I/260/95
Original

EVALUACION DE LA VENTRICULOGRAFIA NUCLEAR PARA DETECCION DE CARDIOTOXICIDAD SECUNDARIA AL USO DE ANTRACICLINAS EN PACIENTES CON CANCER DE SENO

TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE MEDICO NUCLEAR

FRANCESCA CARVAJAL QUINTERO
RESIDENTE IV MEDICINA NUCLEAR

DIRECTOR:
MARIA CONSUELO MEJIA
MEDICA NUCLEAR

CO-DIRECTOR:
HECTOR J. POSSO , MD, MSC

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

1995

AGRADECIMIENTOS

AL DOCTOR HECTOR POSSO Y LUIS EDUARDO OVALLE POR SU VALIOSISIMA COLABORACION EN EL ANALISIS ESTADISTICO.

RESUMEN

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo con pacientes que ingresaron al Instituto Nacional de Cancerologia con diagnóstico nuevo de cancer de seno entre Enero de 1992 y Julio de 1993; para evaluar atraves de la ventriculografia nuclear la cardiotoxicidad producida por el uso de antraciclinas dentro de su esquema de tratamiento.

De cincuenta y dos pacientes que recibieron antraciclinas hubo 29 a quienes se les realizó ventriculografia y de estos 11 tuvieron una segunda y solo 2 una tercera ventriculografia; sin que ninguno tuviera antecedentes personales o familiares de enfermedad cardiaca.
Entre estos 29 pacientes hubo 7 que mostraron valores anormales, obteniendose una incidencia real de cardiotoxicidad por antraciclinas medida atraves de la ventriculografia de 24.13%.
La correlacion encontrada entre sintomatologia cardiaca y ventriculografia fue débil debido a que hubo 4 pacientes sin sintomas cardiacos pero con ventriculografia anormal y 5 con valores normales pero con sintomatologia cardiaca.

Atraves del analisis de varianza se observó que la dosis de antraciclinas utilizadas tiene una relación importante ya que los 7 pacientes con ventriculografia anormal recibieron todos más de 240 mgs, asi como la dosis de radiación en todos fue mayor a 2500 rads en estos mismos pacientes. Un hallazgo importante fue el hecho de que los pacientes con ventriculografias anormales a quienes se les realizó un segundo control se tornaron normales, todos excepto uno y asintomaticos luego de suspender o disminuir la dosis de antraciclinas. Esto nos llevó a concluir que los efectos cardiotoxicos de estas drogas parecen ser transitorios y pueden ser reversibles si se detectan a tiempo. De aqui la importancia de realizar una adecuada evaluación y seguimiento de estos pacientes con un metodo diagnóstico adecuado y no invasivo como es la ventriculografia.

TABLA DE CONTENIDO

I- JUSTIFICACION

Cada año acuden mas de 600 pacientes nuevas con diagnóstico de Cancer de seno al Instituto Nacional de Cancerología. El 85 % de estas pacientes tienen estadios clínicos III y IV que son tributarios de quimioterapia como parte del tratamiento multidisciplinario de esta enfermedad.

La incidencia de curación en los estadíos avanzados permanece por debajo del 30% en el III y menos del 5 % en estadio IV.

Siendo las antraciclinas los agentes con mayor actividad individual contra el cancer de seno, la gran mayoría de pacientes que reciben quimioterapia en cualquiera de las indicaciones reconocidas para esta enfermedad, recibirán antraciclinas en algún momento de la misma.

La efectividad de estos medicamentos hace que con frecuencia se administren repetidamente hasta que la posibilidad de cardiotoxicidad dada por la dosis acumulativa sea la única responsable de la suspensión del tratatamiento.

La Ventriculografía Nuclear, ha demostrado en diversos estudios su utilidad para ayudar a detectar la aparición temprana de cardiopatía por antraciclinas y así poder definir con mayor exactitud, el momento en que se debe descontinuar el uso de éstos agentes.

No existen publicaciones acerca de la utilidad de éste método en nuestro medio, lo cual hace de gran interes la realización de este estudio.

II. MARCO TEORICO

Las antraciclinas representan un importante grupo de drogas para el tratamiento de tumores malignos, dentro de los cuales esta el cancer de seno. Desafortunadamente, el uso clínico de las antraciclinas se ha asociado con el desarrollo de cardiomiopatia tanto aguda como cronica.

La incidencia de cardiotoxicidad con antraciclinas se ha reportado en un 2.2% (12) con dosis minimas y puede subir hasta un 20% en los pacientes que reciben dosis mayores a 550 mgs/m2 (12). Se han tratado de utilizar varias tecnicas para disminuir la incidencia de toxicidad cardiaca con el uso de antraciclinas. Estas incluyen: limitar la dosis, administración mediante infusión contínua, monitoreo cardiaco especialmente en pacientes con factores de riesgo, desarrollo de nuevos analogos de antraciclinas que mantengan la eficacia quimioterapeutica pero de toxicidad cardiaca menor y la administracion de factores de proteccion cardiacos.

La cardiotoxicidad es dependiente de la dosis total, reportandose una incidencia de falla cardiaca congestiva de 3.5% con dosis de 400mg/m2, 7% con 550mgs/m2 y 18 a 20% con dosis de 700mgs/m2 (14).

La toxicidad se puede presentar tardíamente desde 4 hasta 20 años despues de haber administrado la quimioterapia con una incidencia mayor del 23% (8).

Este tipo de toxicidad,dosis-dependiente,tiende a ser progresiva e irreversible y lleva a falla cardiaca y miocardiopatia.

La toxicidad dosis independiente se da inmediatamente posterior a la administración de antraciclinas y se basa en un sindrome de pericarditis y/o miocarditis que generalmente tiene mal pronóstico; tambien se puede presentar como una disfunción ventricular izquierda aguda o como arritmias que generalmente son transitorias y asintomaticas.

Se han descrito varios mecanismos que llevan a la toxicidad cardiaca dentro de los cuales están:

- El stress oxidativo que lleva a la peroxidación de la membrana y alteración en la homeostasis intracelular del calcio.
- Alteración mitocondrial y del metabolismo oxidativo.
- Liberación de mediadores humorales cardiotóxicos como por ejemplo la histamina liberada por los mastocitos.
- Inhibición de la síntesis de nucleotidos cíclicos cardiacos y acidos nucleicos.
- Destrucción de componentes cardiacos contráctiles.
- Alteración lisosomal y disminución en la utilización de acidos grasos.

Es a partir de estos hallazgos que se ha tratado de utilizar posibles agentes cardioprotectores como los agentes bloqueadores de calcio, antioxidantes como el ICRF 187, el cual actua como quelante y la doxorrubicina encapsulada con liposomas (19).Sin embargo su uso no se ha expandido en la forma esperada.

Igualmente los antecedentes del paciente han demostrado ser de gran importancia, ya que se sabe que la asociación de radioterapia previa sobre la region precordial y el uso de ciclofosfamida producen un efecto sinérgico. El antecedente de enfermedad cardiovascular tambien es un factor importante para el desarrollo de cardiotoxicidad secundario al uso de antraciclinas.

Hoy en dia existen varias técnicas de monitoreo para detectar la toxicidad cardiaca. El electrocardiograma no es de gran utilidad para la detección temprana ya que los cambios que se producen ocurren muy tardiamente. El ecocardiograma es un método de diagnóstico útil que ha demostrado una especificidad alta del 72%, pero su sensibilidad es de apenas 37% (12). La ventriculografía nuclear en reposo muestra una especificidad del 75% y sensibilidad del 53% , pero si se realiza en ejercicio , la sensibilidad puede llegar a ser hasta del 90% a expensas de una importante disminución en la especificidad la cual disminuye al 40% (12).

Para mejorar la sensibilidad y especificidad del estudio con ventriculografía nuclear, es importante tener un adecuado control sobre los grados a los cuales se realice el estudio, ya que una variación de 5 grados en la angulación del detector puede producir una fluctuación de 5 a 7 puntos en el valor de fracción de eyección ventricular izquierda ; igualmente se debe tratar de realizar un análisis semiautomático, que es más reproducible y no produce mayor variabilidad entre diferentes observadores, como se observa en el analisis manual o automático.

Otro de los factores importantes es el momento en que se realiza el estudio . Se ha visto que si la ventriculografia no se realiza al menos tres semanas *despues* de administrada la dosis de antraciclinas y antes del siguiente ciclo, nos puede dar un dato alterado debido a la influencia del efecto inotrópico positivo transitorio que acompaña a la administración de éstas drogas o al efecto depresor temprano que pueden tener algunos metabolitos de las antraciclinas.

Existen otros factores como la deshidratacion, fiebre y el uso de vasodilatadores que pueden alterar el valor de la fraccion de eyección del ventriculo izquierdo.

Existen varios autores que han dictado ciertas guías para el monitoreo de cardiotoxicidad por antraciclinas dentro de los cuales esta Zaret quien sugiere:

-realizar ventriculografía basal o por lo menos durante los primeros 100 mgs/mt2 en todos los pacientes.

-si existen factores de riesgo o hay sintomatologia cardiaca hacer seguimiento a los 300 y 450 mgs/mt2.

-si no existen factores de riesgo se sugiere realizar control a los 450 mgs/mt2 y de ahi en adelante antes de cada ciclo

-luego hacer un seguimiento con ventriculografia a los seis y doce meses y de ahí en adelante controles cada dos años.

Los criterios de alteración de la ventriculografia son:

-disminución de la fracción de eyección del ventriculo izquierdo, en 10 puntos porcentuales comparada con la basal.

-fracción de eyección del V.I. que caiga por debajo de 50%

En dichos casos el médico tratante decidira si se reconfirma el dato, se realizan estudios complementarios, se disminuye la dosis o si se suspende el tratamiento con antraciclinas.

III. OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de cardiomiopatia secundaria al uso de antraciclinas en nuestra institución y la confiabilidad de la ventriculografia nuclear para su detección; y comparar estos hallazgos con la literatura universal.

IV. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1-Determinar la incidencia de cardiotoxicidad por antraciclinas en pacientes con diagnóstico de cáncer de seno mediante la ventriculografía nuclear.

2- Establecer la concordancia de la ventriculografía nuclear con los hallazgos clínicos en la detección de cardiomiopatia secundaria al uso de antraciclinas.

3-Observar y analizar factores asociados a la presencia de cardiomiopatia por antraciclinas, en pacientes con cáncer de seno; como la edad, estado clínico y el uso de otros tratamientos diferentes a la quimioterapia.

4-Determinar la relación dosis respuesta entre antraciclinas y presencia de cardiomiopatia en pacientes con cáncer de seno.

V. MATERIALES Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un análisis retrospectivo descriptivo, tomando como grupo de estudio a pacientes escogidos al azar, que ingresaron al Instituto Nacional de Cancerologia con diagnóstico nuevo de cancer de seno entre el 1 de enero de 1992 y el 31 de julio de 1993.

RECOLECCION DE LA INFORMACION

Se revisaron los informes de las ventriculografías consignadas en la historia clínica, determinando el valor de la fracción de eyección del ventriculo izquierdo, los antecedentes de importancia, el tipo de tratamiento , los medicamentos utilizados, la evolución clinica y el resultado de ecocardiograma en los casos en que se haya realizado.
Esta recolección de datos se realizara de acuerdo al formulario adjunto (ver anexo # 1).

POBLACION OBJETO

Pacientes con diagnóstico de cáncer tratadas con antraciclinas dentro de su esquema de tratamiento quimioterapeutico en el Instituto Nacional de Cancerologia.

METODO DE LA VENTRICULOGRAFIA

En el Instituto Nacional de Cancerologia se realiza marcación in vivo de globulos rojos con 15-30 mCi de 99mTc 04. A los 5 minutos se coloca al paciente en posición supina y se inicia el estudio sincronizado con la onda R del ECG. Se coloca el detector en mejor proyección de septum y se adquiere al menos 6.000.000 de cuentas totales. Para procesar los datos se puede usar el sistema automatico, semiautomatico o manual, previo filtro temporal para obtener asi la fracción de eyección del ventriculo izquierdo.

A- CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Mujeres con diagnóstico nuevo de cancer de seno en el INC entre el 1 de enero de 1992 y el 30 de julio de 1993.

2. Utilización de antraciclinas como parte del tratamiento de quimioterapia de la enfermedad en cualquiera de sus aplicaciones (inducción, adyuvancia, enfermedad metastásica).

3. Ventriculografía nuclear realizada previo o durante el tratamiento con antraciclinas.

4. Seguimiento clinico minimo de seis meses.

B- CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Utilización de radioterapia en region precordial previo al inicio del tratamiento con antraciclinas.

2. Utilización previa de antraciclinas para cualquier patología diferente al diagnóstico actual.

3. Fracción de eyección ventricular por ventriculografía nuclear menor de 50% en el estudio inicial si este se realizó previamente a la primera administración del antraciclínico.

4. Fracción de eyección menor de 50 % en el estudio inicial, medida por el mismo método en pacientes con antecedentes cardiovasculares.

VI- DEFINICION Y MANEJO DE VARIABLES

EDAD: en años

ESTADIO: segun el sistema TNM, en estados 0, I, II, IIIA, IIIB, y IV. En caso de no encontrar clasificado el estadío a consecuencia del manejo inicial extrainstitucional se consigna desconocido.

VENTRICULOGRAFIA: se consignará la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en porcentaje.

CLINICA POSITIVA: cuando la Historia Clínica consigne hallazgos que sugieran la aparición de toxicidad cardiaca que derive en la suspensión o disminución de la dosis de antraciclinas.

CLINICA NEGATIVA: si no se encuentran datos clinicos que indiquen toxicidad cardiaca y no hay necesidad de variar o suspender la dosis de antraciclinas.

ECOCARDIOGRAMA POSITIVO: aquel que es leído como anormal.

ECOCARDIOGRAMA NEGATIVO: aquel leído como normal.

ENFERMEDAD POSITIVA (CARDIOTOXICIDAD): todo paciente que durante el seguimiento presente sintomatología sugestiva de patología cardiaca, con o sin alteracion en la ventriculografia nuclear y/o ecocardiograma.

ENFERMEDAD NEGATIVA: todo paciente que durante el seguimiento no presente sintomatología sugestiva de patologia cardiaca.

VII.ANALISIS DE DATOS

Los datos se consignaron en el formulario adjunto, posteriormente se codificaron e introdujeron en una base de datos creado para tal efecto en D-Base III plus. Para el analisis de los datos se contó con la ayuda de SAS y Epiinfo 5.01.

Se realizó inicialmente un analisis descriptivo de todas las variables; posteriormente se calculó la incidencia de cardiotoxicidad y se establecieron asociaciones entre la presencia de cardiomiopatia y factores como edad, dosis de antraciclinas y estado clinico dentro de otras. Estas relaciones se examinaron mediante pruebas de significancia como Chi Cuadrado, Test de Student y analisis de varianza.
La concordancia entre ventriculografia y los signos clinicos se realizó mediante prueba Kappa.

VIII. CRONOGRAMA

Revisión de literatura: Noviembre y Diciembre de 1994.

Elaboración de protocolo: Diciembre de 1994.

Presentación de protocolo:Enero de 1995.

Recolección de datos: Febrero-Mayo de 1995.

Consignación e Introcucción de datos: Junio de 1995.

Analisis e Informe final: Julio de 1995.

IX. RESULTADOS

Se revisaron un total de 150 historias clinicas correspondientes a pacientes que ingresaron durante el periodo ya mencionado.
De estas 113 pacientes recibieron quimioterapia, pero solo 52 (46%) fueron tratadas con antraciclinas y de estas solo a 29 (55.8%) pacientes se les realizó ventriculografia por lo menos en una ocasión.

En cuanto a la distribución por edad se encontró que el 3.5% correspondia a pacientes entre 20 y 29 años, 20.7% entre 30 y 39 años, 44.8% entre 40 y 50 años y 31% correspondia a mayores de 50 años. La edad promedio fue de 47.03 años.

El 100% de los pacientes fueron mujeres.

A estas 29 pacientes se les realizó el estudio de ventriculografia siempre despues de haber recibido un ciclo de quimioterapia y despues de tres semanas de haberlo recibido. A ninguno se le realizó ecocardiografia para evaluar cardiotoxicidad, sin importar si el valor de la ventriculografia habia sido anormal (menor de 50%) o no.

Se encontraron 11 (37.9%) a quienes se les realizó una segunda ventriculografia y 2 (6.9%) con una tercera; observandose que de los 7 (24.13%) con valores anormales solo 1 (3.5%) persistió con alteración en la segunda ventriculografia pero en la tercera ya se normalizó. A este paciente especificamente despues de la primera ventriculografia anormal se le cambió el ciclo de quimioterapia a CMF al igual que a otros 3 pacientes y hubo 3 a quienes se les disminuyó la dosis de antraciclinas.

De los pacientes que recibieron quimioterapia con antraciclinas hubo 8 que mostraron clinica cardiaca: 4 con disnea, fatiga y edemas; 3 con dolor precordial inespecifico y EKG normal y 1 que refirió taquicardia y disnea; a todos ellos se les realizó ventriculografia encontrandose que 3 tenian valores por debajo de 50%, mientras que en el control con la segunda ventriculografia solo 1 persistió por debajo de 50% y aunque solo a dos se les hizo una tercera ventriculografia, las dos se encontarron dentro de los rangos normales y los pacientes se tornaron asintomaticos pocos dias despues de haber suspendido el uso de antraciclinas.

De los 29 pacientes a quienes se les realizó ventriculografia hubo 7 en quienes se encontraron datos anormales; la Incidencia Real de cardiotoxicidad por antraciclinas determinado mediante ventriculografia nuclear es de 24.13%.

Si tomamos en cuenta que de los 52 pacientes que recibieron antraciclinas hubo 8 que desarrollaron sintomas cardiacos, la incidencia clinica observada es de 15.38%.

Al correlacionar los hallazgos de ventriculografia anormal con presencia o no de sintomas cardiologicos (ver tabla #1) encontramos que al realizar el analisis de datos la coincidencia observada es de 68.9% y la esperada de 61.6%; Kappa es de 0.1919 y el error standard Kappa es de 0.18 con una p: 0.15 lo cual nos demuestra que la correlación es débil y esto debido basicamente a que hubo 4 pacientes sin sintomas cardiacos pero con ventriculografia anormal y 5 con sintomas cardiacos pero ventriculografia normal; mientras que solo 3 de 29 pacientes tuvieron sintomas cardiacos y ventriculografia anormal.

Si tenemos en cuenta el valor de la ventriculografia comparado con la edad de los pacientes (ver tabla #2), encontramos que la edad en promedio fue de 48.7 años para aquellos que tenian ventriculografias con valores normales y de 41.7 años para aquellos con valores anormales con una p:0.056853 la cual es estadisticamente significativa .

Los estadios clinicos evidenciaron que el 50% de los pacientes se encontraban en el estadio IIIB y el 31% en estadio IV; pero no mostraron ninguna distribución estadisticamente significativa con respecto a las otras variables al realizar el analisis de datos.

Con respecto a la cirugia (ver tabla #3) se encontró que el 17.2% de los pacientes tenian antecedente de cirugia y presentaban valores de ventriculografia anormal; sin que esta relación tuviera significancia estadistica. Test de Fisher p:0.1657.

Igualmente al correlacionar el antecedente de radioterapia con la ventriculografia (tabla #4) se observó que el 20.7% habian recibido radioterapia y tenian ventriculografia anormal; pero el 55.2% tambien habian recibido este tratamiento y la ventriculografia era normal, al realizar el analisis por Test de Fisher se encontró que no habia una relación estadisticamente significativa; con una p:0.4439.

Para determinar la relación dosis-respuesta entre antraciclinas y presencia de cardiopatia atraves de la ventriculografia se realizó un analisis de varianza encontrandose que el promedio del valor para ventriculografia en aquellos pacientes que recibian dosis menores a 240 mgs era de 62%; para los que recibian entre 241 y 480 mgs era de 55% y para dosis mayores de 500 mgs era 57% (tabla #5). Sin embargo aunque la p:0.3101 no mostró diferencia estadisticamente significativa si llama mucho la atención que los 7 pacientes que tuvieron valores de ventriculografia anormal, habian recibido dosis mayores a 240 mgs, sin excepción alguna.

Al relacionar la ventriculografia con las dosis de radioterapia (tabla #6) se encontró que el promedio de radiación recibida en aquellos que tenian ventriculografias normales era de 2825 rads; mientras que los que tenian valores alterados de ventriculografia era de 3750 rads, e igualmente encontramos que 6 de los 7 pacientes con ventriculografias anormales habian recibido por encima de 3500 rads.

X. DISCUSION

Las Antraciclinas con su amplio espectro de actividad antineoplasica representan uno de los grupos mas importantes dentro de los agentes quimioterapeuticos utilizados para el tratamiento de cancer de seno. Sin embargo el uso clinico de estos agentes se ha asociado con varias formas de cardiomiopatia.

En varios estudios realizados por Alcan, Robenson (11) se ha encontrado que la incidencia de cardiotoxicidad por antraciclinas es del 20%, cifra que coincide con los hallazgos de este estudio que muestran una incidencia real de 24.13%. Igualmente la relacion dosis/cardiotoxicidad ya ha sido ampliamente demostrada en otros estudios (11,13) evidenciandose incidencias que llegan al 40% para aquellos pacientes que reciben dosis superiores a 600 mgs/M2 . En el presente estudio se encontró que todos los pacientes con ventriculografias anormales habian recibido dosis acumulativas mayores a 240 mgs , aun cuando el analisis de varianza mostró un valor promedio de ventriculografia de 62% para aquellos que recibian dosis menores de 240mgs y 55% para dosis mayores ; sin que esto mostrara diferencia estadisticamente significativa.

Asi mismo se encontró que el promedio de radiación entre aquellos pacientes con ventriculografia normal era de 2825 rads y para los que tenian estudio anormal era de 3750 rads segun el analisis de varianza; pero sin embargo no hubo diferencia estadisticamente significativa aun cuando al observar los datos se encontró que 6 de los 7 pacientes con ventriculografia anormal habian recibido dosis mayores a 3500 rads.
Esto podria ser explicable teniendo en cuenta que existen estudios donde se ha demostrado el efecto sinergistico de las antraciclinas y la radioterapia para producir cardiotoxicidad (2,11,12).

Es bien sabido que la toxicidad cardiaca por antraciclinas tiene una expresión clinica muy tipica de falla cardiaca congestiva y arritmias (12), sin embargo en nuestro estudio la correlación con los hallazgos de la ventriculografia fue débil; lo cual nos esta indicando que la sintomatologia cardiaca aunque es de gran ayuda no es indispensable para sospechar la presencia de toxicidad cardiaca y a este grupo corresponderia ese gran numero de pacientes reportados en la literatura con toxicidad cardiaca pero asintomaticos.

En nuestro estudio la incidencia clinica observada de toxicidad cardiaca por antraciclinas fue de 15.38%, dato que se semeja al del estudio de Mohamed(4,12) quien reporta una incidencia del 10%.

Dentro de los hallazgos notorios a tener en cuenta en este estudio es la edad promedio observada entre los pacientes con ventriculografias anormales que fue de 41.7 años; mientras que para los normales fue de 48.7 años mostrando una diferencia estadisticamente significativa, lo cual no habia sido reportado en estudios anteriores. Esto podria ser explicado teniendo en cuenta que entre mas joven sea el paciente, sus celulas miocardicas van a tener una rata de reproductibilidad mayor y por lo tanto las antraciclinas van a tener un mayor efecto. Sin embargo esto aun no esta comprobado.

Aunque se sabe que existen hoy en dia metodos para disminuir la cardiotoxicidad de las antraciclinas sigue siendo importante y necesario identificar un metodo diagnostico que nos permita valorar el riesgo de desarrollar toxicidad para poder prevenir o suspender a tiempo el uso de antraciclinas. En nuestro estudio se pudo corroborar la importancia de suspender a tiempo el tratamiento con la ayuda de la ventriculografia como predictor y la necesidad que existe de realizar una adecuada evaluación y seguimiento con ayudas diagnosticas no invasivas como es la ventriculografia nuclear en pacientes que van a ser tratadas con este tipo de agente quimioterapeutico.

XI. RECOMENDACIONES

A pesar de todas las limitaciones que puede tener un estudio de tipo retrospectivo, nuestros resultados demuestran que la incidencia real de toxicidad por antraciclinas evaluada atraves de la ventriculografia para nuestra institución es alta similar a la hallada en la literatura.

Tambien se encontró que aunque la dosis de antraciclinas utilizada va directamente relacionada con la probabilidad de desarrollar toxicidad, existe un efecto transitorio que puede ser corregido si se suspende o disminuye a tiempo el uso de las mismas.

Indudablemente nuestros hallazgos demuestran que la clinica es un factor muy importante a tener en cuenta; sin embargo su correlación con la ventriculografia es débil, lo cual nos demuestra que no nos podemos guiar unicamente con la clinica para detectar toxicidad y mas hoy en dia que se cuenta con metodos diagnosticos no invasivos y a nuestro alcance.

Aun cuando en nuestra Institución hoy en dia ya se ha ido variando el tipo de evaluación y seguimiento que se le hace a los pacientes que van a recibir tratamiento con antraciclinas es importante recalcar la importancia que tiene el hecho de seguir adecuadamente a estos pacientes; no solo con una ventriculografia sino con el esquema ya ampliamente reconocido en la literatura mundial para lograr prevenir y tratar a tiempo aquellos pacientes que desarrollen o puedan desarrollar toxicidad no solo temprana sino tardia.

Igualmente se debe recalcar la importancia de utilizar otras formas terapeuticas como método de cardioprotección.

EVALUACION DE LA VENTRICULOGRAFIA NUCLEAR PARA LA DETECCION DE CARDIOTOXICIDAD SECUNDARIA AL USO DE ANTRACICLINAS EN PACIENTES CON CANCER DE SENO.

ANEXO 1

IDENTIFICACION:

HISTORIA CLINICA: _____

EDAD: _____

SEGUIMIENTO HASTA: _____

DIAGNOSTICO: _____ ESTADO CLINICO: _____

TRATAMIENTO:

CIRUGIA: _____ PRIMERA FECHA: _____

RADIOTERAPIA: _____ PRIMERA FECHA: _____

QUIMIOTERAPIA: _____ PRIMERA FECHA: _____

CICLOS DE QUIMIOTERAPIA: VENTRICULOGRAFIA:

DROGA:	FECHA:	FECHA:	VALOR:
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

OBSERVACIONES: _____ _____

ANTECEDENTES CARDIOVASCULARES:

_____

CLINICA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: FECHA:

TABLA # 1

CORRELACION ENTRE VENTRICULOGRAFIA Y SINTOMATOLOGIA CARDIOVASCULAR

		SINTOMATOLOGIA CARDIOVASCULAR		
		SI	*NO*	*TOTAL*
VENTRICULOGRAFIA	**<50**	3	4	7
	50-70	5	17	22
	TOTAL	8	21	29

COINCIDENCIA OBSERVADA	68.9%
COINCIDENCIA ESPERADA	61.6%
KAPPA	0.1919
ERROR STANDAR	0.18
Z	1.04
P VALUE	0.15
CORRELACION	DEBIL

TABLA # 2

EDAD SEGUN VALOR DE VENTRICULOGRAFIA

	VALOR	NRO. PACIENTES	EDAD (AÑOS) PROMEDIO	EDAD (AÑOS) MEDIANA	DESVIACION ESTANDAR
VENTRICULOGRFIA	>= 50	22	48.72	48.50	7.85
	<50	7	41.74	45.00	9.39

P VALUE 0.0.56

TABLA # 3

CORRELACION ENTRE CIRUGIA Y EL VALOR DE LA VENTRICULOGRAFIA

		CIRUGIA		
		SI	*NO*	*TOTAL*
VENTRICULOGRAFIA	**<50**	5	9	14
	50-70	2	13	15
	TOTAL	7	22	29

P VALUE 0.165

TABLA # 4

CORRELACION ENTRE RADIOTERAPIA Y EL VALOR DE LA VENTRICULOGRAFIA

	VALOR DE VENTRICULOGRAFIA		
	>= 50 %	<50%	TOTAL
RADIOTERAPIA SI	16	6	22
RADIOTERAPIA NO	6	1	7
TOTAL	22	7	29

TEST DE FISCHER P VALUE= 0.443

TABLA # 5

VALOR PROMEDIO DE LA VENTRICULOGRAFIA SEGUN DOSIS DE ANTRACICLINA

DOSIS ANTRACICLINAS MG	NRO. PACIENTES	VALOR VENTRICULOGRAFIA PROMEDIO	MEDIANA	DESVIACION ESTANDAR
<=240	5	62	63	6.92
241 - 480	14	55	54	8.95
> 480	10	57	58	8.79

P VALUE 0.273

TABLA #6

PROMEDIO DE DOSIS ADMINISTRADA SEGUN VALOR DE VENTRICULOGRAFIA

VENTRICULOGRAFIA

VALOR	NRO. PACIENTES	DOSIS RADIOTERAPIA RADS. PROMEDIO	MEDIANA	DESVIACION ESTANDAR
>= 50	22	2825	3000	1936
<50	7	3750	4500	1664

P VALUE 0.662

BIBLIOGRAFIA

1.Jain D, Zaret B: Adriamycin, congestive cardiomyopathy, and metaiodobenzilguanidina, J of Nuclear Med 1992; 33-2:215-220.

2.Carlson RW : Reducing the cardiotoxicity of the anthracyclines, Oncology 1992;6 (6):95-107.

3.Barendswaard EC,Camps JA, Keizer HJ: Right ventricle wall motion abnormalities in patients treated with chemotherapy, Clin Nucl Med 1991, 16 (7):513-16.

4.Clive S, Dawson A, Bennet B : A simple non-invasive method of assessing the acute hemodynamic effects of doxorubicin, Hematol Oncol 1991; 9 (1): 53-8.

5.Neri B, Pacini P, Bartaluci S : Epirrubicine high-dose therapy in advance breast cancer, Int J Clin Pharmacol 1989; 27 (8):388-91.

6.Carrio I, Berna L : Indium 111-antimyosin scintigraphy after doxorrubicin therapy in patients withadvanced breast cancer, J Nucl Med 1990; 31:1965-69.

7.Palmeri ST, Bonow RO: Prospective evaluation of doxorubicine cardiotoxicity in rest and exercise radionuclide angiography, Am J of Cardiol 1986; 58:607-13.

8.Schwartz R, Alexander J, et al : Congestive heart failure and left ventricular Dysfunction complicating doxorubicin therapy, 1987; 82:1109-16.

9.Soufer R,Wohlgelernter D : Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure, Am J Cardiol 1985; 55:1032-36.

10.Druck MN, Gulenchin KY :Radionuclide angiography and endomiocardial biopsy in the assessment of doxorubicin cardiotoxicity, Cancer 1984; 53:1667-74.

11.Alcan K, Robeson W, Palestro C : Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity by stress radionuclide cineangiography in conjunction with fourier amplitude and phase analysis, 1985; 10 (3):160-66.

12.Mohamed D,Ferrans V : Cardiac morphologic and functional changes induced by epirubicin chemotherapy 1989; 7 (7): 947-957.

13.Hamlin E, Ferrans H : Pre-treatment with ICRF 187 protects against the chronic cardiac toxicity produce by very large cummulative doses of doxorubicin Cancer 1988; 45: 69-76.

14.Wakasugi S, Fischman A : metaiodobenzilguanidina: Evaluation of its potential as a tracer for monitoring doxorubicin cardiomyopathy, J Nucl Med 1993; 34 (8):1263-83.

15. Wakasugi S, Khaw BA : Assessment of myocardial damage in adriamycin cardiomyopathy with indium 11 antimyosin antibody, J Nucl Med 1992; 33; 936.

16.Estorch M, Carrio I : Indium-antimyosin scintigraphy after doxorubucin therapy in patients with advanced breast cancer, J Nucl Med 1990; 31;1965-69.

17.Palmer ST, Bonow RO : Prospective evaluation of doxorubicine cardiotoxicity in rest and exercise radionuclide angiography, Amer J of Cardiol 1986; 58:607-13.

18.DePuey G, Nichols K : left ventricular ejection fraction assessed from gated Tc99m-sestamibi Spect, J of Nucl Med 1993; 34 (11): 1871-76.

19. Sledge g, Antman K ; Progress in chemotherapy for breast cancer, Seminars in oncology 1992; 19 (3):317-33.

I/260/95
Original

- SENO
- NEOPLASMAS
- TOXICIDAD
- CORAZON
- TOXICIDAD POR DROGAS
- QUIMIOTERAPIA
* VENTRICULOGRAFIA
* ANTRACICLINAS.

Instituto Nacional de Cancerología
INC002568