



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

"IMPACTO DE LAS ANTRACICLINAS SOBRE LA
FUNCION CARDIACA EN NIÑOS CON LEUCEMIA"

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTA

DR. VICTOR GERARDO GARCIA RUIZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
HEMATOLOGIA PEDIATRICA



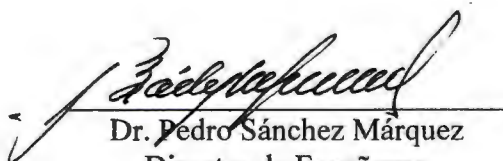
TUTOR DE TESIS: DR. ROGELIO A. PAREDES AGUILERA

MEXICO, D. F.

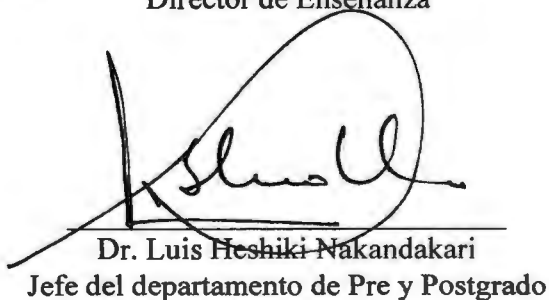
2004

HOJA DE APROBACIÓN

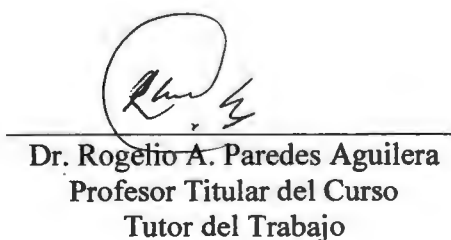
Impacto de las Antraciclinas sobre la función cardiaca en niños con Leucemia Aguda.



Dr. Pedro Sánchez Márquez
Director de Enseñanza



Dr. Luis Heshiki Nakandakari
Jefe del departamento de Pre y Postgrado



Dr. Rogelio A. Paredes Aguilera
Profesor Titular del Curso
Tutor del Trabajo



Dr. Pedro Gutiérrez Castellón
Asesor de Tesis
Cotutor del Trabajo

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Impacto de las Antraciclinas sobre la función cardiaca en niños con leucemia aguda.

Rogelio Paredes Aguilera*, Martín Garrido García**, Norma López Santiago***, Pedro Gutiérrez Castellón****, Angélica Monsiváis Orozco***, Víctor Gerardo García Ruiz*****.

RESUMEN:

La leucemia aguda (LA) es una de las neoplasias mas frecuentes en la niñez en la actualidad con una tasa de curación del 70-80% con el empleo de tratamiento citotóxicos intensivos dentro de los cuales se encuentran las antraciclinas, cuya utilidad se ve limitada por la presencia de cardiomiopatía relacionada con la dosis total acumulada (DTA).

Objetivo: Establecer la prevalencia de afección miocárdica en pacientes tratados con antraciclinas a diferentes DTA.

Material y Métodos: Es un estudio comparativo, observacional, retrospectivo, retrolectivo. Se revisarán los expedientes de los pacientes pediátricos con LA diagnosticados en el servicio de Hematología del INP entre 1992 y 2000. Los pacientes serán estratificados en 4 grupos de acuerdo a la dosis total acumulada de antraciclinas (DTAA) recibida y se les realizará un ecocardiograma doppler-color y una radiografía de tórax antes y después del tratamiento para determinar si existe daño cardiaco asociado a la dosis de antracíclico. Se efectuará análisis estadístico mediante de medidas de tendencia central y de dispersión, X^2 , Mantel y Hanzel, t de Student. Se considerará como significativo un valor de $p < 0.05$

* Jefe de servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría (INP).

** Médico Adscrito al servicio de Cardiología del INP.

*** Médico Adscrito al servicio de Hematología del INP.

**** Médico Adscrito al servicio de Investigación del INP.

*****Residente de segundo año de Hematología Pediátrica del INP.

RESUMEN DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES:

Se estudiaron 56 niños: 29 niñas y 27 niños; la edad promedio fue de 11.4 ± 4.2 años; 51 de los 56 pacientes tuvieron LAL y 5 LAM; Los pacientes recibieron durante su tratamiento antracíclicos (Adriamicina, Daunorrubicina) con DTA promedio de $287 \pm 91.2 \text{mgm}^2\text{sc}$ con un rango de 120 a $480 \text{mgm}^2\text{sc}$.

Los pacientes se dividieron en 4 grupos en base a las diferentes DTAA recibida al término del tratamiento; Grupo 1: Pacientes con DTAA $<150 \text{mgm}^2\text{sc}$; Grupo 2: Pacientes con DTAA: $150 - 299 \text{mgm}^2\text{sc}$; Grupo 3: $300 - 449 \text{mgm}^2\text{sc}$ y Grupo 4: $\geq 450 \text{mgm}^2\text{sc}$. Para evaluar la lesión miocárdica atribuible a la DTAA se valoraron los siguientes parámetros: fracción de eyección del ventrículo izquierdo final (FEVIf), fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo final (FAVIf) y el índice cardiotorácico final (ICTf) no encontrando diferencias clínicas entre los cuatro subgrupos y sólo se encontraron diferencias mínimas no significativas en los índices antes mencionados comparando las mediciones basales contra las finales. Por este motivo se dividieron los pacientes en dos grupos de acuerdo a una DTAA <450 y ≥ 450 no encontrando diferencias clínicas ni en las variables de desenlace FEVIf, FAVIf e ICTf, estadísticamente significativas.

Los resultados obtenidos en este estudio son similares a los reportados en la literatura internacional en la cual se ha mencionado únicamente hasta un 5% de alteraciones cardiacas atribuibles al uso de antracíclicos con dosis $>500 \text{mgm}^2\text{sc}$. Los pacientes del grupo estudiado recibieron como máximo $480 \text{mgm}^2\text{sc}$ no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los índices de la función miocárdica comparados con los valores basales. Consideramos que a pesar de no haber utilizado cardioprotectores en el tratamiento de esos pacientes la limitación de las dosis permitidas semanal y total así como la administración del fármaco en infusión lenta constituyen medidas útiles en la prevención de cardiomiopatía secundaria al uso de antracíclicos.

Palabras claves:

Leucemia aguda (LAL, LAM), Antracíclicos (adriamicina, daunorrubicina), miocardiopatía, niños

ANTECEDENTES:

La leucemia aguda (LA) es un trastorno de las células progenitoras caracterizado por la proliferación neoplásica maligna y la acumulación de células hematopoyéticas inmaduras en médula ósea.

Es la neoplasia más común en la niñez, representando, en Latinoamérica, una cuarta parte de todos los cánceres en la edad pediátrica, en los países anglosajones representa el 35% de todas las neoplasias en la infancia, incidencia muy similar en ésta institución (INP); con un pico de incidencia entre los 3-5 años de edad. Afecta a ambos sexos predominando en varones y en la raza blanca. Hasta hace algunos años se pensaba que la leucemia aguda era una enfermedad incurable, ya que apenas el 5% de los niños afectados tenían una supervivencia prolongada sin evidencia manifiesta de recidiva de la enfermedad; actualmente la tasa de curación global reportada por los diversos grupos corporativos es del 70-80%, resultados muy similares se han obtenido en nuestra población (INP). Dos enfoques que tuvieron un profundo impacto en los resultados del tratamiento de las LAL en los años subsecuentes fueron el diseño de tratamientos estirpe específicos y la confirmación del postulado de que era posible prolongar el periodo de remisión y aumentar la probabilidad de extender la supervivencia libre de enfermedad (SLE) mediante la administración de quimioterapia intensiva. Hay muchos esquemas de tratamientos exitosos para el manejo de las Leucemias Agudas Linfoblásticas (LAL); todos los esquemas modernos incluyen las siguientes fases: Inducción a la remisión (IR), Consolidación (C), Prevención a SNC y Mantenimiento – Intensificación (M-I) y Vigilancia. En la IR se incluyen 4 drogas: Vincristina (VCR), Adriamicina o Daunorrubicina (ADR), Prednisona, L-Asparaginasa y Methotrexate (Mtx) e hidrocortisona intratecal; en la consolidación se aplica VCR, Mtx. IV a dosis intermedia en pacientes de riesgo estándar se dan 3 ciclos y en pacientes de alto riesgo se dan 4 ciclos, y quimioterapia triple intratecal (methotrexate, hidrocortisona, Ara-C), en el mantenimiento se da con 6-Mercaptopurina (6-MP) y Methotrexate (Mtx) VO por 3 meses, y periodos de intensificación hasta completar 30 meses de remisión completa continua y

posteriormente entran en vigilancia. En las LAM las bases de la quimioterapia se sustentan en 2 medicamentos, dentro del grupo de los antimetabolitos el Arabinócido de Citocina (Ara-C) y dentro del grupo de los antibióticos antitumorales las antraciclinas (Daunorrubicina). La etapa de IR se inicia con daunorrubicina (30mgm²do/día) por 3 días y Ara-C (120 mgm²/dosis/día) por 7 días, la consolidación se da con ciclo de Ara-C 1 gm²do c/12hrs por 4 dosis y L-Asparaginasa 10,000UIm²/dosis IM 4hrs después de la última dosis de Ara-C, dosis única y posteriormente se inicia mantenimiento con poliquimioterapia combinada rotatoria continua hasta completar 24 meses de remisión completa.

Las antraciclinas pertenecen al grupo de los antibióticos antitumorales más ampliamente utilizados, dentro del cual se incluyen la Adriamicina (doxorubicina), epirubicina y esorubicina; Daunomicina (Daunorrubicina), idarrubicina.

Se comportan como agentes intercalantes que se insertan y unen a la doble hélice del ADN interfiriendo con la replicación, transcripción y reparación del ADN; además, alteran la estructura helicoidal por incremento de la fragmentación del ADN dependiente de la topoisomerasa II. No obstante, la utilidad de las antraciclinas en el tratamiento de los desórdenes oncológicos se ve limitada por la existencia de cardiomiopatía relacionada con la dosis demostrada histológicamente por la pérdida de miofibrillas y vacuolización citoplásmica (1-3). La lesión oxidativa parece ser la causa de la disfunción miocárdica cuando se usa ésta droga. Se han reportado en la literatura mundial una serie de estudios encaminados a demostrar éstas alteraciones:

*Sorensen K. y cols.; J. Clin. Oncol.1997. De un total de 317 pacientes se obtuvo una muestra de 120 de entre 190 sobrevivientes (63%), de LAL con al menos 2 años desde la última dosis de Daunorrubicina que fueron tratados entre 1982 y 1989. Se dividieron en 3 grupos de estudio de acuerdo a la DTAA (mg/m²): 90/180/270; con una dosis máxima por semana de 90. La edad al diagnóstico en años en rango de 1.2-12.3; y una relación Masculino/Femenino (M/F): 1:1.26; ninguno recibió radioterapia (RT), con un seguimiento en años en límites de 2.7-10.5 encontrándose una incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva inducida

por antraciclina (ICC-A): 1/120 representando el 0.8% con un intervalo de confianza al 95% de 0.002-4.5. (6)

*Bu'lock FA y cols. Br Heart J. 1995. De 236 se obtuvo una muestra de 226 pacientes (96%) con diversos tumores tratados con doxorubicina o Daunorrubicina o epirubicina quienes sobrevivieron más de 0.5 años. La DTAA promedio fue de 300 con límites de 50-750 y una dosis máxima administrada por semana de 150mgm^2 , el límite de edad al diagnóstico fue de 2.5-12.9, la relación M/F: 1:1.75; el 10% de los pacientes recibió RT; el seguimiento fue de 0.6-17 años, la incidencia de ICC-A encontrada fue en 11/236 pacientes; representando el 4.7% con un IC al 95% de 2.4-8.2. (7)

*Sorensen K y cols.; J. Clin. Oncol. 1995. De un total de 150 pacientes se obtuvo una muestra de 90 de entre 110 sobrevivientes (88%) con tumor de Wilms diagnosticados entre 1970 - 1990 y tratados con doxorubicina; El límite de DTAA (mgm^2) fue de 60-468 con una dosis máxima administrada por semana de 30-40; el límite de edad al diagnóstico fue de 0.5-11.8 años, la relación M/F: 1:2.8; el 32% de los pacientes recibió RT, el seguimiento fue de 1-18.8 años; la incidencia de ICC-A fue de 1/97 representando el 1% con un IC al 95% de 0-5.6. (8)

*Steinherz LJ y cols. JAMA 1991. 201 pacientes con diversos tumores tratados con doxorubicina o Daunorrubicina entre 1967 y 1984; la DTAA en promedio fue de 450 con rango entre 200-1275 mgm^2 ; no se menciona la dosis máxima por semana administrada; el límite de edad al diagnóstico fue de 2-23 años; el 25% de los pacientes recibieron RT, con un seguimiento de 4-20 años. La incidencia de ICC-A se reportó en 9/201 representando el 4.5% con un IC al 95% de 2.1-8.3. (9)

*Lipshultz SE y cols.; N Engl J Med 1991. De 281 pacientes se obtuvo una muestra de 115 pacientes con el diagnóstico de LLA y tratados con doxorubicina entre 1972 y 1987; la DTAA promedio fue de 360 con un rango de 45-550 mgm^2 y una dosis máxima por semana entre 30-60 mgm^2 ; el límite de edad al diagnóstico fue de 0.6 a 19.1; la relación M/F: 1:1, ninguno recibió radioterapia, se dio un seguimiento de 1-15 años. La incidencia de ICC-A encontrada fue de 11/115, representando el 9.6% con un IC al 95% de 4.9-16.5. (10)

*Sallan SE y cols.; Semin. Oncol. 1984. Se estudiaron 433 de 451 pacientes con LLA tratados con doxorubicina o daunorrubicina desde 1973 hasta 1984, ninguno recibió RT no se refiere edad al diagnóstico ni relación entre el género; el seguimiento que se dio fue en promedio de 4.5 años; se dividieron en 4 subgrupos: el 1° de 129 pacientes con una DTAA promedio de 450 mgm² con una dosis máxima por semana (DMS) entre 30-60 mgm², la incidencia de ICC-A fue de 1/129 representando el 0.8% con IC al 95% de 0.8-0.002. El 2° de 72 pacientes con una DTAA de 450 y una DMS de 45-60mgm²; la Incidencia ICC-A fue de 10/72 con un IC al 95% de 6.9-24.1. El 3° subgrupo de 40 pacientes con una DTAA de 225-470mgm² y una DMS de 45 mgm²; la incidencia ICC-A fue de 1/40 representando el 2.5% con un IC al 95% de 0.06-13.2.

El 4° subgrupo de 192 pacientes con una DTAA de 225-470 con una DMS de 30 mgm²; la incidencia de ICC-A fue de 0/192 (0%) con IC al 95% de 0-1.9. (11)

*Krisher JP y Cols.; J. Clin. Onc. 1997. Se enlistaron 6493 pacientes en el Protocolo del Grupo Oncológico Pediátrico de 1974-1990; con diagnóstico reciente de diversos tumores y tratados con antraciclinas; con una DTAA > 500 y DMS >80 mgm²; la edad promedio al diagnóstico fue de 5.7 años; la relación M/F: 1:1.5, el 9% de las pacientes recibió RT; no se tiene el dato del periodo de seguimiento; la incidencia de ICC-A fue de 63/6493 representando el 1% con IC al 95% de 0.7-1.2. (12).

*Godoy LY, Fukushige J. y Cols.; Act. Pediatr. Jpn 1997. Reportan una serie de 120 pacientes con diversos tumores tratados con antraciclinas entre 1985-1994; con una DTAA de 50-1080 con un promedio de 333 mgm², no se menciona la DMS; la edad al diagnóstico fue de 0.5-17 años, la relación M/F: 1:1.3, el 0.8% recibió RT, no se menciona el periodo de seguimiento y la incidencia de ICC-A fue de 6/120 correspondiendo al 5% con IC al 95% de 1.9-10.6. (13)

*Bu'lock FA, Mott MG y Cols.; Arch Dis Child 1996. Se reporta una serie de 138 pacientes de los cuales se obtuvo una muestra de 125 pacientes (91%) de niños con diversos tumores tratados con antraciclinas en el periodo de 1989-1992; la DTAA utilizada varió entre 45-1150 con un promedio de 320 mgm² y una DMS

de 35-100 mgm²; la edad al momento del diagnóstico fue de 0.5-20 años, la relación M/F: 1:1.1; el 3.2% de los pacientes recibió RT; la incidencia de ICC-A fue de 6/125 representando el 4.8% con un IC al 95% de 1.8-10.2. (14)

*Goorin AM, Borow KM y Cols.; Cáncer 1981. Se reporta una serie de 389 pacientes con diversos tumores tratados con doxorubicina desde 1971 a 1979; la DTAA 500 mgm² (el resto de datos no se mencionan), registrando una incidencia de ICC-A de 15/389 representando el 3.9% con un IC al 95% de 2.2-3.6. (15)

* Hutchinson RJ, Bailey C y Cols.; Cancer Treat Rep 1978. Reporta una serie de 60 pacientes con diversos tumores tratados con doxorubicina o daunorrubicina y monitoreo ecocardiográfico, se refieren DTAA hasta de 500mgm² no refiere DMS, la edad al diagnóstico entre 2-19 años y el 30% de los pacientes recibieron RT, no menciona el seguimiento, con una incidencia de ICC-A de 2/60 representando el 3.3% con un IC al 95% de 0.4-11.5. (16)

* Gilladoga AC, Manuel C y Cols.; Cancer 1976. Reporta una serie 178 pacientes tratados con doxorubicina clasificados en 3 subgrupos en base a la DTAA recibida: El 1° subgrupo de 50 pacientes tratados con una DTAA de 500 a >1000 mgm² con una DMS de 60-90 mgm², el límite de edad al momento del diagnóstico fue de 0.7-15 años; y el 16% de los pacientes recibieron RT con un seguimiento de 0.9-4.8 años; reportándose una incidencia de ICC-A 8/50 correspondiendo al 16% y un IC al 95% de 7.2-29.1. El 2° subgrupo de 68 pacientes recibieron una DTAA de 200 a 495 mgm² no menciona la DMS ni el límite de edad al momento del diagnóstico, el seguimiento que se dio fue de 0.7 a 5 años con una incidencia de ICC-A 0/68 (0%) con un IC al 95% de 0-5.3. El 3° subgrupo con 60 pacientes recibieron una DTAA de 500- > 1000 mgm² y una DMS de 30-150mgm², el límite de edad al momento del diagnóstico fue de 0.8-15 años, ninguno recibió RT y el seguimiento fue de 1.8 a 7.3 años, reportándose una incidencia de ICC-A de 2/60 (3.3%) con un IC al 95% de 0.4-11.5%. (17)

* Stewart JR, Fajardo LF. Radiology 1971. Reporta una serie de 318 pacientes con Enfermedad de Hodgkin, el riesgo, al menos al año posterior al tratamiento, fue del 6.6% en general. En ésta serie cada uno de los pacientes tenía ≥50% del corazón

en el campo de radiación y los pacientes que recibieron $\geq 5,500$ cGy, un 40% desarrollaron ECIR. La mayoría presentaron lesiones severas (fibrosis miocárdica y pericárdica). (18)

* Bu'Lock FA, Mott MG, Oakhill A y cols. Arch Dis Child 1996. En un estudio prospectivo se realizó una evaluación de la función cardiaca en 125 niños durante el tratamiento y al final del mismo para identificar susceptibilidades individuales para cardiotoxicidad. La fracción de acortamiento ventricular (FAV) fue usada como índice de cardiotoxicidad. La FAV disminuyó en relación con el incremento de la dosis acumulada de antraciclinas, en una tasa promedio de 1% por cada $100\text{mg}/\text{m}^2$. En 6 pacientes (5%) desarrollaron falla cardiaca; 24 pacientes (19%) tenían una FAV anormal ($< 30\%$) al término del tratamiento y la tasa de descenso en la FA fue significativamente mas importante, en relación a la observada durante el tratamiento, que en los pacientes con una FAV normal al término del tratamiento ($\geq 30\%$). Esta susceptibilidad diferencial para cardiotoxicidad fue evidente desde muy temprano en el tratamiento. Los pacientes en alto riesgo de cursar con cardiotoxicidad subclínica importante por antraciclinas puede ser detectado tempranamente con un monitoreo cuidadoso y regular de la FAV. (19). Las manifestaciones clínicas secundarias al daño miocárdico se presentan cuando los mecanismos fisiológicos compensadores se han vencido, pudiendo ocurrir a los 6-10 años posterior al CEQT.

La función ventricular izquierda sistólica y diastólica puede ser afectada tempranamente después del inicio de la terapia con doxorubicina. Sin embargo, el papel de la radiación mediastinal y otros agentes citotóxicos en la producción de éstos efectos cardiacos tempranos es incierto. En éste estudio la función sistólica-diastólica del ventrículo izquierdo (VI) fueron evaluadas antes y después del tratamiento con doxorubicina ($223\pm 122\text{mg}\cdot\text{m}^2$; rango: 40-618) en 33 pacientes. Después de la doxorubicina, la fracción de eyección del VI declinó (0.61 ± 0.08 a 0.56 ± 0.08 , $P=0.0008$), disminución del índice peak filling [pf] (3.38 ± 1.10 a 2.82 ± 0.62 volumen sistólico final/s, $P=0.006$), y el tiempo para una disminución del índice pf (162 ± 39 a 182 ± 45 ms, $P=0.04$).

La disminución en la fracción de eyección del VI con doxorubicina fueron más notables en hombres y en pacientes que recibieron radiación mediastinal concurrentemente con doxorubicina. La enfermedad cardíaca inducida por radiación (ECIR) se conoce desde 1960, por un espectro de alteraciones clínico-patológicas del corazón; las alteraciones morfológicas reportadas son directamente proporcionales a dosis altas, volumen del corazón irradiado y tiempo de exposición (18). De esto se concluye que el uso de doxorubicina fue asociado con el desarrollo temprano simultáneo de disfunción sistólica y diastólica del VI. El género masculino y la radiación mediastinal concurrente fueron influencias independientes, pero las dosis de doxorubicina y el uso de otros agentes citotóxicos no fueron asociados con peor disfunción cardíaca (5). La radiación a testículo no se ha relacionado con un aumento en la cardiotoxicidad y será analizado como confusores en una prueba de Mantel y Hanzel.

Estos pacientes experimentan una disminución de los índices ecocardiográficos del rendimiento sistólico ventricular izquierdo en los años siguientes al término del tratamiento con antraciclinas. Mientras que la dimensión de la cavidad sistólica incrementa de acuerdo con el crecimiento somático, el grosor de la pared tiene un incremento de aproximadamente la mitad.

En la ausencia de una historia cardíaca previa o signos y síntomas de enfermedad cardíaca, la evaluación pre-terapéutica de la función ventricular izquierda puede no estar indicada en niños con leucemia aguda sometidos a tratamiento a base de antraciclinas. El inicio oportuno de la evaluación cardíaca permanece incierto (4). Sin embargo existen otros autores que avalan la realización del ecocardiograma al inicio y al final del tratamiento sustentados en los resultados obtenidos en diversos estudios (19).

En éste estudio se analizarán un grupo de pacientes con el diagnóstico de LA (LAM, LAL riesgo estandar y LAL de alto riesgo) diagnosticados y tratados a partir de 1992, ya que a partir de éste año la mayoría de los pacientes cuentan con estudios basales (80-90%).

JUSTIFICACIÓN:

Se ha demostrado que los efectos colaterales más importantes del tratamiento con antraciclinas es el daño miocárdico específicamente la miocardiopatía dilatada.

Aunque la dosis acumuladas podrían no alcanzar los niveles de riesgo reportados en la literatura, hasta el momento actual no conocemos si existen o no datos de cardiotoxicidad; que puedan justificar en nuestra población en un momento determinado, el uso sistemático de cardioprotectores.

Por medio de la detección temprana del daño miocárdico en los grupos de pacientes tratados con diferentes DTAA, podremos detectar la población en riesgo de desarrollar disfunción miocárdica en la fase de vigilancia y así poder dar un seguimiento más estrecho en función de prevenir y/o eliminar factores que contribuyan o precipiten la presencia de disfunción miocárdica clínica.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Existe daño miocárdico en niños que recibieron tratamiento para leucemia aguda con antracíclicos?

OBJETIVOS GENERALES:

- Identificar las diferencias en la función miocárdica e índice cardiorácico (ICT) al diagnóstico y posterior al cese electivo de quimioterapia (CEQT).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Establecer la prevalencia de afección miocárdica en pacientes tratados con diferente dosis total acumulada de antraciclinas.
- Identificar la relación entre alteraciones de la función miocárdica y tiempo posterior al CEQT.

HIPÓTESIS:

1: A mayor dosis total acumulada de antraciclinas, mayor prevalencia de afección miocárdica.

2: A mayor tiempo de observación mayor prevalencia de afección miocárdica.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO:

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

POBLACIÓN:

Población Objetivo:

- Niños con LA tratados con antracíclicos.

Población Elegible:

- Niños con LA diagnosticados en el servicio de Hematología del INP en el periodo comprendido de 1992 al 2000.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con Leucemia Aguda (LAM, LAL Riesgo Estándar y LAL Alto riesgo).
- De cualquier género.
- Menores de 15 años.
- Pacientes cese electivo de quimioterapia.
- Pacientes que cuenten con ecocardiograma y radiografía de tórax al diagnóstico.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca antes del inicio de tratamiento con antraciclinas.
- Pacientes cuyos padres se nieguen a participar en el estudio.

Criterios de Eliminación:

- Pacientes en los que no cuenten o no se pueda realizar ecocardiograma y/o radiografía de tórax posterior al cese de quimioterapia.

DEFINICIONES OPERACIONALES:

VARIABLES:

Variables Independientes:

- I. Dosis total acumulada de antraciclinas por superficie corporal.
- II: Tiempo de CEQTx.
- III: Edad.
- IV: Género.

Variables Dependientes:

- I. Afección miocárdica.

METODOLOGÍA:

1. Se revisarán los expedientes de los pacientes con Leucemia Aguda diagnosticados en el servicio de Hematología del INP y se estudiarán aquellos que cumplan con los criterios de selección.
2. A los padres de los pacientes que no cuenten con ecocardiograma posterior al cese de quimioterapia se les invitará a participar en el estudio para su realización.
3. Se extraerá del expediente clínico de cada paciente la dosis total acumulada de antraciclinas en $\text{mg/m}^2/\text{sc}$, la fracción de eyección ventricular izquierda/fracción de acortamiento auricular y el índice cardio-torácico.
4. Los pacientes serán estratificados en grupos de estudio de acuerdo a la DTAA por superficie corporal que hayan recibido hasta el momento en que se incluyan en el estudio.
Grupo I: $\geq 450 \text{ mg/m}^2/\text{sc}$.
Grupo II: 300 a $449 \text{ mg/m}^2/\text{sc}$.
Grupo III: 150 a $299 \text{ mg/m}^2/\text{sc}$.
Grupo IV: $< 150 \text{ mg/m}^2/\text{sc}$.
5. Se comparará en cada paciente su función cardíaca antes y después del uso de antraciclinas a diferentes DTA.
6. Se evaluará la interacción de otras variables como son la radioterapia y género masculino.

La información se colectará en una hoja de recolección diseñada expresamente que se incluye al final de este protocolo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se efectuará análisis estadístico a través del programa SPSS versión 10 para Windows. Se realizará descripción de las variables de interés mediante estadística descriptiva (frecuencia para las variables nominales, promedio y desviación Standard para las variables numéricas con distribución Gausiana, o mediana mínimos y máximos cuando no tengan ésta distribución. Se efectuara evaluación de las variables categóricas mediante X^2 ajustada para posibles confusores mediante X^2 de Mantel y Hanzel se efectuará comparación entre los grupos mediante prueba t de Student para variables numéricas continuas. Se considerará como significativo un valor de $p < 0.05$

ASPECTOS ÉTICOS:

El protocolo será aprobado por el Comité de Ética e Investigación del INP y se tomaran en cuenta sus recomendaciones en vistas de que sea aprobado por dicho comité. Todos los padres o tutores firmaran el consentimiento informado para participar del mismo. Todos los datos obtenidos en el proceso de investigación permanecerán confidenciales y serán propiedad natural del INP. La identidad de los pacientes permanecerá en el anonimato y no serán públicos datos que revelen su identidad.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

ACTIVIDADES PROGRAMADAS	FECHA
Revisión de la literatura	Noviembre del 2002
Elaboración del proyecto	Diciembre del 2002
Presentación al comité de investigación	Enero del 2004
Revisión de expedientes y Captura de la información	Enero del 2004
Análisis estadístico	Febrero del 2004
Discusión y Conclusiones	Febrero del 2004
Elaboración del reporte	Marzo del 2004

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 56 niños, 29 (51.8%) del género femenino y 27 (48.2%) del género masculino, la edad promedio fue de 11.4 ± 4.2 años, siendo 48 pacientes (85.7%) con LAL-L1, 3 (5.4%) LAL-L2 y 5 (8.9%) con LAM. En ambos tipos de leucemias (LAL-LAM) 32 pacientes fueron clasificados de riesgo habitual y 24 (42.9%) riesgo alto. La dosis máxima por semana recibida fue de $32.8 \pm 8.8\text{mgm}^2\text{sc}$ con un intervalo de 30 a $60\text{mgm}^2\text{sc}$, mientras que el promedio de dosis total acumulada fue de $287 \pm 91.2\text{mgm}^2\text{sc}$, con un intervalo de 120 a $480\text{mgm}^2\text{sc}$. Se dividieron los pacientes en 4 grupos en base a las diferentes DTAA recibida al término del tratamiento; Grupo 1: Pacientes con DTAA $<150\text{mgm}^2\text{sc}$; Grupo 2: Pacientes con DTAA: 150 – $299\text{mgm}^2\text{sc}$; Grupo 3: 300 – $449\text{mgm}^2\text{sc}$ y Grupo 4: $\geq 450\text{mgm}^2\text{sc}$; como se muestra en el cuadro 1. Se correlacionaron los diferentes grupos con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo final (FEVIf), fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo final (FAVIf) y el índice cardiorácico final (ICTf) no encontrando diferencia clínica entre los cuatro subgrupos de acuerdo a los valores establecidos como normales (FEVIf: $\geq 60\%$; FAVIf: $\geq 30\%$ e ICTf: ≤ 0.5).

Cuadro 1:

		FEVIf	FAVIf	ICTf
1	Media	73.00	36.67	.4467
	n	3	3	3
	DS	7.81	8.62	1.528E-02
2	Media	70.96	33.62	.4354
	n	26	26	26
	DS	5.41	4.28	3.049E-02
3	Media	71.46	35.54	.4317
	n	24	24	24
	DS	7.82	5.79	3.306E-02
4	Media	69.00	32.00	.4167
	N	3	3	3
	DS	8.00	5.00	2.082E-02
Total	Media	71.18	34.52	.4334
	N	56	56	56
	DS	6.63	5.24	3.053E-02

Se dividieron los pacientes en dos grupos de acuerdo a una DTAA <450 y ≥450 como se muestra en el cuadro 2 no encontrando diferencia clínica ni estadísticamente significativa en las variables de desenlace FEVIf, FAVIf e ICTf

Cuadro2:

DTAA	n	FEVIf	FAVIf	ICTf
< 450mgm ² sc	53	71.30 ± 6.61	34.66 ± 5.26	.4343 ± .03
≥ 450mgm ² sc	3	69 ± 8	32 ± 5	.4167 ± .02
P		.798	.503	.325

Se observaron diferencias mínimas, no significativas en cuanto al cambio en la fracción de eyección ventricular, la fracción de acortamiento ventricular y en el índice cardiorácico al relacionar las mediciones basales contra las finales. Esto debido probablemente a la distribución sesgada de las diferencias (Cuadro 3 y gráficos 1 a 3).

Cuadro 3. Mediciones basales, finales y diferencias entre FEV, FAV e ICT

Medició n	Basal (x± d.s.)	Final (x± d.s.)	Diferencia (x± d.s.)	p
FEV	73.9 ± 6.9	71.9 ± 6.6	1.9 ± 11.4	NS
FAV	39.3 ± 6.3	34.9 ± 5.0	9.3 ± 17.9	NS
ICT	0.44 ± 0.03	0.43 ± 0.03	- 3.08 ± 7.6	NS

Fig. 1. Relación entre FEV y Dosis total acumulada

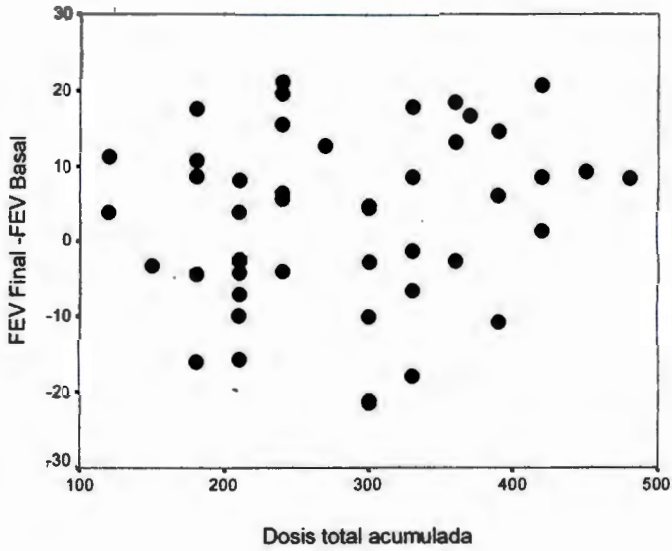
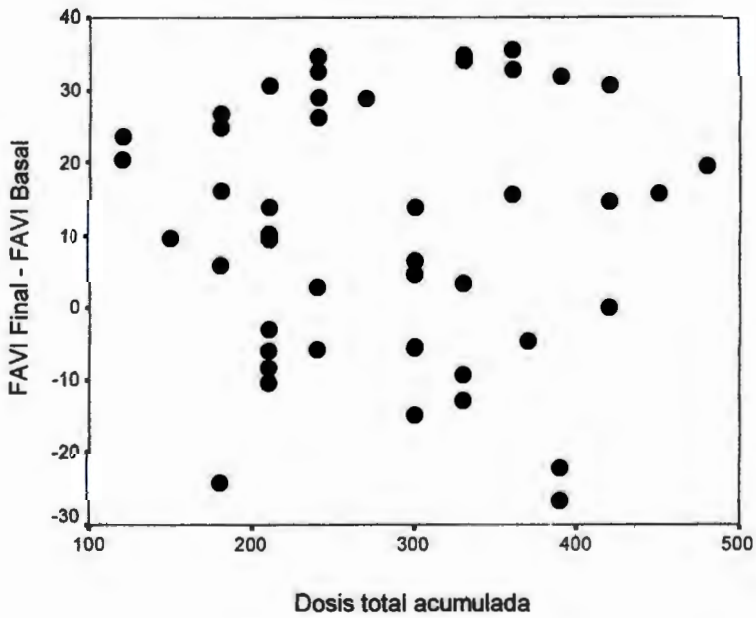
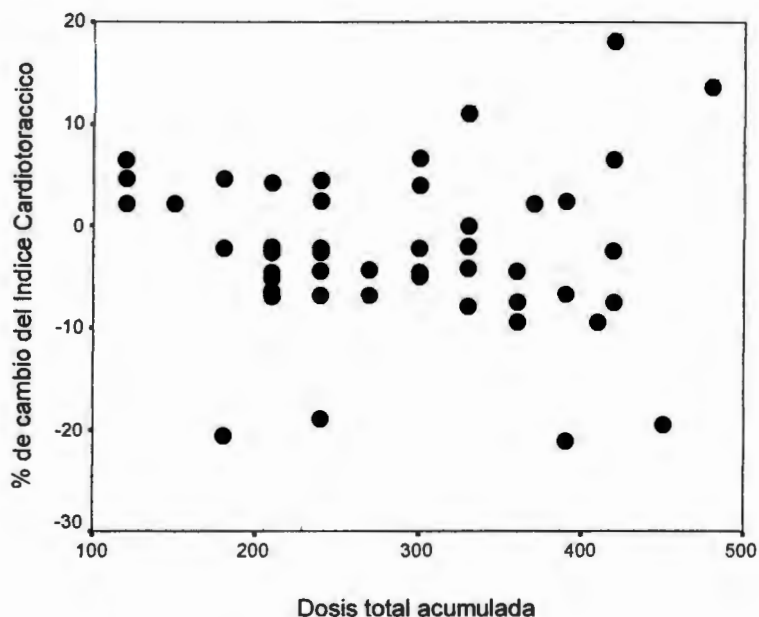


Fig.2: Relación entreFAV y dosis total acumulada





Se efectuó análisis de regresión lineal múltiple considerando como variables de desenlace el cambio del FEV, de la FAV y del ICT y teniendo como variable explicativas la edad, el género, la dosis total acumulada, el tipo de leucemia y el riesgo, encontrándose que en el único modelo en el cual la dosis total acumulada podría explicar en parte el cambio de la variable de desenlace fue para el incremento del índice cardiorrespiratorio.

Modelo 1. Modelo para predicción del cambio del FEV

	Coeficiente crudo		Coeficientes estandarizados		t	Sig.
	B	Std. Error	Beta			
(Constant)	-10.185	14.699			-.693	.508
Género	2.215	5.253	.108		.422	.684
Edad	-.130	.773	-.058		-.168	.871
Diagnóstico	-16.631	8.934	-.593		-1.862	.100
Riesgo	-4.327	7.173	-.218		-.603	.563
Dosis Acumulada	9.573E-02	.054	.687		1.759	.117

Modelo 2. Modelo para predicción del cambio en la FAV

Model		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		t	Sig.
		B	Std. Error	Beta			
1	(Constante)	10.624	13.691			.776	.460
	Género	-2.723	4.892	-.174		-.556	.593
	Edad	-.777	.720	-.452		-1.079	.312
	Diagnóstico	-9.390	8.321	-.437		-1.128	.292
	Riesgo	8.879	6.681	.585		1.329	.221
	DTAA	-4.085E-02	.051	-.383		-.806	.444

a: Variable dependiente: DFAVI

Modelo 3 Modelo para predicción del cambio en el ICT

Model		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		t	Sig.
		B	Std. Error	Beta			
1	(Constante)	1.304	5.641			.231	.821
	Género	1.008	2.277	.115		.443	.667
	Edad	3.737E-02	.351	.035		.106	.917
	Diagnóstico	-1.803	1.894	-.354		-.952	.362
	Riesgo	-1.645	3.197	-.182		-.515	.617
	DTAA	2.827E-02	.015	.741		1.894	.085

a: Variable Dependiente: DICTI

DISCUSIÓN:

La limitación de la dosis, la forma de administración y la utilización de cardioprotectores son, hasta el momento, las medidas más importantes para prevenir la cardiomiopatía secundaria al uso de antraciclinas. En nuestra serie de casos analizados, con un periodo de seguimiento máximo de 108 meses, no se demostró ninguna repercusión clínica en la función miocárdica y, aunque, se observaron diferencias entre la FEVI, FAVI y el ICT basales con respecto a los finales, éstas no fueron estadísticamente significativas; quizás debido a que estas diferencias mostraban un patrón de distribución sesgada.

El análisis de regresión lineal múltiple tomando como variables de desenlace la FEVI, FAVI e ICT y como variables explicativas la Edad, Género, DTAA, Tipo de Leucemia y Riesgo, sólo demostró que el incremento del ICT podía ser explicado por la DTAA recibida, pero ésta correlación no tuvo significancia estadística ni clínica; sin embargo es prudente considerar que en la mayoría de los casos reportados en la literatura, la insuficiencia cardiaca congestiva inducida por antraciclinas ocurrió con DTAA por encima de los $500\text{mgm}^2\text{sc}$; en nuestros pacientes ninguno alcanzó dichas cifras, sólo en 3 de ellos la dosis máxima alcanzada al término del tratamiento estuvo entre $450\text{mgm}^2\text{sc}$ (2 pacientes) y $480\text{mgm}^2\text{sc}$ (1 paciente).

Los dos primeros correspondieron a LAL (Híbrida y L1) de alto riesgo, uno de ellos presentó recaída a MO a los 3 meses del CEQxTx actualmente se encuentra en su mes 108 de su segundo CEQxTx. El tercer paciente correspondió a una LAM M2 con t: 8; 21, que actualmente se encuentra en su mes 52 de CEQxTx. Por otro lado en nuestra población no coexistieron otros factores de riesgo que incrementan las posibilidades del daño miocárdico inducido por antraciclinas como la Radiación del miocardio (ninguno de nuestros pacientes recibió radiación a neuroeje, sólo 19 con LAL de AR recibieron radiación a bóveda craneana

profiláctica con 18Gy y un paciente recibió radiación a testículo con 24Gy). En dos pacientes se documentó un defecto estructural del corazón: Una paciente femenina con LAM M2 en la evaluación inicial se encontró una CIA con función miocárdica conservada, al final del tratamiento alcanzó una DTAA de 420 mgm^2sc con una función miocárdica conservada (FEVIf / FAVIf: 69% / 32%).

En el segundo paciente se encontró un Foramen Oval permeable de 3mm con cortocircuito de izquierda a derecha sin repercusión clínica-subclínica al final del tratamiento.

En algunos pacientes se observó que las variables de desenlace finales mejoraron con respecto a las iniciales lo cual puede ser explicado por la presencia de confusores o modificadores de efecto no evaluados en la etapa inicial en este estudio como podrían ser la anemia, sepsis, hipoxia, alteraciones hidroelectrolíticas que pueden modificar la función miocárdica

En forma similar a otros centros en el mundo la tendencia en el Servicio de Hematología del INP ha sido disminuir la DTAA en pacientes de riesgo habitual para evitar complicaciones mediatas y a largo plazo por el uso de estos agentes, como se demostró en este estudio las DTAA han resultado seguras ya que el seguimiento a largo plazo de los pacientes no ha demostrado complicaciones cardíacas que impliquen a estos agentes.

Aunque nuestro estudio no demostró alteraciones cardíacas no descarta la posibilidad potencial de daño miocárdico en estudios similares, sino que hace referencia a límites de seguridad con las dosis acumuladas ya establecidas, como seguras ($\leq 450\text{mgm}^2\text{sc}$) y a la forma de administración del agente con DMS $< 90\text{mgm}^2\text{sc}$. Hacemos hincapié en que las recomendaciones que existen hasta el momento son simplemente directrices, basadas en los hallazgos observados en diversos centros que en muchas ocasiones no es posible reproducirlos. Así pues, consideramos que éstos medicamentos se pueden administrar dependiendo de la

propia experiencia, en cuanto a la incidencia observada del daño miocárdico (clínico-subclínico) secundario al uso de antraciclinas.

Se requieren estudios prospectivos en donde se realice análisis de confusores o modificadores de efecto como la dosis acumulada de ciclofosfamida, utilización concomitante de fármacos que pueden potencializar el efecto de la toxicidad miocárdica de los antracíclicos y monitoreo a largo plazo, ya que algunos pacientes pueden presentar insuficiencia cardíaca por susceptibilidad individual al agente aún con DTAA bajas. Es probable que con monitoreo seriado se puedan identificar diferentes etapas de riesgo de acuerdo a la DTAA que nos indiquen la periodicidad en la que se deben realizar los exámenes de laboratorio y gabinete para poder detectar trastornos cardiacos incipientes.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Por este conducto doy autorización para que mi hijo (a)

Con expediente número _____

quien padece de Leucemia Aguda participe en un estudio sobre " Impacto de la antraciclinas (quimioterapia) sobre la función cardiaca en niños con Leucemia Aguda ". Se me ha informado que las antraciclinas es un grupo de medicamentos que formaron parte del tratamiento quimioterapéutico que mi hijo (a) recibió y que , no obstante, la gran importancia de éstos medicamentos en los resultados obtenidos con su aplicación en el tratamiento de ésta enfermedad, se ha demostrado que su uso no es inofensivo, existiendo el riesgo de toxicidad cardiaca en relación a la dosis total administrada, pudiendo existir el daño aún en ausencia de signos y síntomas y la única forma de identificarlos es mediante la realización de un ultrasonido del corazón (ecocardiograma).

Que haremos:

El estudio consiste en tomar un ecocardiograma, éste estudio se realiza antes de iniciar el tratamiento y al finalizar el mismo con la finalidad de detectar alteraciones miocárdicas tempranas; mi hijo (a) cuenta con el estudio inicial cuyo resultado se reportó como " un corazón estructural y funcionalmente sano"; entiendo que los riesgos relacionados con el procedimiento son nulos; también comprendo la importancia de éste estudio en beneficio del bienestar de mi hijo (a) por lo que en caso de ser necesario cubriré el costo del mismo.

Confidencialidad de la información:

Cualquier información obtenida de esté programa, en la cual su hijo sea identificado, será disponible sólo con su autorización. Al firmar este consentimiento sin embargo, permite a los médicos disponer de sus registros para los comités Institucionales y Gubernamentales, si la información obtenida de este programa es publicada, no será identificado por nombre.

Para responder preguntas y notificación de la información:

Debe consultar con el Dr. Víctor Gerardo García Ruiz o el Dr. Rogelio Paredes Aguilera, quienes son responsables del estudio y de quienes ha recibido la información y las respuestas a todas sus preguntas antes de participar en este estudio. Si tiene alguna pregunta puede comunicarse con los médicos encargados al siguiente teléfono 10-84-09-00 extensión 329.

Participación voluntaria con derecho a retirarse del estudio:

Se me informó que la participación en este programa es voluntaria y soy libre de rehusar mi consentimiento para participar en este estudio, sin pérdida de beneficios, penalizaciones o interferencia en el futuro tratamiento de su hijo.

Revisión por el comité de ética y el Programa de maestría y doctorado de la UNAM

Este programa ha sido revisado y aprobado por el comité de ética Institucional y de maestría y doctorado de la UNAM.

Derechos de las personas y formas de consentimiento

Recibiré una copia firmada de esta carta de consentimiento, la cual he leído completamente.

Firma de consentimiento:

Los médicos han contestado mis preguntas y estoy de acuerdo en participar en este estudio sobre "Impacto de la antraciclinas sobre la función cardiaca en niños con Leucemia Aguda".

Nombre _____ FIRMA _____

Fecha _____

Testigo _____

FIRMA _____ Fecha _____

Médico Responsable _____

FIRMA _____ Fecha _____

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Impacto de las Antraciclinas sobre la función miocárdica.

Nombre: _____.

Registro: _____.

Procedencia: _____.

Teléfono: _____.

Edad:	_____ años
Género:	_____
	1.- Femenino
	2.- Masculino
Diagnóstico	_____
	1.- LAL
	2.- LAM
Riesgo	_____
	1: Habitual.
	2: Intermedio.
	3: Alto.

Cese Electivo de quimioterapia: _____ meses.

Dosis Total Acumulada de Adriamicina: _____ mg/m²sc.

Dosis Máxima por semana: _____ mg/m²sc.

Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo: Inicial _____ . Final: _____

Fracción de Acortamiento Auricular: Inicial: _____ . Final: _____

Índice cardiotorácico: Inicial _____ Final _____.

Radioterapia: Craneo-espinal _____ Gy Testicular _____ Gy.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1: Bristow, Mason, Billingham, et al. Doxorubicin Cardiomyopathy; evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy, and cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1978; 88:168-75.
- 2: Isner, Ferrans, Cohen, et al. Clinical and Morphological cardiac findings after anthracycline chemotherapy; analysis of 64 patients studied at necropsy. *Am J. Cardiol* 1983; 51:1167-74.
- 3: Kantrowitz, Bristow. Cardiotoxicity of antitumor agents. *Prg Cardiovasc. Dis* 1984; 27:195-200.
- 4: Timothy J., M.P.H., ZoAnn E., et al. Evaluation of left ventricular function in asymptomatic Children about to undergo Anthracycline-based chemotherapy for acute leukemia: an outcome study. *J. Pediatr Hematol-Oncol* 2001 October; 23(7):420-23.
- 5: Clements, Davis, Wiseman. Systolic and diastolic cardiac dysfunction early after the initiation of doxorubicin therapy: significance of gender and concurrent mediastinal radiation. *Nucl Med Commun* 2002 June; 23(6):521-27.
- 6: Sorensen K, Levitt G, Bull C et al. Anthracycline dose in childhood acute lymphoblastic leukemia: issues of early survival versus late cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 1997; 15: 61-68.
- 7: Bu'Lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP. Left ventricular diastolic function after anthracycline chemotherapy in childhood relation with systolic function, symptoms and pathophysiology. *Br Heart J* 1995; 73: 340-350.
- 8: Sorensen K, Levitt G, Sebag-Montefiore D et al. Cardiac Function in Wilm's tumor survivors. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1546-1556.
- 9: Steinhertz LJ, Steinhertz PG, Tan CT, et al. Cardiac Toxicity 4 a 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991; 324: 1672-1677.
- 10: Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991; 324: 808-815.

- 11: Sallan SE, Clavell LA. Cardiac Effects of anthracyclines used in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: a 10-year experience. *Semin Oncol* 1984; 11: 19-21.
- 12: Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD et al. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1544-1552.
- 13: Godoy LY, Fukushige J, Igarashi et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with malignancies. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39: 188-193.
- 14: Bu'Lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP. Early identification of anthracycline cardiomyopathy: possibilities and implications. *Arch Dis Child* 1996; 75: 416-422.
- 15: Goorin AM, Borow KM, Goldman A. et al. Congestive heart failure due to adriamycin cardiotoxicity: its natural history in children. *Cancer* 1981; 47: 2810-2816.
- 16: Hutchinson RJ, Bailey C, Wood D, Donaldson MH. Systolic time intervals in monitoring for anthracycline cardiomyopathy in pediatric patients. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 907-910.
- 17: Gilladoga AC, Manuel C, Tan CT et al. The cardiotoxicity of adriamycin and daunomycin in children. *Cancer* 1976; 37: 1070-1078.
- 18: Stewart JR, Fajardo LF: Dose Response in human y experimental radiation-induced heart disease. Application of de nominal standard dose (NSD) concept. *Radiology* 99:403-408, 1971.
- 19: Bu'Lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP. Early Identification of anthracycline cardiomyopathy: possibilities and implications. *Arch Dis Child* 1996;75:416-422.