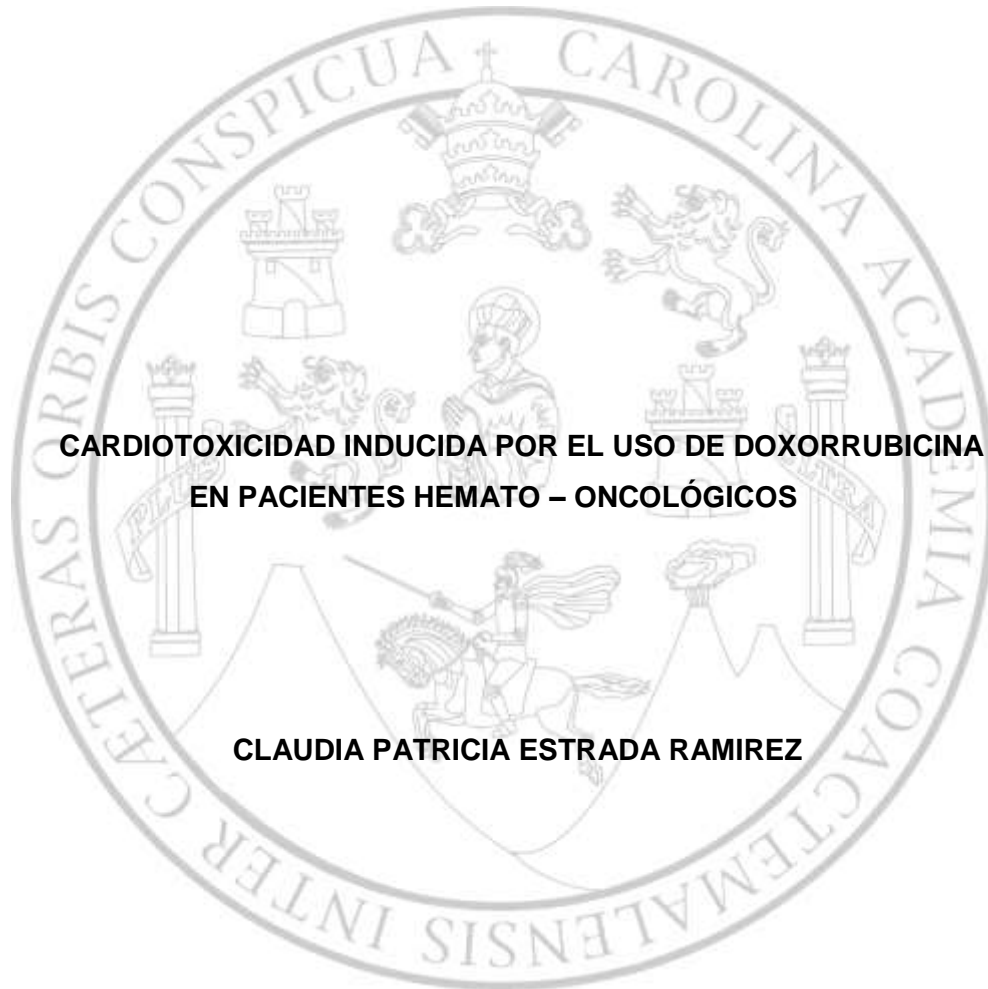


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR EL USO DE DOXORRUBICINA  
EN PACIENTES HEMATO – ONCOLÓGICOS**

**CLAUDIA PATRICIA ESTRADA RAMIREZ**

Tesis

Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría  
Para obtener el grado de  
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría

JUNIO 2016





# Facultad de Ciencias Médicas

## Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El(la) Doctor(a): Claudia Patricia Estrada Ramirez

Carné Universitario No.: 100023111

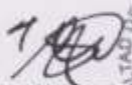
Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Pediatría**, el trabajo de TESIS **CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR EL USO DE DOXORRUBICINA EN PACIENTES HEMATO-ONCOLÓGICOS**

Que fue asesorado: Dr. Eduardo Méndez Molina

Y revisado por: Dr. Oscar Fernando Castañeda Orellana MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para junio 2016.

Guatemala, 30 de mayo de 2016

  
**Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc**  
Director  
Escuela de Estudios de Postgrado

  
**Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc**  
Coordinador General  
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala  
Tels. 2251-5400 / 2251-5409  
Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com



Guatemala, 26 de octubre de 2014


Doctora  
**Ana Marilyn Ortiz Ruiz de Juárez**  
Coordinadora Docente de la Maestría de  
Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría  
Hospital General de Enfermedades  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social  
Presente.

**Doctora Ortiz Ruiz de Juárez:**

Por este medio le envío el Informe Final de Tesis titulado: "**CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR EL USO DE DOXORRUBICINA EN PACIENTES HEMATO – ONCOLÓGICOS**" perteneciente a la doctora Claudia Patricia Estrada Ramírez; el cual ha sido **REVISADO** y **APROBADO** para su presentación.

Sin otro particular, de usted deferentemente.

Eduardo Méndez Molina  
Hematólogo, Oncólogo, Pediatra  
Colegiado No. 6671

  
**Dr. Eduardo Méndez Molina**  
Asesor de Tesis  
Departamento de Pediatría  
Hospital General de Enfermedades  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social




Guatemala 26 de octubre de 2014

Doctora  
**Ana Marilyn Ortiz Ruiz de Juárez, MSc**  
Coordinadora Docente de la Maestría de  
Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría  
Hospital General de Enfermedades  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social  
Presente.

**Doctora Ortiz Ruiz de Juárez:**

Por este medio le envío el Informe Final de Tesis titulado: **CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR EL USO DE DOXORRUBICINA EN PACIENTES HEMATO – ONCOLÓGICOS**. Perteneciente a la doctora Claudia Patricia Estrada Ramírez, el cual ha sido **REVISADO** y **APROBADO** para su presentación.

Sin otro particular, de usted deferentemente.

  
**Dr. Oscar Fernando Castañeda Orellana, MSc**  
Revisor de Tesis  
Departamento de Pediatría  
Hospital General de Enfermedades  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

*Dr. Oscar F. Castañeda Orellana MSc*  
MEDICO PEDIATRA  
COLEGIADO No. 8.482





## ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS	I
RESUMEN	li
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	4
2.1 Definición	4
2.2 Epidemiología	5
2.3 Tipos de toxicidad	6
2.4 Factores de riesgo que inducen cardiotoxicidad	8
2.5 Mecanismos de cardiotoxicidad inducidos por antraciclinas	10
III. OBJETIVOS	15
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	16
4.1 Tipo de investigación	16
4.2 Unidad de análisis	16
4.3 Población	16
4.4 Selección de los sujetos de estudio	17
4.5 Definición y operacionalización de variables	18
4.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos	19
4.7 Plan de procesamiento y análisis de datos	20
4.8 Alcances y límites de la investigación	20
4.9 Aspectos éticos de la investigación	21
V. RESULTADOS	22
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	26
6.1 Conclusiones	29
6.2 Recomendaciones	30
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
VIII. ANEXOS	35



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla No. 1	22
Tabla No. 2	22
Tabla No. 3	23
Tabla No. 4	23
Tabla No. 5	24
Tabla No. 6	24
Tabla No. 7	25



## RESUMEN

**Objetivo:** Identificar la existencia de cardiotoxicidad inducida por el uso de doxorubicina en pacientes hemato - oncológicos que acuden a la consulta externa de Hemato – oncología de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante el período enero 2013 – junio 2014. **Metodología:** Estudio descriptivo transversal realizado a través de la revisión de expediente médico y realización de ecocardiografía transtorácico de 21 pacientes con diagnóstico de neoplasias malignas. Resultados: se incluyó una población de 21 pacientes, constituida por 9 (42.86%) del sexo femenino, y 12 pacientes de sexo masculino; dando una relación 1:1.6. Se determinó que la edad de presentación de enfermedad neoplásica fue el rango de 4 a 6 años (61.9%) seguida de 1 a 3 años (33.33%). El proceso linfoproliferativo más frecuente fue la leucemia linfocítica aguda con un total de 16 pacientes (76.19%) seguido de tumores sólidos y leucemia mielocítica aguda con 2 pacientes (09.52%), el 100% de los pacientes fueron tratados con doxorubicina, ninguno de los pacientes incluidos en este estudio presentaba alguna cardiopatía de base al igual que no se encontró ningún paciente que presentara algún grado de disfunción miocárdica evidenciada por la disminución de la fracción de eyección documentado a través de la ecocardiografía realizada. Conclusiones: A pesar de no contar con la ecocardiografía transtorácica como parte del protocolo de inicio del tratamiento con doxorubicina en el instituto Guatemalteco de seguridad Social en el Departamento de Pediatría, el 100% de los pacientes evaluados e incluidos en este estudio cuentan con una función miocárdica conservada, por lo que queda establecido que no se halló ningún paciente con cardiotoxicidad producida por este fármaco antineoplásico. **Conclusión** A partir de este estudio se concluye que ninguno de los pacientes sometidos a tratamiento con doxorubicina como parte de su esquema quimioterapéutico debido a un proceso linfoproliferativo de origen maligno sufrió alteración de la función miocárdica evidenciado por fracción de eyección conservada. **Recomendaciones** Se considera necesario realizar un protocolo de estudio para detectar la cardiotoxicidad secundaria al uso de doxorubicina a través de la realización de ecocardiograma a los pacientes incluidos en estos esquemas terapéuticos.

**Palabras clave:** cardiotoxicidad, doxorubicina, diagnóstico, fracción de eyección.



## I. INTRODUCCIÓN

La aparición de nuevas drogas antineoplásicas tienen como finalidad común el mejorar el pronóstico de los pacientes con enfermedades de origen neoplásico sin embargo se suma al efecto antitumoral, el efecto de las toxicidades que son múltiples y variadas. Entre las drogas antineoplásicas con potencial cardiotoxico, las antraciclinas son las que tienen más impacto clínico.

Las antraciclinas son antibióticos glicosídicos del tipo quinonas con un potente efecto quimioterápico en una amplia variedad de tumores especialmente adenocarcinomas mamarios, leucemias, linfomas y sarcomas de partes blandas. Uno de los derivados con mayor aplicación clínica es el clorhidrato de doxorubicina, producida por *Streptomyces peucetius varcaesiu* y producen su efecto por el encaje en la cadena del Acido Desoxirribonucleico (ADN), debida a la afinidad del grupo amino de estos fármacos por los fosfatos del ADN, ocasionando una inestabilidad de este complejo que obstaculiza la replicación del mismo y la transcripción del ARN, alterando así la producción proteica, con el consecuente daño que conduce a la muerte de la célula tumoral.

La cardiotoxicidad tardía inducida por el uso de esta droga como antineoplásico es su cardiotoxicidad que de forma tardía puede presentarse meses o años después. Se han identificado factores de riesgo que aumentan el riesgo de cardiotoxicidad entre ellos se encuentran edad más temprana en el momento de exposición, miocardiopatía preexistente, radioterapia, sexo femenino, aumento del tiempo de exposición, uso simultáneo de otras drogas cardiotoxicas y el más importante la dosis acumulada.

La ecocardiografía es uno de los estudios de elección para la evaluación miocárdica para la población pediátrica por su disponibilidad, menor costo y no producir radiación ionizante. La evaluación de la función cardiaca que se evalúa luego de la realización de la quimioterapia se determina la función ventricular con determinación de la función diastólica.

La prevención o la mejora de la cardiomiopatía inducida por la doxorubicina son claramente

importantes porque se necesita el uso continuo de doxorubicina en el tratamiento del cáncer. Hay estudios que indican que el Dexrazoxano es seguro y no interfiere con la eficacia quimioterapéutica. Hay una experiencia de un único estudio que indica que podría haber un aumento de neoplasias malignas cuando se administran múltiples inhibidores de la topoisomerasa múltiples en estrecha proximidad; sin embargo, por el momento, esto no debe excluir el tratamiento con Dexrazoxano.

Actualmente en Guatemala no se cuenta con dexrazoxano como fármaco para mitigar los efectos tóxicos a nivel cardíaco en pacientes con uso de doxorubicina así como datos que evidencien las alteraciones cardíacas secundarias al uso de este medicamento en los niños tratados por diversas causas hemato-oncológicas

Respecto a la trascendencia del estudio es de carácter biológico y social, ya que la determinación de cardiotoxicidad secundaria al uso de doxorubicina por problemas de tipo hemato-oncológicos ayudará al diagnóstico temprano de la alteración miocárdica y permitirá de esta forma iniciar un tratamiento oportuno mejorando de esta forma la calidad de vida del paciente. Las alteraciones cardíacas secundarias al uso de esta antraciclina se considera un problema de gran magnitud ya que genera múltiples síntomas relacionados a una disfunción miocárdica que puede generar problemas de perfusión y es por eso que es considerada como una de las drogas con mayor riesgo de producir toxicidad cardíaca.

Las alteraciones de la función miocárdica se da de forma más frecuente en el sexo femenino sin embargo puede resultar en disminución de la actividad física de los pacientes ya que la misma genera aumento de la demanda metabólica la cual no puede satisfacerse debido a la alteración de la función ventricular; sin embargo en nuestro país no contamos con datos que nos orienten por eso es necesario conocer el grado de afección miocárdica relacionado con la dosis de doxorubicina utilizada durante la quimioterapia del paciente.

Debido a que no se da seguimiento cardiológico en estos pacientes se dificulta una detección temprana de las alteraciones miocárdicas y no es posible mejorar el pronóstico del paciente ya que se desconoce la existencia de la misma.



En Guatemala no existen datos estadísticos acerca de los efectos tóxicos a nivel cardiaco secundario al uso de fármacos antracíclicos razón por la cual esta intervención nos permitirá contar con la primera base de datos para el Seguro Social.

La cardiotoxicidad es uno de los efectos adversos o complicaciones a corto y largo plazo más frecuentes en pacientes con problemas hemato-oncológicos con uso de fármacos antracíclicos durante sus quimioterapias; por lo que conocer cuáles son las alteraciones miocárdicas más frecuentes, en niños de que sexo y rango de edad en relación con la aparición de las complicaciones nos llevará a tener estrategias de seguimiento más adecuadas en este tipo de pacientes.



## II. ANTECEDENTES

### 2.1 Definición

La cardiotoxicidad inducida por quimioterapia se define según The National Cancer Institute como la toxicidad que afecta al corazón.

También se puede definir como el daño producido sobre el músculo cardíaco por los fármacos antineoplásicos utilizados en el tratamiento de procesos oncológicos. Generalmente se presenta como una miocardiopatía que evoluciona a una insuficiencia cardíaca, como alteraciones en la contractilidad que se manifiestan como arritmias.

La cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia es un área de rápida evolución, así como de aumento de interés de la misma debido a que hay un aumento del número de sobrevivientes a largo plazo. Los niños son particularmente susceptibles al daño por la esperanza de mayor supervivencia.

Del 100% de los niños diagnosticados con algún tipo de malignidad el 70% se convierten en sobrevivientes a largo plazo por lo que el riesgo de desarrollar cardiopatías secundario al uso de antraciclinas aumenta. Esta alta tasa de cura ha sido alcanzada con un costo alto y significativo de efectos secundarios asociados con quimioterapias intensas necesarias para alcanzar estas metas. Consecuentemente existen ahora más de 250 000 sobrevivientes a largo plazo de cáncer pediátrico que se encuentran en riesgo de desarrollar efectos secundarios debido a la terapia, la mitad de ellos siendo expuestos a las antraciclinas.

Las miocardiopatías quimio inducidas pueden ser producto de distintos grupos farmacológicos dentro de ellos se puede mencionar antraciclinas, trastuzumab, ciclofosfamida, sunitinib y lapatinib. Las antraciclinas son el ejemplo más claro de este tipo de toxicidad.

La forma más común de presentación clínica es la cardiomiopatía dosis dependiente llevando a una enfermedad cardíaca crónica, que ocurre luego de la administración de las antraciclinas especialmente doxorubicina.

Debido a que la mayoría de los estudios y registros no analizan de forma específica la

cardiomiopatía inducida por antraciclinas entre muchas de las posibles causas de falla cardíaca crónica, su prevalencia aún no es bien conocida.

A pesar del riesgo de cardiotoxicidad bien establecido, las antraciclinas en especial la doxorubicina continúan siendo un componente crítico en el tratamiento de muchas malignidades pediátricas debido a sus beneficios terapéuticos.

Uno de los aspectos que representa un reto en la disfunción cardíaca tardía asociada a antraciclinas es la naturaleza temprana y asintomática de la enfermedad.

## **2.2 Epidemiología**

Dentro de los estudios de los cuales la causa de la falla cardíaca ha sido estudiada con detalle se ha reportado una prevalencia de 1% de todos los casos de miocardiopatía. Sin embargo más de la mitad de los pacientes expuestos a AC (antraciclinas) mostrarán algún grado de disfunción cardíaca 10 a 20 años después de la quimioterapia y 5% de ellos desarrollará posteriormente falla cardíaca. Los pacientes con pobre pronóstico que requieren quimioterapia alterna luego de la quimioterapia de primera línea debido a una recaída se da en alrededor de 30 a 60% lo que aumenta el riesgo de exposición a dichos fármacos, que se asocia a peor pronóstico.

Un 60% de los niños diagnosticados con cáncer reciben tratamiento con antraciclinas especialmente doxorubicina. El riesgo de muerte en los supervivientes debido a enfermedad cardíaca es hasta 8 veces superior a lo esperado para la población normal.

Se reporta que el daño cardíaco puede ser desde nulo hasta 57% y la insuficiencia cardíaca ausente o en el 16% de los pacientes que reciben antraciclinas.

Está estimado que más de la mitad de todos los pacientes expuestos a antraciclinas (alrededor de 60 000 pacientes) mostrarán anomalías cardíacas en ecocardiografía bidimensional o en angiografía nuclear. De éstos posiblemente el 5% podría desarrollar falla cardíaca congestiva y en aproximadamente 40% de los pacientes pueden desarrollar arritmias a los 20 años del diagnóstico y el riesgo de anomalías cardíacas aumenta con el tiempo.

Las variaciones de la incidencia de cardiotoxicidad a largo plazo en distintos estudios se pueden explicar por otros factores de riesgo y por los diversos períodos de seguimiento. En un estudio retrospectivo Van Dalen et al. describe que el riesgo de la 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 los pacientes tratados con dosis superiores de 300 mg/m<sup>2</sup> el aumento era casi del 10%.

La incidencia de disfunción cardíaca a largo plazo varía mucho dependiendo el tipo de estudio, en parte debido a la utilización de diferentes técnicas para detectarla y puede llegar a ser del 57% a los 6.4 años de seguimiento.

### **2.3 Tipos de toxicidad**

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 a 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.

La cardiotoxicidad tardía inducida por el uso de esta droga como antineoplásico es su cardiotoxicidad que de forma tardía puede presentarse meses o años después.

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 de 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 cardiotoxicos, como la ciclofosfamida o el trastuzumab. No obstante, el factor de riesgo principal es la dosis total acumulada, que varía para cada antraciclina. Para la doxorubicina, el nivel tóxico se sitúa en una dosis igual o superior a 550mg/m<sup>2</sup> (300mg/m<sup>2</sup> 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.

Se han identificado factores que predisponen a la cardiotoxicidad por antraciclinas a partir de las cuales se diseñaron medidas preventivas adecuadas que, junto a la evaluación del tratamiento redujeron la morbimortalidad. El descubrimiento de los anticuerpos monoclonales inició una nueva etapa en el tratamiento del cáncer, entre ellas se encuentra el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal que actúa el receptos celular de tipo tirosinquinasa, HER 2, sin embargo Siamon et al (N Eng J Med, 2001) indican que el anterior genera nuevas preocupaciones ya que comprobaron que el 27% de los pacientes expuestos al trastuzumab en los estudios iniciales presentó toxicidad cardiaca, sin embargo es bien conocido que gran parte de los pacientes tratados por procesos linfoproliferativos tienen antraciclinas como tratamiento farmacológico que al adicionar anticuerpos monoclonales la cardiotoxicidad por ambas drogas se potencializa siendo este último generador de menor daño cardiaco ya que el daño celular tiene mejores posibilidades de recuperación.

Por último, 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.

### **2.3.1 Tipos de cardiotoxicidad inducido por antraciclinas**

#### **2.3.1.1 Aguda**

- Rara y transitoria
- Involucra cambios del ECG incluyendo cambios en la onda ST prolongación de QT y arritmias
- Miopericarditis e insuficiencia cardiaca congestiva

### **2.3.1.2 Crónica**

- Grave; relacionada con la dosis total acumulada; inicio agudo y progresivo; es resistente al tratamiento.
- Se manifiesta en el primer año de vida (0-231 días media de 33 días).
- Síntomas: taquicardia, taquipnea, intolerancia al ejercicio, congestión pulmonar y venosa, derrame pleural, disnea, cardiomegalia, edema periférico, hepatomegalia, signos de gasto bajo.
- Refleja lesión progresiva de miocitos.

### **2.3.1.3 Crónica tardía**

- Se presenta años o décadas después de terminar la quimioterapia.
- Incluye disfunción ventricular tardía, insuficiencia cardíaca, alteraciones de la conducción y arritmias.
- La lesión del miocito y la disfunción ventricular después del daño inicial puede preceder a la descompensación cardíaca.

## **2.4 Factores de riesgo que inducen la cardiotoxicidad**

Se han identificado algunos factores de riesgo para cardiotoxicidad; las edades extremas, especialmente en menores de cuatro años, y en personas mayores.

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

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 metotrexato a dosis altas.

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 antraciclina provoca efecto aditivo o sinérgico con 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.

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 antraciclina, debido a que no disminuye el riesgo de cardiotoxicidad.

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

La dosis acumulada de antraciclina es el factor de riesgo más significativo para disfunción cardiaca. La dosis habitual de doxorubicina es 60-75 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas; cuando se rebasa la dosis acumulada de 450- 500 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina el riesgo de cardiopatía e insuficiencia cardiaca congestiva se incrementa.

#### Factores de riesgo

- Edad mayor de 70 años y menor de cuatro años
- Género femenino
- Radioterapia mediastinal
- Asociación con otros antibióticos, en particular dosis altas de ciclofosfamida
- Hipertrofia ventricular, insuficiencia cardiaca compensada, hipertensión previa o en tratamiento
- Cardiopatía isquémica
- Dosis total acumulada (mayor de 450 mg/m<sup>2</sup>)
- Tiempo de infusión



## 2.5 Mecanismos de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas

Se cree que el daño cardíaco por antracíclicos se debe a la peroxidación lipídica y a la generación de radicales libres por los complejos antraciclinas-hierro. El corazón es particularmente susceptible a este daño por las menores concentraciones de enzimas antioxidantes protectoras. El daño cardíaco puede manifestarse en forma subclínica o clínica; el daño subclínico es progresivo y puede derivar en insuficiencia cardíaca terminal, que requiere como único tratamiento el trasplante cardíaco, suele presentarse durante el tratamiento con antracíclicos o varios años después de haber recibido dichos fármacos y permanecer como una amenaza a lo largo de la vida.

Se reconocen algunos mecanismos básicos por los que las antraciclinas causan lesión cardíaca por diferentes vías patogénicas. De estos mecanismos conocidos de cardiotoxicidad se han propuesto los siguientes:

1. Las antraciclinas inhiben selectivamente la expresión genética del músculo cardíaco. De acuerdo con su mecanismo de acción quimioterapéutico, se intercala dentro del ADN, interactuando con una región localizada en las secciones regulatorias de la fibra cardíaca a nivel de las topoisomerasas. Estos cambios en la expresión génica podrían generar una apoptosis temprana en los miocitos ventriculares y ocasionar pérdida progresiva de miofibrillas de la musculatura cardíaca. Entre los genes involucrados *in vivo* se encuentran la alfa-actina, la troponina, la miosina, cadena ligera 2 y la isoforma M de la creatinincinasa.

2. 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 18itosinas *proinflamatorias*. Aunque probablemente el daño miocárdico sea multifactorial, la mayor evidencia señala que esta lesión es resultado de la generación de radicales libres por las antraciclinas, 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. 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).

3. Hace algunos años se consideraba la apoptosis como mecanismo responsable de la cardiomiopatía dilatada e insuficiencia clínica cardíaca en pacientes que recibían antraciclinas; 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

4. El equilibrio en el metabolismo del calcio se ha considerado otro mecanismo potencial de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. 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 cardíaca, muerte celular y a insuficiencia en la contracción cardíaca. El calcio tiene papel fundamental entre la excitación eléctrica y la contracción del músculo cardíaco. Los principales sitios regulatorios del calcio son el retículo sarcoplasmático y la mitocondria. La despolarización del sarcoplasma conduce, en forma rápida, a contracción de la musculatura del corazón y la acumulación de calcio en la mitocondria favorece la producción de ATP.

5. 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. La cardiotoxicidad por agentes citostáticos es un efecto secundario serio de terapia anticáncer que puede afectar la supervivencia del paciente, aún más que la propia neoplasia por sí misma. Debe hacerse gran esfuerzo para prevenir el daño cardíaco e identificar tempranamente el riesgo de esta complicación para iniciar tratamiento oportuno.

El seguimiento será clínico y se emplearán marcadores de daño como la troponina I o T, electrocardiograma, ecocardiograma con fracción de acortamiento y de eyección.

Se han probado diversas estrategias para prevenir o disminuir el daño miocárdico, de éstas, las formas antracíclicas pegiladas y el cardioprotector dexrazoxane son las únicas que han reportado beneficio clínico. La radioterapia torácica puede aumentar el riesgo de daño, por lo que se utilizan algunas estrategias para disminuirlo, tales como la radioterapia con acelerador lineal, la radioterapia conforma en tercera dimensión, protección al corazón, sincronización de la respiración, haces mixtos de fotones y electrones, así como radioterapia de intensidad modulada.

Por todo lo anterior para disminuir el riesgo de toxicidad miocárdica se recomiendan las siguientes dosis máximas

<b>Antraciclina</b>	<b>Dosis máxima recomendada</b>
<b>Doxorrubicina</b>	450-550 m <sup>2</sup> (40-75 m <sup>2</sup> )
<b>Daunorrubicina</b>	550 mg/m <sup>2</sup> (20-120 mg/m <sup>2</sup> )
<b>Epirubicina</b>	900 m <sup>2</sup> (75-90 m <sup>2</sup> )
<b>Mitoxantrone</b>	160 m <sup>2</sup> (10-12 m <sup>2</sup> )

En el 2004 se realizó el AAA que representa el primer ensayo clínico randomizado en probar e implementar una intervención para ayudar a prevenir o disminuir la progresión y posible efecto fatal asociado a los efectos adversos secundarios al tratamiento a largo plazo en pacientes sobrevivientes de un cáncer pediátrico con un total de 69 pacientes para cada grupo. En este estudio se evidenció que el enalapril si disminuyó el LVESWS (left ventricular end-systolic wall stress) en el primer año de tratamiento y esta reducción se mantuvo durante el período de duración del estudio, esta disminución no se asoció a una mejora en el MCI (maximal cardiac index) o del estado de contractilidad. Los resultados del estudio fallaron para establecer que la reducción de LVESWS lleva a mejorar el estado de contractilidad. (3).

En el 2002 se publica el estudio denominado Administración de Doxorubicina por infusión continua no es cardioprotectora (Doxorubicin Administration by Continuous Infusion Is Not Cardioprotective: The Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia Protocol) que es un estudio randomizado en niños con leucemia linfocítica aguda de alto riesgo que recibieron a 360 mg/m<sup>2</sup> en 30 mg/m<sup>2</sup> dosis ya fuera en bolo (en una hora) o en infusión continua (en 48 horas) realizando ecocardiogramas antes y posteriormente a la administración de dicho fármaco y se realizó la medición de puntaje z para índices cardiacos en base a los detallados para la población saludable.

Antes del tratamiento las medidas del ventrículo izquierdo en cuanto a función y estructura no revelaban cardiomiopatía dilatada y no eran estadísticamente diferentes entre el grupo de bolo e infusión continua. En el seguimiento los ecocardiogramas no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos para ninguna característica cardiaca sin embargo ambos grupos mostraron anormalidades significativas en cuanto a estructura y función comparado con el inicial.

La cardiomiopatía dilatada y la hipertrofia del ventrículo izquierdo fue notoria en ambos grupos. Por lo que se pudo concluir que la infusión continua de doxorubicina no ofrece ninguna ventaja sobre la administración de la misma en bolo ya que ambos regímenes se asociaron a cardiotoxicidad subclínica progresiva por lo que no se puede considerar que la infusión continua ofrezca un efecto cardioprotector.

En el 2007 se realiza la Evaluación no invasiva de la cardiotoxicidad tardía por antraciclina en niños sobrevivientes de cáncer (Noninvasive Evaluation of Late Anthracycline Cardiac Toxicity in Childhood Cancer Survivors) que se publica en el Journal of Clinical Oncology donde el propósito era delimitar la relación entre los factores clínicos y anormalidades de las pruebas cardiacas no invasivas (NICT).

Los pacientes incluidos en este estudio fueron tomados de una clínica de seguimiento a largo plazo. Dentro de los métodos utilizados fueron el examen físico, laboratorios, ecocardiograma y EKG. La FS (fractional shortening) y la poscarga fueron medidos y comparados en aquellos pacientes en quienes recibieron y no recibieron modalidades terapéuticas cardiotoxicas. Se incluyeron 278 participantes.

Pacientes tratados con dosis de antraciclina >100mg/m<sup>2</sup> aumenta el riesgo de NICT

anormal, y los que recibieron dosis  $>270\text{mg}/\text{m}^2$  excedía el riesgo de anomalías en FS o poscarga.

En el 2002 se realiza el Long-Term Enalapril Therapy for Left Ventricular Dysfunction in Doxorubicin-Treated Survivors of Childhood Cancer un estudio retrospectivo donde se revisan records de 18 niños que han tenido exámenes ecocardiográficos regulares durante su terapia con enalapril (con edad al diagnóstico de 8 años). En los primeros 6 años de la terapia con enalapril hubo una mejora progresiva de los valores normales de las dimensiones del ventrículo izquierdo, de la poscarga, FS pero todos estos se deterioraron entre los 6 y 10 años posteriores. La delgadez de la pared ventricular disminuyó durante el período del estudio así como la contractilidad y la presión arterial sistólica.

Se concluye que en niños tratados con doxorubicina que se convierten en sobrevivientes a largo plazo el tratamiento con enalapril mejora la estructura del ventrículo izquierdo así como su función, sin embargo el defecto principal que es el adelgazamiento de la pared ventricular sigue progresando lo que se asocia con disminución de la presión arterial diastólica.

En el 2009 el Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in 22 cancer patients receiving anthracycline chemotherapy con el que se pretendía determinar la ocurrencia de cardiotoxicidad con el uso de distintas dosis de antraciclinas (dosis en bolo y duración de infusiones) en pacientes con cáncer. El metanálisis mostró un índice estadísticamente bajo de falla cardíaca en pacientes con infusiones de 6 horas o más prolongadas en comparación con infusiones de más corta duración.



### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1 GENERAL**

3.1.1. Identificar la existencia de cardiotoxicidad inducida por el uso de doxorubicina en pacientes hemato - oncológicos que acuden a la consulta externa de Hemato – Oncología de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante el período enero 2013 – junio 2014.

#### **3.2. ESPECÍFICOS**

3.2.1 Identificar cuál es el rango de edad más frecuente en que se presentan efectos cardiotóxicos por el uso de doxorubicina.

3.2.2 Establecer qué porcentaje de pacientes presentan cardiotoxicidad luego de haber recibido tratamiento con doxorubicina.

3.2.3 Establecer el rango de disminución de la fracción de eyección en pacientes que presentes cardiotoxicidad inducida por el uso de doxorubicina.

3.2.4. Identificar qué diagnóstico se asocia con más frecuencia a la disminución de la fracción de eyección.





## IV. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1 Tipo y diseño de investigación

Se trata de un estudio descriptivo transversal.

### 4.2 Unidad de análisis

**4.2.1 Unidad primaria de muestreo:** pacientes menores de 15 años que acudieron a la Consulta Externa de pediatría de Hemato-Oncología del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social del 1 de enero del 2013 al 31 de julio del 2014.

**4.2.2 Unidad de análisis:** datos terapéuticos y ecocardiográficos registrados en el expediente clínico.

**4.2.3 Unidad de información:** registros de los niños/as menores de 15 años que acudieron a la Consulta Externa de Pediatría de Hemato-Oncología del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social del 1 de enero del 2013 al 31 de julio del 2014.

### 4.3 Población y muestra

**4.3.1 Población:** fueron todos los niños/as menores de 15 años que recibieron quimioterapia con doxorubicina que acudieron a la consulta externa de pediatría de Hemato-Oncología del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social del 1 de enero del 2013 al 31 de junio del 2014. Es una población no probabilística por conveniencia.

**4.3.2 Muestra:** no se efectuó ya que se tomó la totalidad de la población con diagnóstico hemato – oncológico que previamente recibió tratamiento con antraciclinas.

### 4.4 Selección de los sujetos a estudio

#### 4.4.1 Criterios de inclusión:

Pacientes menores de 15 años que acudieron a la consulta externa de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad

Social del 1 de enero 2013 al 31 junio 2014.

Pacientes que recibieron fármacos antracíclicos dentro de su esquema quimioterápico.

Pacientes que recibieron fármacos antracíclicos de 0 a >24 meses como parte de su quimioterapia.

#### **4.4.2 Criterios de exclusión:**

Registros clínicos incompletos

Pacientes quienes se negaron a participar de forma voluntaria en este estudio.

#### **4.5 Definición y operacionalización de variables**

Cardiotoxicidad aguda y tardía en inducida por el uso de antraciclinas en pacientes hemato-oncológicos pediátricos.

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Instrumento</b>
<b>Edad</b>	Tiempo que una persona ha vivido desde que nació	Dato de la edad en años registrada en el expediente clínico	cuantitativa discreta	Razón	Expediente clínico
<b>Sexo</b>	Es la condición orgánica que diferencia al hombre de la mujer.	Dato femenino o masculino anotado en el expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Expediente clínico
<b>Cardiotoxicidad temprana</b>	Alteración de la función cardíaca secundario a causas congénitas o adquiridas	Afectación de la función cardíaca registrada en el ecocardiograma dentro del expediente clínico dentro de los 24 primeros meses luego del uso de antraciclinas	Cualitativa	Nominal	Expediente clínico
<b>Antraciclinas</b>	Antibióticos antraciclínicos utilizados en el tratamiento de enfermedades neoplásicas malignas	Fármaco utilizado en la quimioterapia de los niños/as que acuden a la COEX de HO del HGE	cualitativa	Nominal	Expediente clínico
<b>Alteración miocárdica</b>	Alteración mecánica que altera la función del músculo cardíaco	Alteraciones en la fracción de eyección en el ecocardiograma	Cualitativa	Nominal	Expediente clínico
<b>Electrocardiograma</b>	Es la representación gráfica de la actividad eléctrica del corazón	Es un estudio a través del cual se evidencia afectación de las cavidades cardíacas	Cualitativa	Nominal	Expediente clínico
<b>Cardiotoxicidad tardía</b>	Alteración de la función cardíaca secundario a causas congénitas o adquiridas	Afectación de la función cardíaca registrada en el ecocardiograma dentro del expediente clínico posterior a 24 meses luego del uso de antraciclinas	Cualitativa	Nominal	Expediente Clínico
<b>Paciente hemato-oncológico</b>	Pacientes con diagnósticos de cáncer	Paciente que acuda a la COEX de HO	Cualitativa	Nominal	Expediente clínico

## **4.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos**

### **4.6.1 Técnica:**

Se realizó un protocolo de investigación el cual fue entregado y aprobado por el hemato-oncólogo de la Consulta Externa de Pediatría de dicha institución.

Se obtuvieron los datos a través de la revisión de los expedientes clínicos y realización de ecocardiogramas a los pacientes incluidos en este estudio.

Los datos obtenidos se registraron en la boleta de recolección de datos realizada para este estudio.

### **4.6.2 Procedimientos:**

Aval: aprobación de protocolo de investigación por Hemato-oncólogo así como por autoridades correspondientes de HGE.

Se entregó el protocolo aprobado al hemato-oncólogo pediatra de la institución en la cual se llevó a cabo el estudio.

Los pacientes que se incluyeron en el estudio se obtuvieron de la base de datos del servicio de hemato-oncología del Seguro Social.

Se llevó a cabo el listado de pacientes y posteriormente se realizaron los ecocardiogramas en grupos de 2 pacientes previa cita ya que la ecocardiografía no está incluida dentro de los estudios de rutina que se realizan en estos pacientes.

Se realizó la validación del instrumento de recolección de datos para verificar reproducibilidad y confiabilidad.

Se recolectaron los datos y registraron en la boleta de recolección de datos de dicho estudio.

Se tabularon los datos obtenidos en una hoja de MICROSOFT EXCEL.

Se presentó un análisis final a la institución previa validación del asesor y revisor de dicho protocolo.

#### **4.6.3 Instrumento:**

La boleta de recolección de datos que se realizó específicamente para este estudio cuenta con un apartado donde se indican los datos generales del paciente luego de lo cual se especifica que enfermedad es con la que cursa razón por la cual se encuentra en seguimiento por Consulta Externa de esta especialidad así como si presentaba previamente alguna cardiopatía documentada para finalizar con los resultados del Ecocardiograma realizado en la institución para detectar miocardiopatía.

#### **4.7 Plan de procesamiento y análisis de datos:**

##### **4.7.1 Plan de procesamiento:**

Los datos obtenidos a través de la boleta de recolección de datos de cada paciente incluido en este protocolo se tabularon y se realizó la base de datos en el programa MICROSOFT EXCEL 2007 para así se realizar tablas de acuerdo a los objetivos planteados previamente y poder presentar y analizar la información obtenida.

##### **4.7.2 Análisis de datos:**

Utilizando los datos obtenidos a través del expediente clínico, las variables edad, sexo fueron analizadas en base a medidas de tendencia central por medio de la base de datos de MICROSOFT EXCEL. Los distintos tipos de alteraciones cardiacas halladas en los pacientes sometidos a quimioterapia con doxorubicina fueron analizadas de tal forma que nos permitieron identificar cuál de ellas fue la más frecuente.

Posteriormente el análisis estadístico se llevó a cabo a través de los datos obtenidos de la base de datos.

#### **4.8 Alcances y límites de la investigación:**

##### **4.8.1 Alcances:**

Con esta investigación fue posible determinar cómo se encontraba la función cardíaca de la población pediátrica sometida a doxorubicina como parte de su quimioterapia en el departamento de Pediatría del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco

de Seguridad Social. Obteniendo datos que servirán como base para futuras investigaciones y estableciendo la situación de dicha población bajo este tratamiento.

#### **4.8.2 Límites:**

4.8.2.1 Pacientes < 15 años quienes no se encontraban en seguimiento por Consulta Externa de Hemato - Oncología durante el tiempo en el que se realizó el estudio.

4.8.2.2 Pacientes quienes no presentaron ningún grado de afectación cardíaca durante el período en el que se realizó el estudio.

#### **4.9 Aspectos éticos de la investigación:**

Se incluyeron en el estudio niños/as menores de 15 años a los cuales se les explicó la razón de la recolección de datos.

Uno de los principales beneficios con la información obtenida tuvo como objetivo mejorar el manejo y tratamiento de los pacientes con enfermedades neoplásicas que dentro de su tratamiento se incluye la doxorubicina.

No causar daño a los pacientes, y respetar la confidencialidad así como la no publicación individual de la información, presentándolo como un informe grupal que aporte algo nuevo al conocimiento de la enfermedad.

El riesgo del estudio se catalogó categoría I (sin riesgo) la cual comprende los estudios que utilizan técnicas observacionales, con las que no se realiza ninguna intervención o modificación intervencional con las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de las personas que participan de dicho estudio.

## V. RESULTADOS

**Tabla No. 1**

Edad de pacientes hemato – oncológicos bajo tratamiento con doxorubicina

<b>Edad</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
1 a 3 años	7	33.33
4 a 6 años	13	61.90
7 a 9 años	1	04.77
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>100.00</b>

Fuente: Boleta de recolección de datos

**Tabla No. 2**

Sexo de pacientes hemato – oncológicos pediátricos bajo uso de doxorubicina

<b>Sexo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Masculino	12	57.14
Femenino	09	42.86
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>100.00</b>

Fuente: Boleta de recolección de datos

**Tabla No. 3**

Diagnóstico de pacientes hemato – oncológicos bajo tratamiento con doxorubicina

<b>Diagnóstico</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Leucemia linfocítica aguda	16	76.19
Leucemia mielocítica aguda	02	09.52
Tumores sólidos	02	09.52
Afecciones a SNC	01	04.77
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>100.00</b>

Fuente: Boleta de recolección de datos

**Tabla No. 4**

Número de ecocardiogramas realizados a pacientes hemato-oncológicos pediátricos con uso de doxorubicina

<b>Sexo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Femenino	9	42.86
Masculino	12	57.14
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>100.00</b>

Fuente: Boleta de recolección de datos



**Tabla No. 5**

Presencia o no de alteración miocárdica en pacientes hemato – oncológicos pediátricos con uso de doxorubicina

<b>Alteración miocárdica</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Fracción de eyección disminuida	0	0.00
Hipertrofia ventricular	0	0.00
Sin alteración	21	100.00
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>100.00</b>

Fuente: Boleta de recolección de datos

**Tabla No. 6**

Fracción de eyección en pacientes hemato – oncológicos pediátricos con uso de doxorubicina

<b>Fracción de eyección</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
< 50 %	00	00.00
51-60%	03	14.28
61-70%	16	76.19
>70%	02	09.53
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>100.00</b>

Fuente: Boleta de recolección de datos

**Tabla No. 7**

Tiempo transcurrido desde última dosis administrada de Doxorubicina y realización de ecocardiograma transtorácico en pacientes hemato – oncológicos

<b>Tiempo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<3 meses	6	30.00
3-12 meses	3	30.00
>12 meses	12	40.00
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>100.00</b>

Fuente: Boleta de recolección de datos

## VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

La recolección de los datos obtenidos para este estudio se plasmaron en una boleta de recolección de datos la cual fue llenada con datos obtenidos a través de la revisión de expedientes clínicos de donde se recaban los datos generales, así como fechas en las cuales fue administrada la antraciclina como parte del esquema quimioterápico, el resto de datos se obtuvieron a través de la realización de ecocardiogramas transtorácicos.

Las boletas fueron contestadas en su totalidad (todas las preguntas) y fueron incluidos pacientes quienes hayan tenido tratamiento con Doxorubicina y que sean seguidos en consulta externa del Hospital General de Enfermedades por la especialidad de Hemato – Oncología.

En dicho estudio se incluyeron 21 pacientes de los cuales 9 (42.86%) fueron femeninos, 12 (57.14%) fueron de sexo masculino con una relación mujer: hombre de 1:1.6 sin embargo dicho dato no se puede correlacionar con alguna estadística previa ya que al momento no se cuenta con ninguna en esta institución, a pesar de ello en la literatura reportada se indica que los procesos linfoproliferativos son más frecuentes en el sexo masculino de forma general.

El rango de edad más frecuente que se evidenció en este estudio fue de 4 a 6 años representando el 61.9% con un total de 13 pacientes de la población; seguida por el rango de 1 a 3 años con 33.33% con un total de 7 pacientes, lo cual se correlaciona con lo reportado en los estudios revisados para este estudio como que los 4 a 5 años son las edades de presentación más frecuentes de cánceres en la niñez, lo que significa que es a esta edad que se inicia la terapia con doxorubicina ya que es la antraciclina utilizada en la primera fase de tratamiento de procesos linfoproliferativos específicamente en la fase de inducción a la remisión en la institución donde se llevó a cabo el estudio.

Respecto al diagnóstico de los pacientes que formaron parte de este estudio se puede evidenciar que el más frecuente en la población estudiada encontramos la leucemia linfocítica aguda con 16 pacientes (76.19%) lo cual se consideraba que sería la tendencia ya que se reporta que hasta el 90% de los cánceres en la niñez se manifestaran de esta forma,

seguido de tumores sólidos con 2 pacientes (9.52%) y leucemia mielocítica aguda con 2 pacientes (9.52%), ésta última es la menos frecuente de las leucemias en la niñez siendo además una patología de mal pronóstico contrario a lo reportado en adultos jóvenes.

Todo lo anteriormente mencionado no hubo diferencias entre lo reportado en la literatura internacional en relación a los datos encontrados en este estudio.

El objetivo principal de esta investigación fue evidenciar si los pacientes que reciben antraciclinas específicamente Doxorubicina dentro de los esquemas farmacológicos establecidos para cada patología sufrían cardiotoxicidad por dicho fármaco; que es de los principales efectos adversos del fármaco previamente mencionado razón por la cual se realizó ecocardiograma transtorácico a dichos pacientes. Al momento ninguno presentó cardiopatía congénita de base que se exacerbara durante el tratamiento con doxorubicina como parte de su esquema quimioterápico. Respecto a lo anterior es importante hacer mención que uno de los pacientes incluidos en este estudio además de presentar un proceso linfoproliferativo específicamente leucemia linfocítica aguda es portador de una trisomía 21 sin cardiopatía de base refiriéndonos a un defecto estructural ya que alrededor del 60% de estos pacientes pueden padecerla.

Se determinó que ninguno de los pacientes incluidos en este estudio a los que se les realizó ecocardiografía transtorácica por parte del departamento de Cardiología de esta Institución presentaba alguna alteración en cuanto al grosor de la pared ventricular (hipertrofia).

Además de ello en dicho estudio se evaluó la fracción de eyección en 21 pacientes de los cuales de forma general se reporta que ninguno de ellos presenta disminución de la fracción de eyección. De forma más específica la fracción de eyección se clasificó por rango y de dicha clasificación se reporta que 3 paciente (14.28%) se encuentra con una fracción de eyección entre 51-60%, seguido de 16 pacientes (76.19%) en 61-70% y por último 9.53% de los pacientes evaluados presenta una fracción de eyección >70%, con un total de 2 pacientes.

Todo lo anterior se traduce en que ninguno de los pacientes evaluados presenta alteraciones en la función miocárdica, contrastando con lo reportado en la literatura en que se describe

que alrededor del 57% de los pacientes puede llegar a presentar daño cardíaco y hasta el 16% puede presentar insuficiencia cardíaca que posteriormente se puede hacer evidente al iniciar con síntomas secundarios a disminución del gasto cardíaco.

Es importante destacar que a pesar de que se consideró que el tiempo transcurrido entre la administración de la antraciclina, Doxorubicina en este caso en particular, era determinante para considerar que el paciente podría presentar daño miocárdico temprano tomado como dentro de los 6 meses posteriores a su administración sin embargo, debido a no se encontraron pacientes con alteraciones miocárdicas no se considera que dicho lapso de tiempo sea significativo en este estudio

Al no contar con pacientes afectados al momento de la evaluación, considerándose como fracciones de eyección disminuidas evidenciadas a través del resultados del ecocardiograma transtorácico no se pueden determinar si hay alguna patología que se presente más frecuentemente en pacientes con proceso linfoproliferativo con uso de Doxorubicina



## 6.1 CONCLUSIONES

6.1.1 Ninguno de los pacientes incluidos en este estudio presentó cardiotoxicidad secundario al uso de doxorrubicina.

6.1.2 Debido a que no se hallaron pacientes con cardiotoxicidad no evidencia ningún rango de edad ni diagnóstico más común.

6.1.3 De los ecocardiogramas transtorácicos realizados a los pacientes objeto de este estudio ninguno evidenció disminución de la fracción de eyección.

6.1.4 Se concluye que ninguno de los pacientes incluidos dentro de este estudio a los cuales se les administró doxorrubicina como parte de su esquema quimioterapéutico debido a padecer de algún proceso linfoproliferativo de origen maligno presentó alguna alteración en la función miocárdica evidenciándose a través de la preservación de la fracción de eyección reportado en los ecocardiogramas transtorácicos realizados.





## **6.2 RECOMENDACIONES**

6.2.1 Se considera necesario realizar un protocolo de estudio para detectar la cardiotoxicidad secundaria al uso de doxorubicina.

6.2.2 Se propone la realización de ecocardiograma transtorácico a los pacientes incluidos en estos esquemas terapéuticos para valorar la función miocárdica y detectar de forma temprana alguna alteración en la misma.

6.2.3 Se sugiere que las dosis de Doxorubicina utilizadas en los esquemas terapéuticos no excedan los 300 mg/m<sup>2</sup>, ya que con dicha dosis se ha evidenciado el aumento del riesgo de alteraciones miocárdicas.



## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Solón Navarrete Hurtado, Ana María Castellanos Mejía, Andrea Chaparro Sanabria. **Cardiotoxicidad por quimioterapia Un enfoque práctico para el clínico.** *Insuf Card* 2011; (Vol 6) 3:131-143.
2. Rocío Cárdenas Cardós. **Mechanisms of cardiotoxicity induced by chemotherapy** .Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.GAMO Vol 8, Supl 3, pàg 7-7, 2009.
3. Jeffrey H. Silber, Avital Cnaan, Bernard J. Clark, Stephen M. Paridon, Alvin J. Chin, Jack Rychik, Alexa N. Hogarty, Mitchell I. Cohen, Gerald Barber, Monika Rutkowski, Thomas R. Kimball, Cynthia Delaat, Laurel J. Steinherz, and Huaqing Zhao. **Enalapril to Prevent Cardiac Function Decline in Long-Term Survivors of Pediatric Cancer Exposed to Anthracyclines.** *J Clin Oncol* 2004; 22:820-828.
4. Daniela Cardinale, MD, PHD, Alessandro Colombo, MD, Giuseppina Lamantia, MD, Nicola Colombo, MD,\* Maurizio Civelli, MD, Gaia De Giacomi, MD,\* Mara Rubino, MD, Fabrizio Veglia, PHD,† Cesare Fiorentini, MD, Carlo M. Cipolla, MD *Milan, Italy Anthracycline-Induced Cardiomyopathy Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy.* *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 55, No. 3, pag. 213-220, 2010
5. *Melissa M. Hudson, Shesh N. Rai, Cesar Nunez, Thomas E. Merchant, Neyssa M. Marina, Nia Zalamea, Cheryl Cox, Sean Phipps, Ronald Pompeu, and David Rosenthal* Noninvasive **Evaluation of Late Anthracycline Cardiac Toxicity in Childhood Cancer Survivor.** *J Clin Oncol* 2007; 25:3635-3643
6. Clara Perez, Maria Antonia Agustin y Pilar Tornos. **Cardiotoxicidad tardía inducida por antraciclina.** *Med Clin(Barc).*2009;133(8):311–313  
[www.elsevier.es/medicinaclinica](http://www.elsevier.es/medicinaclinica)

7. Canessa García, José. et al. **Evaluación de la toxicidad miocárdica por drogas.** *Alasbimn Journal* 6(24): April 2004. Article N° AJ24-6.
8. J.M.Couselo. **Efectos secundarios del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda.** *An Pediatr (Barc)*. [CD-ROM]. 2005;62:80-6
9. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, Otenkamp J, Voute PA. **Anthracycline induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: longterm follow-up study.** *J Clin Oncol* 2001;19(1):191–6.
10. Kremer LCM, van der Pal HJ, Offringa M., van Dalen EC, Voûte PA. **Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review.** *Ann Oncol* 2002;13(6):819–29.
11. Steven E. Lipshultz, Amy L. Giantris, Stuart R. et al. **Doxorubicin Administration by Continuous Infusion Is Not Cardioprotective: The Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia Protocol.** *J Clin Oncol*, 2002; 20:1677-1682.
12. Steven E. Lipshultz, Stuart R. Lipsitz, Stephen E. Sallan, Valeriano C. Simbre II, Seema L. Shaikh, Suzanne M. Mone, Richard D. Gelber, and Steven D. Colan. **Long-Term Enalapril Therapy for Left Ventricular Dysfunction in Doxorubicin-Treated Survivors of Childhood Cancer.** *J Clin Oncol*, 2002; 20:4517-4522.
13. Elvira C van Dalen, Helena J H van der Pal<sup>2</sup>, Huib N Caron, Leontien CM Kremer. **Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy.** *The Cochrane Library*. 2009, Issue 4
14. Elvira C van Dalen, Martine F Raphaël, Huib N Caron, Leontien CM Kremer. **Tratamiento con inclusión de antraciclinas versus tratamiento sin antraciclinas para el cáncer infantil.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011 Issue 1.

15. Ewer MS. N. **the anthracycline – trastuzumab interaction: Up-Regulated Binding may provide vital mechanistic insight.** European Journal of Cancer 43(14):2024-2025, sept 2007.
16. Lipshultz SE, Rifai N; Dalton VM, Levy DE; Silverman LB; Lipsitz S y cols. **The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-trated children with acute lymphoblastic leukemia.**N. Engl. J. Med. 2004; 351:145-153.
17. Sorensen K; Levitt GA; Bull C; Dorup I; Sulivan: **Late anthracycline cardiotoxicity after childhood. A prospective longitudinal study.** Cancer 2003; 97:1991-8.
18. Lipshultz SE, Lipsitz S, Goorin AM, 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 1738-1743, 2005
19. Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, et al: **Design and baseline characteristics for the ACE Inhibitor After Anthracycline (AAA) study of cardiac dysfunction in long-term pediatric cancer survivors.** Am Heart J 142:577- 585, 2001
20. Simbre VC II, Adams MJ, Despande SS, et al: **Cardiomyopathy caused by antineoplastic therapies.** Curr Treat Options Cardiovasc Med 3:493-505, 2001.
21. Van Dalen EC, van der Pal HJH, Reitsma JB, et al. **Management of asymptomatic anthracycline-induced cardiac damage after treatment for childhood cancer.** J Pediatr Hematol Oncol 2005;27:319 –22.
22. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. **Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition.** Circulation 2006;114:2474–81.
23. Tabet JY, Meurin P, Ben Driss A, et al. **Beta-blockade intolerance in anthracycline-induced cardiomyopathy.** Int J Cardiol 2006;106:132– 4.

24. Perez EA, Rodeheffer R. **Clinical cardiac tolerability of trastuzumab.** J Clin Oncol 2004;22:322–9.
25. Yeh ETH, Tong AT, Lenihan DJ, et al. **Cardiovascular complications of cancer therapy. Diagnosis, pathogenesis and management.** Circulation 2004;109:3122–31.
26. Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, et al. **Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines.** J Clin Oncol 2004;22:820.

## VIII. ANEXO

### 8.1 Anexo No. 1

#### BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Cardiotoxicidad inducida por el uso de doxorubicina en pacientes hemato –oncológicos  
pediátricos “

##### DATOS GENERALES

Fecha \_\_\_\_\_

No. De boleta \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_

Afiliación \_\_\_\_\_

Sexo \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_

##### DATOS CLINICOS

Diagnóstico \_\_\_\_\_

Cardiopatía congénita previa SI  NO

Fecha de uso de Doxorubicina \_\_\_\_\_

##### DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS

Hipertrofia ventricular SI  NO

Fracción de eyección \_\_\_\_\_%





## **PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO**

El autor concede permiso para producir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada **CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR EL USO DE DOXORRUBICINA EN PACIENTES HEMATO-ONCOLÓGICOS**, para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.