	1	1	114	1	1		2		150
17	1	1	176	1	1		2		150
18	2	1	172	1	1		2		300
19	2	1	134	2		2		4	150
20	2	1	91	2		2		1	150
21	2	1	149	2		3		3	115
22	1	1	151	2		1		4	150
23	2	2	101	2		2		1	75
24	1	1	188	2		7		1	75
25	2	1	15	2		2		1	74
26	2	1	101	2		2		4	150
27	2	1	84	2		3		1	60
28	2	1	54	2		5		1	75
29	1	1	215	1	1		2		225
30	2	2	123	1	1		2		225

## ANEXO 3 CONCENTRADO DE DATOS II

No. De Paciente	Fecha	Dosis acumulada antraciclina	FE	FA	Fecha	Dosis acumulada antraciclina	FE	FA	Fecha	Dosis acumulada antraciclina	FE	FA
1	28/07/2010	0	76	42	22/08/2010	75	64	34	19/09/2010	135	66	35
2	08/10/2010	0	62	33	04/11/2010	75	77	55	03/12/2010	150	65	33
3	11/03/2011	0	61	32	04/04/2011	75	64	34				
4	20/11/2008	0	73	40	16/12/2008	75	54	25	09/01/2009	150	68	38
5	25/02/2010	0	62	32	08/04/2010	50	62	32	12/05/2010	100	62	32
6	02/11/2010	0	71	39	08/12/2010	75	65	32	20/01/2011	150	59	31
7	10/12/2009	0	70	39	06/01/2010	75	69	38	31/01/2010	150	69	38
8	26/06/2009	0	81	41	19/07/2009	75	62	33	18/08/2009	150	66	36
9	23/09/2010	0	61	30	15/10/2010	75	66	36	04/11/2010	150	65	35
10	01/04/2009	0	75	32	27/06/2009	150	67	34	21/07/2009	225	60	34
11	12/03/2009	0	74	42	24/04/2009	150	77	45	14/05/2009	225	64	35
12	16/12/2008	0	84	45	11/01/2009	75	77	43	09/02/2009	150	79	46
13	04/04/2006	0	79	41	04/05/2006	0	83	42	02/06/2006	75	81	43
14	18/12/2008	0	65	34	15/01/2009	75	71	40	25/02/2009	150	76	44
15	10/03/2008	0	83	45	11/05/2008	75	81	43	11/06/2008	150	61	31
16	22/09/2008	0	65	37	18/10/2008	75	77	43	23/11/2008	150	73	41
17	03/11/2008	0	65	35	02/12/2008	75	67	42	18/01/2010	150	68	37
18	10/11/2008	0	67	36	03/12/2008	75	82	51	03/01/2009	150	70	39
19	09/11/2009	0	71	40	09/12/2009	75	62	32	29/01/2010	150	68	37
20	08/09/2009	0	64	35	30/09/2009	75	72	40	09/11/2009	100	67	37
21	05/11/2009	0	71	40	26/11/2009	0	88	58	15/01/2010	45	79	42
22	24/05/2010	0	66	36	21/06/2010	75	69	38	25/07/2010	150	64	34
23	24/07/2010	0	61	31	15/08/2010	75	67	35	31/10/2010	100	67	36
24	11/02/2011	0	60	32	16/03/2011	75	69	39				
25	24/02/2010	0	64	33	08/04/2010	37	75	41	08/06/2010	74	65	24
26	23/01/2010	0	73	41	04/03/2010	75	72	41	10/04/2010	150	63	34
27	27/01/2011	0	86	53	21/03/2011	60	75	43	29/04/2011	80	70	38
28	07/10/2010	0	62	32	26/11/2010	75	61	32				
29	02/04/2008	0	78	40	09/05/2008	75	78	40	16/06/2008	150	71	34
30	24/11/2008	0	71	39	19/12/2008	75	76	38	18/01/2009	150	68	37

## ANEXO 4 CONCENTRADO DE DATOS III

No. De Paciente	Fecha	Dosis acumulada antraciclina	FE	FA	Fecha	Dosis acumulada antraciclina	FE	FA	Fecha	Dosis acumulada antraciclina	FE	FA
1	18/10/2010	225	66	35	18/11/2010	270	75	42	13/12/2010	345	60	31
2	30/04/2011	150	55	33								
3												
4	09/02/2009	225	64	35	09/03/2009	300	60	31	25/05/2009	375	64	31
5												
6												
7	01/03/2010	225	72	40	25/03/2010	300	63	33	28/04/2010	300	65	35
8	14/09/2009	225	68	37								
9	22/11/2010	225	65	35								
10												
11												
12	10/03/2009	225	69	38	12/04/2010	300	63	33	08/07/2010	300	79	46
13	11/07/2006	150	80	41	03/08/2006	225	77	39	24/08/2006	300	76	38
14	26/03/2009	225	64	33	18/06/2009	300	69	38	27/10/2009	375	67	35
15												
16												
17												
18	27/01/2009	225	67	36	20/06/2009	300	66	36				
19												
20	23/02/2010	125	78	44	20/05/2010	150	78	44				
21	12/02/2010	90	69	39	26/03/2010	115	70	40				
22												
23	19/10/2010	125	20	16								
24												
25												
26												
27												
28												
29	04/02/2010	225	70	34								
30	18/02/2009	225	74	41								



## ANEXO 5 CONCENTRADO DE DATOS IV

No. De Paciente	Fecha	Dosis acumulada antraciclina	FE	FA	Fecha	Dosis acumulada antraciclina	FE	FA
1	18/01/2010	345	79	46				
2								
3								
4	11/09/2010	450	36	17	13/10/2010	450	48	24
5								
6								
7	04/04/2011	360	71	40				
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14	26/08/2010	375	56	29				
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								
30								

## **VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 1. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

2. GOODMAN, A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10ª Ed. Editorial Mc Graw Hill . México 2002
3. FLOYD et al. Cardiotoxicity of cancer therapy J Clin Oncol. EUA Vol.53 2005
4. KREMER L. Anthracycline cardiotoxicity in children. N Engl J Med. Amsterdam Vol. 8 2004
5. THE UK CHILDREN'S CANCER STUDY GROUP Practice statement for long-term follow-up y lasl Scottish Intercollegiate Guidelines Reino Unido.
6. RUGS L. Dexrazoxane. A review of its use as a cardioprotective agent in patients receiving anthracycline-based chemotherapy. Vol. 3. 1998
7. LIN, T. Dexrazoxane. Current status and prospectives of cardiotoxicity of chemotherapy Vol. 1.1999
8. EWER M. The Chemotherapy Sourcebook 3a Ed. Editorial Lippincott, Williams & Wilkins. Philadelphia 2001
9. Anthracycline-induced cardiotoxicity and the cardiac-sparing effect of liposomal formulation. International Journal of Nanomedicine. Houston Texas, USA. Vol. 4 2007
10. KREMER L. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. Ann Oncol EUA Vol 13. 2002
11. KREMER L. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. Ann Oncol EUA. Vol 13. 2002
12. VON HOFF D. Risk factors for doxorubicininduced congestive heart failure. Ann Intern Med EUA Vol. 91. 1979
13. LIPSHLTZ S et al. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. N. Engl J Med Reino Unido. Vol 332. 1995.
14. HEQUET O et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. J Clin Oncol EUA. Vol. 22. 2004
15. EWER M. Cardiac complications Cancer Medicine. 6a Ed. Ed. Lea & Febiger. Philadelphia 2003
16. GUADALAJARA, J. Cardiología. 5ª Ed. Editorial Méndez Editores. México. 2003.
17. PROGRAMA NACIONAL DE ACTUALIZACION Y DESARROLLO

- ACADEMICO PARA EL MEDICO GENERAL. 1ª Ed. México. 1996.
18. GUYTON. Tratado de fisiología médica. 10a Ed. Ed. Mc Graw Hill. México D.F. 2001.
  19. MARSO. Cardiología 2ª Ed. Editorial Marban. España 2002
  20. LOMBERA, F. Guías de práctica clínica de la sociedad española de cardiología e hipertensión arterial. Revista española de cardiología. España Vol. 5 2000
  21. BERMAN et al. Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging. Circulation. EUA. Vol. 119 2009.
  22. Gated SPECT in assessment of regional and global left ventricular function: Major tool of modern nuclear imaging Journal of Nuclear Cardiology Vol. 13. 2006
  23. HULYA, et al. Single photon emission computed tomography: An alternative imaging modality in left ventricular evaluation. Vascular Health and Risk Management Vol. 4. 2008
  24. SCIAGRA et al Gated single-photon emission computed tomography. The Quarterly Journal of Nuclear Medicine Vol. 49. 2005
  25. IARUSSI D. et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with cancer: strategies for prevention and management. Paediatr Drugs. Italy. Vol. 7. 2005
  26. IARUSSI D. et al. Recent advances in the prevention of anthracycline cardiotoxicity in childhood Curr Med Chem. Vol. 8. 2001
  27. ARMITAGE J. et al. Heart transplantation in patients with malignant disease. J Heart Transplant Vol. 9. 1990
  28. BATIST G. et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. J Clin Oncol. EUA. Vol. 19. 2001
  29. HARRIS L. et al. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. Cancer EUA Vol. 94.2002
  30. SWAIM S. et al. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. J Clin Oncol EUA. Vol.15. 1997
  31. SWAIM S. et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. J Clin Oncol. EUA. Vol. 15. 1997

32. LIPSHULTZ S. et al: The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. Reino Unido. Vol. 351. 2004