

P.108/94

CORTESIA



TECNOFARMA S.A.

L-11245

Protocolo No.: 108/94
#05 Dic 11/96

RAZOXANE
COMO CARDIOPROTECTOR
EN LINFOMA NO HODGKIN

PROTOCOLO

DR. ENRIQUE PEDRAZA
COORDINADOR PRINCIPAL

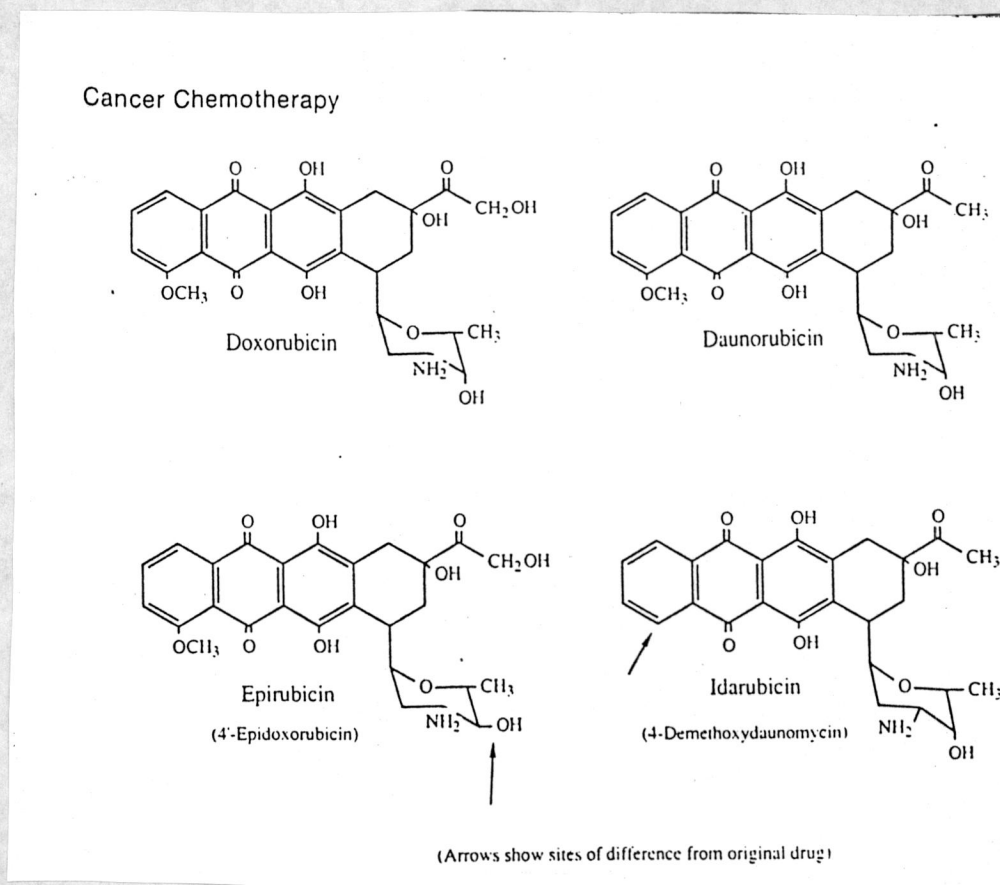
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
HEMATO ONCOLOGIA

Departamento Médico
Santafé de Bogotá, agosto de 1994

ANTRACICLINAS

Las antraciclinas tienen un amplio espectro de actividad antitumoral ciclo dependiente cuya acción es ejercida a través de varios mecanismos.

Las primeras antraciclinas de uso clínico fueron la doxorubicina y la daunomicina que son antibióticos que forman parte de un grupo de compuestos coloreados del streptomyces conocidos como rodomicinas. Comparten un núcleo plano de antraquinona unida a un aminoglucósido.



Las antraciclinas únicamente han sido superadas por los agentes alquilantes. La doxorubicina es útil en el tratamiento de tumores sólidos como cáncer de mama, pulmón, tumores ováricos y sarcomas de tejidos blandos. La Daunomicina es útil en el tratamiento de leucemias linfoblásticas y mieloblásticas agudas ya que producen severa mielotoxicidad que es esencial en esta entidad y tiene menor mucositis que la doxorubicina.

La epirubicina es similar a la doxorubicina en términos de toxicidad y de la eficacia antitumoral pero es menos potente.

Puede ser marginalmente menos cardiotoxica pero este efecto tiene una ventaja menor ya que actualmente hay medios más efectivos para lograr menor cardiotoxicidad. La Idarubicina muestra actividad significativa en leucemia no linfocitica aguda y es una alternativa para la daunomicina.

Las antraciclinas no tienen interacciones antagonistas con otros agentes quimioterápicos, lo cual permite utilizarla en poliquimioterapia, con la ventaja adicional de que permite ser elásticas en cuanto a dosis y forma de administración teniendo efecto utilizada en bolo c/3 semanas, cada semana ó en infusión continua prolongada, pero puede producir cambios significativos en cuanto a daño de tejidos normales.

La poliquimioterapia que contiene antraciclinas ha venido a ser la terapia standar en cáncer de seno, ovario, pulmón y estómago, linfomas Hodgkin y N.H, sarcoma y leucemias agudas.

A pesar de los múltiples efectos secundarios su limitación mayor es la cardiotoxicidad. Esto ha llevado a identificar un quelante del hierro, ICRF-187 ó el des-razoxane el cual inhibe de esta forma la producción de radicales libres y la subsecuente toxicidad cardíaca.

Mecanismos de acción

Las antraciclinas, como la doxorubicina y la daunorubicina tienen un movimiento transmembrana por libre difusión de droga no ionizada, sin embargo en algunas células, la salida ocurre en forma activa mediante una glicoproteína, la P170, proteína de membrana capaz de bombear fuera de la célula una gama de drogas que incluyen los productos naturales, lo cual requiere de ATP. Todo este proceso es mediado por un gen.

Esto al igual que el desarrollo de factores estimulantes de colonias de macrófagos y granulocitos que pueden lograr menor mielosupresión permite una mayor intensificación en tratamiento y aumentar la utilidad clínica de estos compuestos.

Intercalación del DNA y la topoisomerasa.

Existen varios mecanismos por los cuales las antraciclinas son antitumorales siendo el más conocido la propiedad de intercalarse entre las cadenas de DNA. En esta forma la estructura de anillo plano de la daunomicina y la doxorubicina, cambia la estructura tridimensional del DNA.

Adicionalmente la doxorubicina inhibe la topoisomerasa II DNA, una enzima crítica para la función del DNA y la daunorubicina inhibe las polimerasas DNA afectando la regulación de la expresión del gene.

El resultado de esto es el bloqueo del DNA, RNA y la síntesis protéica. La reacción más afectada es el inició de la replicación del DNA más que su elongación.

Las antraciclinas causan ruptura de las cadenas sencillas del DNA e impiden su reparación, se dice, que puede ser porque hay un cambio topográfico en la doble hélice del DNA que impide que las enzimas reparadoras específicas puedan actuar al no encontrar los sitios de ruptura. Otros postulan que las antraciclinas serían activadas a radicales oxigenados en la membrana nuclear y que estos radicales provocarían la lesión del DNA ya que se ha confirmado la presencia de una reductasa P450 en la membrana nuclear para que pueda convertir la doxorubicina en radicales libres, los cuales participan en la ruptura del DNA.

Una amplia gama de oxi-reductasas dependientes del ácido flavínico son capaces de reducir la doxorubicina a un radical semiquinona. Este radical les cede rápidamente un óxido. La producción del radical superóxido es el que lleva a la lesión en la radiación, la muerte en la fagocitosis y la lesión del DNA, causada por la mitomicina C y la bleomicina.

Finalmente se ha dicho que la intercalación en enlaces del DNA es la causa de la actividad antitumoral mientras que la toxicidad cardíaca se debe a la presencia de radicales libres.

La doxorubicina cataliza la producción de superóxido y peróxido de hidrógeno.

Muchos tejidos tienen la propiedad de producción de defensas contra el daño producido por los radicales de oxígeno como la presencia superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasas que reducen el superóxido y el peróxido de hidrógeno en agua con formación del radical hidroxil.

La toxicidad cardíaca se explicaría porque el tejido cardíaco tiene bajos niveles de catalasa y tiene altos niveles de actividad de reductasa derivados del ácido flavínico que activan las antraciclinas. La doxorubicina deprime la actividad de la glutatión peroxidasa la mayor defensa contra los radicales libres llevando al corazón a no depurar el peróxido de hidrógeno al mismo tiempo que la formación de radicales de oxígeno.

Las antraciclinas tienen la propiedad de quelación de algunos iones metálicos especialmente el hierro férrico. Las antraciclinas forman complejos con el hierro dentro de la célula uniéndose al DNA siendo este capaz de reaccionar rápidamente con peróxido de hidrógeno para generar radicales hidroxil que clivan el DNA.

En contraste la intercalación reprime completamente toda la actividad redox de las antraciclinas.

Estos complejos droga-hierro se unen a las membranas celulares causando destrucción oxidativa espontánea de la membrana (1) (3).

Finalmente podemos hablar de que al haber reducción de dos electrones de las antraciclinas hay formación de deoxiagliconas que son relativamente inactivas, sin embargo se cree que juegan un papel en el daño celular.

Después de la administración IV, ambas antraciclinas sufren una gran biotransformación en el hígado a metabolitos activos e inactivos. Se unen a proteínas plasmáticas en 70% y a los tejidos siendo excretadas por bilis después de permanecer por períodos prolongados en sangre.

Los metabolitos mayores son depurados del plasma para la doxorubicina en 72 horas y para la daunorubicina 27 h V.

La vida media de la doxorubicina es de 3 fases un $t/2 \alpha = 10$ min un $t/2 \beta = 1 - 3$ h y un $t/2 \gamma = 30$ h. El principal metabolito de la doxorubicina es el doxorubicinol que es menos activo.

La Daunomicina tiene una vida media con un $t/2 \alpha : 40$ min y un $t/2 \beta : 45 - 55$ h. Su metabolito es el daunomicinol.

El 50% se excreta por bilis y menos del 10% por orina. Tiene unión ávida por proteínas y DNA de tejidos con menor eliminación (50% a 60 %) de la droga.

La heparina, se une al aminoazúcar de la doxorubicina y daunomicina creando agregados insolubles. La administración de heparina y doxorubicina puede llevar a un incremento en la rata de depuración de doxorubicina.

La Doxorubicina y daunorubicina pueden causar radiosensibilización de tejido normal y causar aumento de la sensibilidad a la radiación. El más afectado es el corazón, el cual después de recibir una dosis de 2000 cGy (200 cGy/d) resulta en un doblaje de la rata celular al cual la toxicidad cardíaca se desarrolla a una dosis de 250 mg/m² que equivaldría a 500 mg/m² de doxorubicina lo cual en ausencia de radiación, no produce toxicidad.

Las indicaciones de las antraciclinas incluyen en primera línea el cáncer de seno, enfermedad Hodgkin y cáncer de células pequeñas de pulmón asociada a radioterapia. Otras indicaciones son leucemias agudas, cáncer de ovario, sarcomas de tejidos blandos y cáncer de estómago.

En cuanto a la dosis y administración, la actividad antitumoral de la doxorubicina es proporcional al área bajo la curva no al pico del nivel de droga. Una dosis de 60 mg/m^2 es igual con administración en bolo o en infusión de 1, 2, ó 4 días. La mielosupresión es igual y varía poco sobre un rango de dosis. La dosis empleada es de 45 a 60 mg/m^2 c/18 a 21 días. Se ha administrado en dosis semanales de 20 a 30 mg/m^2 para cáncer de seno metastásico.

Como el pico se ha relacionado con la cardiotoxicidad se ha empleado la infusión prolongada (96h) lo cual ha disminuído dramáticamente la náusea y vómito pero hay tendencia a aumentar la mucositis.

La daunorubicina se administra brevemente en dosis 30 a 45 mg/m^2 día por 3 días como terapia de inducción en leucemia aguda no linfoide.

Las antraciclinas tiene su toxicidad dosis limitante en la mielosupresión para la daunomicina y la mucositis para la doxorubicina, mientras que la dosis acumulativa tóxica limitante es la cardiotoxicidad.

- Mucositis y Mielosupresión con el nadir de los 7 a los 10 días.
- La extravasación produce severa toxicidad que continúa por semanas a meses, debido a que se une localmente al tejido, siendo detectada meses después en la base de la úlcera. El injerto casi nunca prende, la debridación inicialmente no es aconsejable, lo importante es la prevención de la infección. Se ha dicho que el hielo, los esteroides, la VIT.E sirven, sin embargo el que definitivamente sirve es el DHM₅ que es un poderoso reductante que rápidamente la inactiva por conversión correspondiente a la 7-deoxyglycone.
- Cardiotoxicidad: Esta es única en cuanto a mecanismo de producción y sus hallazgos patológicos.

CARDIOTOXICIDAD Y ANTRACICLINAS

La doxorubicina tiene un amplio espectro de actividad biológica se intercala con el DNA, genera radicales libres, interfiere con la fosforilación oxidativa y altera la composición de electrolitos y el movimiento en las células. Parecen existir dos mecanismos diferentes para la actividad antineoplásica y la citotoxicidad cardíaca.

El núcleo antraquinona de la doxorubicina es convertido a radicales libres de semiquinona la cual sirve para adicionar electrones al oxígeno molecular con la formación resultante de superóxido. Estos radicales libres y el superóxido dañan la célula por peroxidación lipídica.

El superóxido es metabolizado por la superóxido dismutasa a peróxido de hidrógeno, el cual es detoxificado por la enzima dependiente del selenio, la glutatión peroxidasa a agua y oxígeno molecular.

El corazón puede ser más sensible a la injuria por radicales libres que otros tejidos debido a los bajos niveles de superóxido dismutasa y a pobre desarrollo de corto circuito hexasa monofosfato. El corto circuito hexasa monofosfato genera NADPH, el donador primario de electrones para detoxificación.

La doxorubicina tiende a depletar la glutatión peroxidasa. La toxicidad cardíaca es empeorada por la depleción de esta enzima o por una dieta baja en selenio (el selenio es un importante componente de la glutatión peroxidasa). Sería entonces teóricamente posible inhibir parcialmente la cardiotoxicidad por administración de "atrapadores" de radicales libres como el α tocoferol o la cisteína.

La mitocondria es también dañada por la doxorubicina, ya que se ha demostrado que la doxorubicina deprime la formación de ATP pero este es un efecto reversible. La toxicidad mitocondrial ocurre por uno de 3 mecanismos:

- Peroxidación lipídica de las membranas mitocondriales.
- Depleción de las proteínas mitocondriales y una falla de depleción debido a inhibición de RNA polimerasa.
- Inhibición de una enzima Q_{10} , una enzima clave de la fosforilación oxidativa. Hay estudios basados en la administración de coenzima Q_{10} con disminución en cambios EKG y menor toxicidad en animales de experimentación.

La doxorubicina causa desviación de electrolitos y líquidos a través de la membrana celular pero esto puede ser secundario a daño en la membrana.

Ciertas enzimas así como la Na-K - ATPasa y la miosina ATPasa son inhibidas por doxorubicina, pero se desconoce su importancia.

La formación de radicales libres fué propuesta originalmente como la base de la cardiotoxicidad por antraciclinas en 1977, sin embargo a pesar del soporte bioquímico, existen los quelantes de

los radicales libres, como la VIT.E y la N-acetilcisteína que no previnieron la toxicidad cardíaca en humanos. Lo cual sugirió un mecanismo adicional implicado, siendo probable la variable de la interacción de las antraciclinas con el Fe^{+++} .

Aquellas antraciclinas como la doxorubicina, son espontáneamente oxidadas por el hierro con destrucción de la cadena lateral y formación de complejos Doxorubicina - Fe^{+++} que a su vez generan peróxido de hidrógeno y radicales hidroxil.

Otros iones metales con igual quelación al hierro incluyen Cu^{2+} y Al^{3+} .

Otro derivado de la doxorubicina es la quinona metida que es un agente alquilante monofuncional potente.

La estructura de hidroquinona de la doxorubicina y la daunorubicina representa un sitio poderoso para la quelación de muchos iones metálicos, especialmente hierro férrico (Fe^{3+}) siendo la constante de unión del hierro férrico a la doxorubicina de 10^5 , siendo similar al de la deferoxamina, el quelante standar para uso clínico en el tratamiento de estados de sobrecarga. Debido a su reactividad las concentraciones de Fe libre en el cuerpo son del orden de 10^{-13} M, mientras la concentración de hierro total es del orden de 10^5 a 10^4 M.

La mayoría del hierro en los tejidos es almacenado como ferritina y en la circulación es unido a la transferrina. La captación de Fe es controlada por la expresión en la superficie celular de receptores de transferrina. La unión de transferrina a su receptor es seguida por endocitosis dentro de una estructura vesicular que es acidificada. Al caer el pH a menos de 6.5, el hierro es liberado y transferido a la mitocondria, donde es insertado dentro del anillo de porfirina del heme o citocromo.

El exceso de hierro sobre la necesidad de síntesis de anillo de porfirina es almacenado en ferritina.

Varios grupos han sido capaces de mostrar que la doxorubicina es capaz de abstraer hierro tanto de la ferritina como de la transferrina.

El complejo antraciclina - hierro puede unirse al DNA por un mecanismo distinto de intercalación y esta unión parece significativamente más estrecha que la intercalación.

Los complejos hierro-droga unidos son capaces de reaccionar rápidamente con el peróxido de hidrógeno para generar radicales hidroxilo que clivan el DNA.

En contraste la intercalación ahoga completamente toda la actividad redox de las antraciclinas.

Estos complejos hierro-droga también se unen debilmente a las membranas celulares y provocan destrucción oxidativa espontánea de las mismas.

Los radicales libres son extremadamente reactivos y su generación inmediatamente adyacente al DNA hace poco posible la quelación de radicales libres por los quelantes tradicionales.

ALTERACIONES PATOLOGICAS PRODUCIDAS POR LAS ANTRACICLINAS

Dosis de toxicidad limitante:

Las antraciclinas han sido ampliamente estudiadas en cuanto a la toxicidad sobre el miocardio encontrando que produce cambios específicos los cuales no son observados por otra patología. Las dosis de toxicidad acumulativa limitante son:

Doxorubicina 350mg/m² - 550mg/m² (1-10%)

Daunorubicina 700mg/m² - 900 a 1000 mg/m².

Las antraciclinas producen:

- Daño lipídico dependiente de radicales libres.
- Inhibición enzimática.
- Efecto mitocondrial con disminución en la capacidad de ganar ATP por acumulación de calcio mitocondrial, llevando a la pérdida de la afinidad por los sitios de unión de calcio, con aumento del calcio intracardiaco y acumulación de este en las mitocondrias.
- Cambios en el transporte de calcio cardiaco.
- Liberación de sustancias vasoactivas.
- Incremento en la actividad de la fosfolipasa dentro del miocardio.
- Cambios directos en la perfusión vascular inducidos por la droga.

El pico de nivel de droga esta relacionado con mayor carditoxicidad y no con el área bajo la curva por eso se prefiere administrar semanal o en infusión.

En su forma más extensa la injuria incluye un síndrome de pericarditis - miocarditis con fiebre, pericarditis y falla cardíaca congestiva. Puede ocurrir a bajas dosis acumulativas y puede tener un resultado fatal.

La doxorubicina causa incremento significativo de catecolaminas y de histaminas y la coadministración de α y β antagonistas adrenérgicos con bloqueadores H1 y H2 han disminuído la toxicidad aguda y subaguda.

La toxicidad acumulativa con cada dosis provoca una injuria progresiva del miocardio con aumento del grado de toxicidad. El cuadro es complicado por la formación de fibrosis difusa miocárdica.

Se presenta principalmente en pacientes con Cáncer de seno porque ellos están abocados a recibir la dosis total tóxica.

Los cambios observados por toxicidad por antraciclinas al microscopio electrónico son:

- Fragmentación miofibrilar.
- Disrupción mitocondrial.
- Depleción de glicógeno.
- Edema.

La radioterapia aún lejana, aumenta la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas y evoca el fenómeno de "recall" de cambios por irradiación agudos y latentes.

Una injuria subclínica, progresiva y específica al corazón ocurre con la terapia por antraciclinas y no puede ser detectada por pruebas convencionales realizadas. La doxorubicina produce cardiomiopatía congestiva la cual es de difícil tratamiento. El efecto cardiotóxico está relacionado con la dosis y el pico de la droga a nivel plasmático. Una dosis acumulativa $< 500 \text{ mg/m}^2$, tiene una baja incidencia de cardiomiopatía mientras que en pacientes que reciben dosis total mayores la incidencia aumenta rápidamente.

Las lesiones producidas por antraciclinas pueden ser tanto focales como diseminadas. En las lesiones más tempranas, se observa que escasas células con cambios degenerativos avanzados pueden ser aisladas en un medio de miocardio intacto morfológicamente. El subendocardio y las trabéculas son el sitio de compromiso en los estados iniciales sin infiltrado

inflamatorio. A la microscopia de luz hay aumento de la fibrosis intersticial, sin embargo estos cambios son dosis dependientes y no siempre están presentes.

Dos tipos de injuria miocárdica pueden ocurrir:

La primera es pérdida miofibrilar la cual es parcial inicialmente y luego puede ser total; en los miocitos afectados, la mitocondria permanece intacta, aunque ellos usualmente son pequeños y pocos en número en relación a las células adyacentes no afectadas.

La lisis miofibrilar puede ser reconocida por microscopia de luz por células pequeñas, encogidas con un citoplasma pálido homogéneo.

En el 2do tipo de daño del miocito, la célula sufre degeneración vacuolar. La manifestación inicial es distensión del retículo sarcoplásmico el cual usualmente se edematiza, las vesículas forman grandes espacios claros unidos a las membranas en el citoplasma. Estos cambios pueden ocurrir con preservación de la mitocondria y el núcleo.

Estos dos tipos de degeneración pueden ocurrir concomitantemente en la misma célula o en células separadas. Estas células eventualmente progresan hasta la muerte del miocito en el momento en que la mitocondria degenera por edema y cristólisis, apareciendo figuras de mielina y el núcleo viene a ser picnótico y desintegrado. En este estudio las células endoteliales de los capilares y las pequeñas arteriolas así como las terminaciones nerviosas no se afectan. No hay depleción ni incremento de glicógeno intramiocito.

Se hizo un sistema de grado patológico del 0-3 en el cual se observan los cambios histológicos a medida que aumenta la dosis acumulativa:

- Grado 0** Normal.
- Grado 1** Células solitarias con cambios tempranos (pérdida miofibrilar temprana y/o retículo sarcoplásmico distendido).
- Grado 2** Grupos de células con cambios definidos (marcada pérdida miofibrilar y/o vacuolización citoplasmática)
- Grado 3** Daño celular difuso con marcados cambios (pérdida total de cambios contráctiles, pérdida de organelos, degeneración nuclear y mitocondrial).

Según Billingham la fibrosis no es tenida en cuenta ya que es un cambio inespecífico que puede ser producido por una enfermedad previa o irradiación mediastinal.

Existen datos que muestran que la degeneración miocárdica es asociada con antraciclinas en todos los pacientes virtualmente tratados con dosis de 240 mg/m². Del mismo modo el grado de cardiotoxicidad morfológica es dosis relacionada pero esta bajo la influencia de varios factores incluyendo variación biológica individual. La dosis más baja de antraciclinas a la cual se ha observado cambios morfológicos es 180 mg/m² y la dosis mayor asociada con biopsia normal fue 400 mg /m².

La dosis más baja a la que un grado 3 patológico se observó fue de 272 mg/m², este paciente recibió radioterapia previa cardíaca. Se observó que el grado patológico se correlaciona bien con la falla cardíaca.

| Dosis acumulativa | Vs | % cardiotoxicidad |
|---------------------------|----|-------------------|
| 400 mg/m ² | | 3% - 1% |
| 520-550 mg/m ² | | 7% - 11% |
| 600-700 mg/m ² | | 18% - 30% |

Cuadro Clínico:

Las antraciclinas pueden producir tanto toxicidad cardíaca aguda como crónica. Detectándose la toxicidad aguda entre los primeros 30 minutos a 24 horas de administración.

Las reacciones cardiotóxicas tempranas que son reversibles, corresponden a:

- Miocarditis-pericarditis las cuales pueden afectar pacientes con historia previa de enfermedad cardíaca, lo cual trae una alta rata de mortalidad (aproximadamente 20%).
- Disfunción ventricular izquierda la cual puede llevar a falla cardíaca clínicamente significativa en pacientes con reserva cardíaca limitada.
- Arritmias, la más común de las cuales es la taquicardia sinusal, la taquicardia supraventricular sintomática, el bloqueo cardíaco y la arritmia ventricular, que pueden reflejar efecto primario sobre el músculo cardíaco o el sistema de conducción.

- Anormalidad en los EKG: cambios en el segmento ST, onda T. El intervalo QT puede ser prolongado y puede haber arritmias auriculares o ventriculares que no ponen en peligro la vida del paciente. Sin embargo ha habido algunos que ocurren durante o pocas horas después de la administración de doxorubicina.

La frecuencia de los cambios electrocardiográficos es relacionada con la frecuencia del monitoreo; la mayoría informan que el 10-25% de los pacientes desarrollan algunos cambios.

Aquellos con pericarditis normalmente tienen función cardíaca normal pero aquellos con miocarditis frecuentemente desarrollan disfunción miocárdica severa. Una reacción no relacionada con un proceso inflamatorio ocurre en algunos pacientes con disminución de la reserva cardíaca.

Esta reacción normalmente ocurre en pacientes ancianos quienes desarrollan falla cardíaca congestiva dentro de los días de administración de doxorubicina. Se deben identificar por esto los pacientes quienes tienen una función cardíaca disminuida antes de iniciar la doxorubicina.

La etiología de estos efectos agudos pueden estar relacionados con varios factores posibles.

Se han descrito como factores de riesgo:

- . HTA (presión arterial mayor de 140 / 90)
- . Radiación previa sobre el corazón, mediastino o pared torácica (mayor de 2.000 cGy).
- . Edad mayor de 65 años.
- . Protocolo de quimioterapia que tenga ciclofosfamida, mitomicina C, Actinomicina D, VCR, Bleomicina.
- . Historia de enfermedad cardíaca previa.

La doxorubicina produce un aumento relacionado con la dosis de concentración plasmática de histamina la cual puede mediar las arritmias, el daño de la célula cardíaca y la hipotensión en animales.

Las catecolaminas son también liberadas y juegan un papel en las arritmias así como en la patogénesis de la toxicidad cardíaca.

La doxorubicina también inhibe la guanilatociclasa cardíaca y además el GMP cíclico quedando muy bajo resultando en aumento del radio AMP cíclico/GMP cíclico lo cual puede ser responsable de las arritmias y del daño celular.

Los efectos tardíos son directamente relacionados al grado de daño asociado al miocito e incluyen disfunción ventricular izquierda subclínica y falla cardíaca con una miocardiopatía dilatada de difícil tratamiento, la cual se caracteriza por presentación severa, repentina, y reversible frecuentemente y asociada a una alta mortalidad.

La cardiomiopatía inducida por doxorubicina ha sido descrita en 1.7% y posible en 3%, siendo fatal en 0.6% y en 1% respectivamente. Está más relacionada con la asociación de dos condiciones patológicas existentes con anomalías electrocardiográficas e hipertensión.

Monitoreo del progreso de cardiomiopatía por doxorubicina :

El objetivo del monitoreo cardíaco durante la quimioterapia por doxorubicina es determinar como es tolerada por cada paciente. La idea es que la mayor cantidad de doxorubicina sea administrada sin usualmente inducir falla cardíaca congestiva clínica.

Limitación de la dosis:

La enfermedad inducida por doxorubicina es más comúnmente monitorizada por la cantidad del número total de mgs administrados. La mayoría de los promedios empleados para la droga están cuando la dosis acumulativa alcanza el límite superior recomendado de 500-550 mg/m². Tiene la desventaja de que una minoría de pacientes desarrolla ICC antes de 500 mg/m² y algunos pacientes pueden tolerar una dosis mayor que la recomendada.

Se debe tener en cuenta:

- Historia y Exámen Físico: Cuando hay signos de ICC el 30 - 50% fallecen.

- EKG :

- Alteraciones agudas (descritas anteriormente).

Alteraciones crónicas: la disminución mayor o igual que 30% del voltaje del QRS se correlaciona con el desarrollo de ICC. Sin embargo el derrame pericárdico puede producir esto y más o menos 19% de pacientes tratados con doxorubicina tienen derrame pericárdico.

- Otras condiciones como el derrame pleural, la contextura física, enfisema, sangre intracardiaca, hematocrito y estado tiroideo pueden afectar el voltaje del EKG.

-La pérdida de la amplitud de la onda P y la rotación en sentido de las manecillas del reloj.

-Intervalo de tiempo sistólico.

- . Ecocardiograma.
- . Ventriculografía con radionucleótidos con FVE Izq.
- . Onda de pulso diaria.
- . Biopsia endomiocárdica: Falla cardíaca en 50% de aquellos que tienen un grado 2-3 en la biopsia cardíaca.

La FEV izquierda mostró en un estudio realizado en 1487 pacientes la existencia de un grupo de alto riesgo, 282, los cuales tenían 1 ó 2 de los siguientes criterios:

- Disminución del 10% o más de FEV - izquierda de la línea de base a 50% o menos.
- Dosis acumulativa alta de doxorubicina(+ de 450mg/m²)
- FEV izquierda basal anormal (menor 50%).

Se desarrolló ICC en 16% de los pacientes durante el tratamiento y 1.3% durante el primer año de terminado el tratamiento.

La ICC mejoró en un 87% de pacientes con terapia standard (digital, diurético, vasodilatadores)

Los criterios para descontinuar la doxorubicina se encuentran en el anexo 4.

Predictores significativos para ICC independientes de criterios anteriores:

- Dosis acumulativa.
- IM documentado
- Ca de Seno
- Ca de ovario
- Edad

PREVENCIÓN DE LA CARDIOMIOPATIA

Los atrapadores de radicales libres son muy populares en el área de investigación debido a que la actividad antineoplásica no se deteriora mientras que la cardiotoxicidad se obvia.

El α tocoferol (VIT.E) se ha estudiado por ser un antioxidante lipido-soluble el cual puede prevenir la peroxidación lipídica y estabilizar las membranas biológicas. Parece que aumenta la toxicidad medular, al igual que otros atrapadores de radicales libres como acetilcisteína, sin embargo no han demostrado ser cardioprotectores de la toxicidad producida por las antraciclinas.

El digital inhibe el efecto depresor del miocardio agudo por la doxorubicina ya que menor doxorubicina es tomada por la célula cardíaca pero es controvertido por que otros estudios no lo han demostrado.

El propanolol, la carnitina tienen estudios que muestran disminución de la cardiotoxicidad pero otros no.

La adenosina restaura los depositos de energía miocárdica.

El verapamilo y otros inhibidores de los canales de calcio han empeorado la cardiotoxicidad por doxorubicina.

Una área de estudio ha sido provocar alteraciones en las cadenas laterales de la doxorubicina encontrando nuevos compuestos como detorubicina, aclacinomicina, acetildaunomicina y otras sin lograr el objetivo.

La última área de investigación ha sido cambiar la forma de administración ya se ha mostrado que dosis pequeñas pero frecuentes disminuyen la citotoxicidad sin menoscabar el efecto antineoplásico (pequeñas dosis semanales o infusión continua entre 24 a 96 h).

Recientes informes han mostrado que el (+ -) - 1,2 bis (3,5) dioxopiperazinil -1- propano (ICRF -159) interrumpe la toxicidad cardíaca sin alterar la toxicidad neoplásica.

Este componente es un derivado no polar del EDTA y puede ejercer efecto protector por que funciona como un agente quelante.

En varios estudios realizados con animales se ha observado:

- El ICRF-187 causó una significativa reducción en la cardiotoxicidad crónica producida por daunorubicina, ya que el grupo de animales pretratado con ICRF-187 permaneció esencialmente normal a pesar de la antraciclina.

1 % de reducción??

- Se observó que la frecuencia y extensión en la vacuolización del miocito ocurrió con menor frecuencia en los corazones de los animales pretratados con ICRF-187. Sugiriendo tal vez que menor grado de daño cardíaco inducido por daunorubicina es reversible.
- No aumentó en forma significativa la mielosupresión. Tampoco alteró los electrolitos, las transaminasas, la fosfatasa alcalina, el colesterol y los nitrogenados. El hierro sérico y el calcio cambiaron.
- Se demostró que el ICRF-187, no disminuye la toxicidad no cardíaca producida por las antraciclinas.
- La medición de la CPK, la SGOT y LDH no son indicadores útiles en la cardiotoxicidad producida por antraciclinas.

Teniendo en cuenta que la cardiotoxicidad se produce por un stress oxidativo de los radicales libres tipo Fenton dependiente del Fe^{+++} sobre el músculo cardíaco no protegido relativamente, el ICRF-187 o desrazoxane ha demostrado que por su propiedad quelante el Fe^{+++} , es un eficiente cardioprotector.

El ICRF-187 es el d-enantiomero S-(+) soluble en agua de la mezcla racémica ICRF-159 (razoxane), que es hidrolizado intra y extracelularmente para formar un quelante bidentado con una estructura similar al ácido edítico (EDTA).

La cardiotoxicidad mediada por la doxorubicina es prevenida por la unión del ICRF-187 al Fe^{+++} en sitios intracelulares donde de otra forma haría complejos con doxorubicina, los cuales como se explicó ampliamente son necesarios para la formación de radicales de oxígeno, los cuales se cree causan el daño cardíaco.

Se ha demostrado que administrado a los pacientes permite más ciclos de quimioterapia con antraciclinas y mayor dosis acumulativa de doxorubicina, incluso hasta el doble sin el menor signo de toxicidad cardíaca.

La captación y subsecuente hidrólisis del ICRF-187 a ICRF-198, un compuesto de anillos abiertos en el miocárdio, reduce la cantidad de Fe^{+++} y Cu^{++} disponible evitando la formación de complejos doxorubicina- Fe^{+++} , los cuales son muy estables.

El ICRF-198 semeja un agente quelante donador de N-O a la rata a la cual el Fe^{+++} y Cu^{++} son removidos de sus complejos con doxorubicina ya que el ICRF-198 se une más fuertemente a estos que la misma antraciclina.

La reacción que ocurre es:

Fe^{3+} - doxorubicina + ICRF-187 $2H_2O$ Fe^{2+} (ICRF-198) + doxorubicina.

Siendo su afinidad muy grande por estos metales, tanto el ICRF-187 así como el EDTA, han demostrado ser muy efectivos (90%) en prevenir la peroxidación lipídica mitocondrial inducida por la doxorubicina dependiente del NADH, que se acompaña de la pérdida de la actividad respiratoria enzimática, con la pérdida progresiva de la actividad de la citocromo C oxidasa, la cual no ocurre en ausencia del Fe^{3+} .

La protección ofrecida por el ICRF-198 contra esta inactivación, se explica sobre la base de que al final de los primeros 45 minutos de incubación del complejo droga- Fe^{3+} + ICRF-187, el Fe^{3+} de este complejo doxorubicina- Fe^{3+} ha sido completamente removido debido a la alta mayor afinidad del ICRF-198 por el metal.

De este modo se ha demostrado que tanto el ICRF-187 como el ICRF-198 dan efectiva protección contra la toxicidad del complejo doxorubicina - Fe^{3+} que induce inactivación de la citocromo C oxidasa de las partículas submitocondriales.

Usando citometría de flujo y determinación de incorporación de timidina tritiada y el índice mitótico se ha observado que el ICRF-187 actúa durante la fase G_2 del ciclo celular.

Se unen menos del 2% a proteínas plasmáticas y desaparece en forma bifásica del plasma con una vida media de 3.2 más o menos 0.9 h, independientemente de la dosis.

Su $t/2 \alpha$ es de 1.0 más o menos 0.3 h. y su $t/2 \beta$ de 3.2 más o menos 0.9 h.

La cantidad total de producto no modificado se recupera en la orina en un 40%, el aclaramiento del medicamento se disminuye en pacientes con disfunción renal.

EFFECTOS COLATERALES.

A las dosis recomendadas para la cardioprotección, ICRF-187 no incrementa la incidencia o severidad de los signos clínicos de toxicidad, del régimen quimioterapéutico standard con 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida, a excepción de una pequeña pero acentuada leucopenia y trombocitopenia.

A altas dosis (4.500 mg/m², Dosis máxima tolerada) se observa una leucopenia media a moderada transitoria, una trombocitopenia leve transitoria, vomito, náusea, alopecia y una elevación transitoria de la función hepática.

Cuando se administra ICRF-187 a concentraciones iguales a la dosis máxima tolerada se han reportado otros efectos adversos como: fiebre, aumento del aclaramiento renal de hierro y zinc, anemia, coagulación anormal, elevación transitoria de los niveles sanguíneos de triglicéridos y amilasa y disminución del calcio sérico.

El tratamiento con ICRF-187 deberá ser iniciado simultáneamente con la primera dosis de doxorubicina y se debe repetir cada vez que la doxorubicina es administrada.

No hay recomendaciones especiales de dosificación para geriatría. La seguridad y eficacia en niños de ICRF-187 no ha sido establecida.

Para la reconstitución el contenido de cada vial se disolverá en 25 ml. de agua estéril para inyección. El contenido del vial se disolverá en pocos minutos agitandola suavemente. La solución resultante Tiene un pH aproximado de 1,6.

Para evitar el riesgo de tromboflebitis en el sitio de inyección, ICRF-187 no deberá ser aplicado sin previa dilución.

El contenido de un número apropiado de viales deberá ser mezclado y diluido asépticamente a un volumen de 250 ml con solución lactato Ringer o solución 0,16 M de lactato sódico. ICRF-187 no contiene antimicrobianos y no debe usarse después de 6 horas de reconstituido.

NOTA:

Los productos parenterales se les debe inspeccionar visualmente, la presencia de partículas, materiales y decoloraciones antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permita.

SOBREDOSIFICACION:

Los signos y síntomas de la sobredosificación son : leucopenia, trombocitopenia,nauseas, vomito, diarrea, reacciones en la piel y alopecia. No hay antidoto especifico y el tratamiento deberá ser sintomático.

Para asegurar el completo potencial cardioprotector de ICRF-187, es esencial que el tratamiento se inicie al tiempo con la primera dosis de doxorubicina.

Como ICRF-187 no tiene efecto en el sistema nervioso central, es improbable que afecte la capacidad de conducir o usar máquinas.

BIBLIOGRAFIA

1. Science, 1977, vol. 197: 165-167
2. Cancer Treatment reports 1978: 62, No. 6 pag.865-872
3. Cáncer treatment 1978: 62: 873-879
4. Doxorubicina cardiotoxicity - Cáncer Treatment Review 1982: 9; 149-164.
5. Cáncer Reserach 43: 4543-4551-1983.
6. The Americal Journal of Medicine: 1987; 82: 1109-1118.
7. Research Comunication in Chemical Pathology and Pharmacology 1981; -31(1):85-97.
8. Cancer Research 41, 3436 - 3440, 1981.
9. Drugs of the future Vol. No. 11, 1986: 1017-1020.
10. Agents and Actions, 1989:26: 3/4 pag. 378-385.
11. N.E.J.M. 1988; 319: 745-52)
12. J.Clin.Oncol. 10: 117-127- 1992.

FICHA CLINICA

OBJETIVO GENERAL

1. Evaluar si el ICRF-187 o des-razoxane es protector de la cardiotoxicidad producida por la doxorubicina.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Observar si los pacientes que reciben ICRF-187 o des-razoxane no desarrollan toxicidad cardíaca por antraciclinas.
2. Verificar que el efecto antitumoral del protocolo que contiene antraciclinas (CHOP) no es disminuido, por el uso de ICRF-187 ó desrazoxane.
3. Evaluar la tolerancia de pacientes de alto riesgo al uso de antraciclinas cuando se emplea un cardioprotector como el ICRF-187 ó des-razoxane.
4. Demostrar si hay o no aumento de la toxicidad no cardíaca en los pacientes que reciben CHOP al ser asociado al ICRF-187.
5. Calcular la incidencia de toxicidad cardíaca en pacientes que utilizan ICRF-187, en relación a los que no la emplean.

Materiales y Métodos

Se realizará un estudio prospectivo no randomizado en el Instituto Nacional de Cancerología en el cual se incluirán 60 pacientes de ambos sexos que cumplan los criterios de inclusión, para realizar 2 grupos, aquellos de alto riesgo y los que no tienen factores de alto riesgo, con el fin de recibir tratamiento de quimioterapia asociado o no al cardioprotector des-razoxane. El último grupo tendrá 30 pacientes de los cuales 15 recibirán solo CHOP y servirán de grupo control y los otros 15 recibirán CHOP más ICRF-187.

Criterios de Inclusión

- Diagnóstico histológico confirmado de linfoma no Hodgkin.
- Edad mayor de 50 años.
- Índice de Karnofsky igual a 50%.
- No haya recibido tratamiento previo con antraciclinas.

- Si hay antecedentes previos de radioterapia, que este tratamiento haya sido finalizado mínimo 2 semanas antes de ser incluido en el estudio.
- Leucocitos mayores de 4000/dl, plaquetas mayores de 100.000/ dl y Hb mayor 10g/dl.
- Función renal con creatinina menor de 2 mg/dl ó depuración de creatinina mayor de 60 ml.
- Función hepática con bilirrubina total menor de 2.0 y SGOT menor de 60 UI.
- El paciente presente lesiones medibles o evaluables.

- **Lesiones medibles:**

Son aquellas que se observan escanográficamente o ecográficamente y que pueden ser medidas. Se incluyen las lesiones abdominales, pulmonares y periféricas (ganglios).

Las lesiones pulmonares serán evaluadas mínimo con Rx de tórax.

En estas se incluyen las lesiones de piel.

- **Lesiones evaluables:**

Son aquellas lesiones que no son medibles pero se pueden evaluar como son las metástasis óseas.

- **Consentimiento previo del paciente.**

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con enfermedad cardíaca activa incluyendo infarto de miocardio dentro de los 12 meses, angor pectoris, enfermedad valvular cardíaca sintomática o insuficiencia cardíaca congestiva no controlada.

Terapia y modificaciones:

Los pacientes serán divididos en 2 grupos, aquellos con factores de riesgo cardíaco y aquellos que no los tienen (Anexo 1).

Todos los pacientes recibirán terapia con esquema CHOP así (Anexo 2): Ciclofosfamida 750 mg/m² IV el día 1 de tratamiento, Doxorubicina 50mg/m² IV el día 1 de tratamiento, Vincristina 1.4

mg/m² el día 10. de tratamiento y Prednisona 60 mg/m² 10 días 1 a 5 de tratamiento. Los ciclos serán administrados cada 21 días, con un total de 6 ciclos.

Asociado a esto los pacientes recibirán ICRF-187 o desrazoxane 1000 mg/m² de S.C. EV, 30 minutos antes de administrar la doxorubicina, el 1er. día de cada ciclo.

Si al cumplir los 21 días del ciclo el conteo de leucocitos es menor de 4000 o las plaquetas menores de 100.000, el siguiente ciclo será demorado una semana.

Si el conteo de leucocitos es menor de 1.500 ó si los granulocitos son menores de 1000 y las plaquetas están entre 75000 y 100.000, la dosis de ciclofosfamida será disminuída al 75% para el siguiente ciclo.

Si el conteo de leucocitos es menor de 1500 con granulocitos menor de 100 y plaquetas menores de 75000, la ciclofosfamida será reducida al 50% de su dosis en el siguiente ciclo.

Si después de 2 ciclos no se modifica el conteo, entonces se debe disminuir a un 25% la doxorubicina.

El des-razoxane no se modifica .

Si la bilirrubina total es mayor de 2 mgr. o la SGOT es de 60 UI a 150 UI, la doxorubicina se disminuye en 50% de la dosis.

Si la SGOT es mayor de 150 UI o la bilirrubina está entre 2 y 3 mgr, la doxorubicina se disminuye en 75%.

Si el nadir de leucocitos mejora aumentando a 1500 o más, al disminuir la doxorubicina por inadecuada función hepática, la dosis de esta se aumenta a la dosis total.

Evaluación clínica y cardiológica:

Todos los pacientes tendrán inicialmente:

- Historia clínica completa incluyendo exámen físico e índice de Karnofsky (Anexo 3)
- Evaluación cardiológica.
- Se realizarán electrocardiograma y radiografía de tórax.
- CH, VSG, Química Sanguínea incluyendo LDH, pruebas de función hepática y renal.

- Medición de fracción de eyección con ventriculografía nuclear.
- Ecografía abdomino pélvica.
- Mielograma y biopsia de M.O.
- Si es posible, se solicitará escanografía de tórax en caso de adenopatías mediastinales.
- Biopsia ganglionar, si hay sospecha de compromiso de piel ó pulmonar se realizarán las biopsias respectivas.

El seguimiento se hará así:

- Evaluación de síntomas y signos de enfermedad, exámen físico con medición de masas periféricas, Karnofsky y peso antes de iniciar cada ciclo de tratamiento.
- Evaluación cardiológica al completar 3 ciclos y a los 6 ciclos de tratamiento.
- Se solicitará electrocardiograma y Rx de tórax, ecografía abdominal pélvica, mielograma y biopsia de MO (si hubo compromiso inicial) al cumplir los 3 y los 6 ciclos de tratamiento.
- Se realizará monitoreo de toxicidad no cardíaca antes de cada ciclo con CH completo, VSG y química sanguínea completa.

Durante los dos primeros ciclos de tratamiento se hará seguimiento con cuadro hemático semanal .

- La fracción de eyección con ventriculografía nuclear se realizará al completar 300 mg de dosis acumulativa de doxorubicina y 450 mg. Después se realizará con cada incremento de 100 mgrs.

Medición del efecto antitumoral:

- Se medirán en cada ciclo las lesiones periféricas.
- Se hará Rx de tórax, ecografía abdomino-pélvica y mielograma y biopsia de médula ósea al cumplir los 3 y 6 ciclos de tratamiento.
- Se evaluará la respuesta antitumoral de acuerdo a:

- **Respuesta completa:**

Desaparición completa de todos los síntomas y los signos clínicos de tumor como desaparición de masas periféricas y normalización de estudios paraclínicos (VSG, LDH, Rx de Tórax y ecografía abdominopélvica) por un tiempo no menor de 30 días.

- **Respuesta parcial:**

Disminución de más del 50% en la sumatoria de los productos de la medición de los diámetros mayores de cada masa tumoral, por un mínimo de 30 días.

- **Enfermedad estable:**

Disminución menor del 50% de la sumatoria de los productos de la medición de los diámetros mayores de cada masa tumoral o un incremento menor del 25%, por un tiempo mínimo de 30 días.

- **Progresión de la enfermedad:**

Incremento en más del 25% de la suma de los productos en los diámetros mayores de las masas tumorales o desarrollo de nuevas lesiones.

Los pacientes que presenten respuesta completa, se dejarán en observación, con controles cada mes los 6 primeros meses, cada dos meses los siguientes 6 meses, cada 6 meses los siguientes 2 años y luego se harán los controles anuales.

La evaluación cardiológica será realizada semestralmente con electrocardiograma, Rx de tórax y fracción de eyección por ventriculografía nuclear.

Si hay respuesta parcial, enfermedad estable ó progresión, el paciente será llevado a junta de linfomas para decidir el tipo de terapia a seguir.

El paciente de todos modos será evaluado para cardiotoxicidad de la misma forma como los que presentan respuesta completa. Si el paciente es propuesto para recibir algún esquema de tratamiento que contenga antraciclina, deberá reiniciar su terapia con des-razoxane o ICRF-187, adecuando la dosis de acuerdo a la dosis de antraciclina a recibir.

Criterios para suspender el tratamiento:

- El tratamiento se realizará hasta completar los 6 ciclos de CHOP, si hay respuesta.

- Si se desarrolla progresión de la enfermedad.
- Si se desarrolla toxicidad Grado III ó IV que no mejora.

Criterios para suspender el tratamiento desde el punto de vista cardiológico:

- Signos de falla cardíaca congestiva.
- Una caída en la FEV Izq. a menos de 45% o caída en relación a la medida basal de 10% o más (Anexo 4).

Análisis estadístico:

La toxicidad no cardíaca será evaluada según los criterios del ECOG (Anexo 5).

La toxicidad cardíaca será evaluada desde el punto de vista clínico por la clasificación funcional de la sociedad cardiovascular canadiense. (Anexo 6); desde el punto de vista paraclínico por los criterios del ECOG y la fracción de eyección del V Izq. (anexo 4)

El análisis se realizará por el T student y el χ^2 , usando el paquete estadístico SAS.

ANEXO 1

FACTORES DE RIESGO ALTO PARA DESARROLLAR
FALLA CARDIACA POR ANTRACICLINAS:

- Edad mayor de 65 años.
- Irradiación previa sobre el corazón, mediastino o pared torácica.
- Historia de hipertensión arterial (PA mayor 140/90)
- Falla cardíaca.
- Diabetes Mellitus.
- Angina.
- Enfermedad cardíaca reumática.
- Anormalidades electrocardiográficas.

ANEXO 2

ESQUEMA DE TRATAMIENTO CHOP + DES-RAZOXANE

| | | | | |
|-----------------|---|------|-------------------|----------------|
| Ciclosfosfamida | x | 750 | mg/m ² | EV día 1. |
| Doxorubicina | x | 50 | mg/m ² | EV día 1. |
| Vincristina | x | 1.4 | mg/m ² | EV día 1. |
| Prednisona | x | 60 | mg/m ² | VD días 1 a 5. |
| Desrazoxane | x | 1000 | mg/m ² | EV día 1. |

Se repetirán los ciclos cada 21 días, hasta 6 ciclos.

ANEXO 3

INDICE DE KARNOFSKY PARA EL ESTADO FUNCIONAL

- 100 - Normal, no síntomas: No evidencia de enfermedad.
- 90 - Capaz de llevar una actividad normal; mínimos síntomas o signos de enfermedad.
- 80 - Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad.
- 70 - Se cuida por si mismo, pero es incapaz de llevar una actividad normal o de trabajar.
- 60 - Requiere asistencia ocasional pero es capaz de cuidar la mayoría de sus necesidades personales.
- 50 - Requiere asistencia considerable y frecuente cuidado médico.
- 40 - Incapacitado; requiere cuidado especial y asistencia.
- 30 - Severamente incapacitado; la hospitalización está indicada aunque la muerte no es inminente.
- 20 - Muy enfermo; hospitalización y cuidado de soporte activo son necesarios.
- 10 - Moribundo.
- 0 - Muerto.

ANEXO 4

GUIA PARA MONITOREO DE PACIENTES QUE RECIBEN DOXORUBICINA

- Realizar ventriculografía en reposo para fracción de eyección del ventrículo Izq. previo al inicio de doxorubicina.
- Estudios posteriores son realizados cada 3 semanas después de que la dosis acumulativa total ha sido administrada, previa a la siguiente dosis.
- Pacientes con FEV Izq. normal (mayor o igual a 50%).
 - . Realizar un segundo estudio después de 250 a 300 mg/m² de dosis acumulativa total.
 - . Repetir el estudio después de los 400 mg/m² en pacientes con enfermedad cardíaca conocida, exposición a la radiación, electro cardiograma anormal; o después de 450 mg/m² en ausencia de cualquier factor de riesgo.
 - . Realizar estudios secuenciales después de cada dosis en adelante.
 - . Descontinuar la terapia con doxorubicina si algún criterio funcional de cardiotoxicidad se desarrolla, por ejemplo :
Disminución absoluta en FEV Izq. mayor de 10% asociada a disminución de FE menor de 50%.
- Pacientes con FEV Izq. anormal (menor de 50%).
 - . Terapia con doxorubicina no debe iniciarse con FEV Izq. menor de 30% .
 - . En pacientes con FEV Izq. mayor de 30% y menor de 50% se harán estudios secuenciales previos a cada ciclo.
 - . Descontinuar la doxorubicina con cardiotoxicidad dada por:
Disminución absoluta en FEV Izq. mayor de 10% y/o FEV Izq. final menor de 30%.

ANEXO 6

CLASIFICACION FUNCIONAL DE LA SOCIEDAD CARDIOVASCULAR CANADIENSE

- Clase I :** Actividad física ordinaria que no causa angina, como caminar, subir escaleras. Angina con ejercicio rápido o estenuante o prolongado en el trabajo o recreación.
- Clase II :** Ligera limitación en la actividad ordinaria. Caminar o subir las escaleras rápidamente, caminar en subida, caminar o subir escaleras después de las comidas, ó en el frío ó en el viento ó bajo stress emocional ó solamente durante pocas horas después de despertar, caminar más de dos cuadras en lo plano ó subir más de un tramo de escaleras ordinario a un paso normal y en condiciones normales.
- Clase III :** Marcada limitación de la actividad física ordinaria, caminar una a dos cuadras en lo plano y subir un tramo de escaleras en condiciones normales y a paso normal.
- Clase IV :** Incapacidad para realizar la actividad física normal sin malestar. Angina puede aparecer con el reposo.

ANEXO 7

GRADO PATOLOGICO DE CARDIOMIOPATIA INDUCIDA POR ANTRACICLINAS

| Score Billingham | Cambios patológicos |
|------------------|--|
| 0 | No cambios |
| 1 | Escasas células muestran degeneración y/o edema del reticulo sarcoplásmico. |
| 2 | Cambios como los anteriores pero más diseminados y/o vacuolización citoplasmática. |
| 3 | Daño difuso del miocito con franca necrosis. |

PROTOCOLO DES-RAZOXANE COMO CARDIO PROTECTOR DE ANTRACICLINAS

HOJA No. 1

No. Protocolo

Primera consulta: -----

1.Nombre del paciente:----- 2.No. HC.-----

3.Edad : ----- años 4. Sexo _____

5.Institución : -----

6.Ciudad: -----

7.Dr. -----

Motivo de Consulta:

Enfermedad Actual:

a. Inicio de síntomas -----

b. Síntomas B -----

c. Otros síntomas -----

Antecedentes importantes:

- Patológicos: -----

- Quirúrgicos: -----

- Tóxicos: -----

- Medicamentosos : (incluye radioterapia) -----

- Otros -----

Exámen Físico: Hallazgos positivos

Ind. K: ----- Peso ----- Talla -----

Paraclínicos:

CH : Hb----- Hto.----- Leucos ----- N----- L: -----

E: ----- VSG ----- Glic.-----

Bun -----Creat. ----- SGTO: -----

SGPT----- F.AIC ----- Bilirrub -----

LDH ----- Albumina -----

PdO ----- Depura Creat -----

Evaluación Cardiológica -----

EKG -----

Rx de Tórax -----

Ventriculografía + FEV Izq. -----

Ecografía abdomino pélvica -----

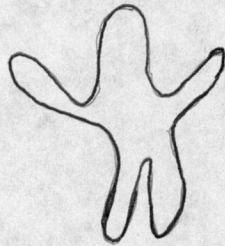
Biopsia Ganglionar -----

Otros exámenes: -----

Mielograma: -----

Biopsia de MD: -----

Estado clínico según la clasificación de Ann Arbor: _____



PRIMER CICLO, FECHA DE INICIACION: _____

Tratamiento Instaurado: para SC de _____

Doxorubicina ----- día 1 de tratamiento

Ciclofosfamida ----- día 1 de tratamiento

Vincristina ----- día 1 de tratamiento

Prednisona ----- días 1 a 5 de tratamiento

Des-razoxane ----- día 1 de tratamiento

Otros medicamentos asociados: _____

Evaluación Hematológica:

| | 1RA.SEMANA | 2DA.SEMANA | 3RA.SEMANA |
|-----------------|------------|------------|------------|
| LEUCOPENIA | | | |
| TROMBOCITOPENIA | | | |
| ANEMIA | | | |

Toxicidad Clínica: (ECOG) 3ra. semana _____

Evaluación clínica 21 días: Peso:----- I.K:-----

Síntomas: _____

Signos: _____

CH: Hto.----- Hb: ----- Leuc:----- N:----- L:-----

E : ----- VSG: ----- Glice: ----- BUN -----

Creat.----- SGOT ----- SGPT ----- F.Alc.-----

Bilirru. ----- LDH ----- PdO -----

Otros -----

Tratamiento:-----

SEGUNDO CICLO, fecha de inicio :-----

Doxorubicina ----- día 1 de tratamiento

Ciclofosfamida ----- día 1 de tratamiento

Vincristina ----- día 1 de tratamiento

Prednisona ----- días 1 a 5 de tratamiento

Des-razoxane ----- día 1 de tratamiento

Otros medicamentos asociados:-----

Evaluación Hematológica:

| | 1RA.SEMANA | 2DA.SEMANA | 3RA.SEMANA |
|-----------------|------------|------------|------------|
| LEUCOPENIA | | | |
| TROMBOCITOPENIA | | | |
| ANEMIA | | | |

Toxicidad Clínica: (ECOG) 6ta. semana-----

Evaluación clínica 21 días: Peso: ----- I.K:-----

Síntomas :-----

Signos: -----

CH: Hto.----- Hb: ----- Leuc:----- N:----- L:-----

E : ----- VSG: ----- Glice: ----- BUN -----

Creat.----- SGOT ----- SGPT ----- F.Alc.-----

Bilirru. ----- LDH ----- PdO -----

Otros -----

Tratamiento:-----

TERCER CICLO, Fecha de iniciación :-----

Doxorubicina ----- día 1 de tratamiento

Ciclofosfamida ----- día 1 de tratamiento

Vincristina ----- día 1 de tratamiento

Prednisona ----- días 1 a 5 de tratamiento

Des-razoxane ----- día 1 de tratamiento

Otros medicamentos asociados:-----

Toxicidad Clínica: (ECOG) 9na. semana-----

Evaluación clínica 21 días: Peso ----- I.K:-----

Síntomas :-----

Signos: -----

CH: Hto.----- Hb: ----- Leuc:----- N:----- L:-----

E : ----- VSG: ----- Glice: ----- BUN -----

Creat.----- SGOT ----- SGPT ----- F.Alc.-----

Bilirru. ----- LDH ----- PdO -----

Otros -----

Electrocardiograma -----

Rx de Tórax -----

Ecografía abdomino pélvica -----

Ventriculografía + FEV Izq. -----

Mielograma -----

Biopsia de Médula Osea -----

Evaluación cardiológica -----

Tratamiento: -----

CUARTO CICLO, Fecha de inicio : -----

Doxorubicina ----- día 1 de tratamiento

Ciclofosfamida ----- día 1 de tratamiento

Vincristina ----- día 1 de tratamiento

Prednisona ----- días 1 a 5 de tratamiento

Des-razoxane ----- día 1 de tratamiento

Otros medicamentos asociados: -----

Toxicidad Clínica: (ECOG) 12ava. semana -----

Evaluación clínica 21 días: Peso: ----- I.K. -----

Síntomas : -----

Signos: -----

CH: Hto.----- Hb: ----- Leuc:----- N:----- L:-----

E : ----- VSG: ----- Glice: ----- BUN -----

Creat.----- SGOT ----- SGPT ----- F.Alc.-----

Bilirru. ----- LDH ----- PdO -----

Otros -----

Tratamiento:-----

QUINTO CICLO, fecha de inicio :-----

Doxorubicina ----- día 1 de tratamiento

Ciclofosfamida ----- día 1 de tratamiento

Vincristina ----- día 1 de tratamiento

Prednisona ----- días 1 a 5 de tratamiento

Des-razoxane ----- día 1 de tratamiento

Otros medicamentos asociados: -----

Toxicidad Clínica: (ECOG) 15 ta. semana-----

Evaluación clínica 21 días: Peso ----- I.K: -----

Síntomas:-----

Signos:-----

CH: Hto.----- Hb: ----- Leuc:----- N:----- L:-----

E : ----- VSG: ----- Glice: ----- BUN -----

Creat.----- SGOT ----- SGPT ----- F.Alc.-----

Bilirru. ----- LDH ----- PdO -----

Otros -----

Tratamiento:-----

SEXTO CICLO: Fecha de iniciación :-----

Doxorubicina ----- día 1 de tratamiento

Ciclofosfamida ----- día 1 de tratamiento

Vincristina ----- día 1 de tratamiento

Prednisona ----- días 1 a 5 de tratamiento

Des-razoxane ----- día 1 de tratamiento

Otros medicamentos asociados:-----

Toxicidad Clínica: (ECOG) 18ava. semana-----

Evaluación clínica 21 días: Peso :----- I.K.: -----

Síntomas:-----

Signos:-----

CH: Hto.----- Hb: ----- Leuc:----- N:----- L:-----

E : ----- VSG: ----- Glice: ----- BUN -----

Creat.----- SGOT ----- SGPT ----- F.Alc.-----

Bilirru. ----- LDH ----- PdO -----

Otros -----

Electrocardiograma-----

Rx de Tórax -----

Ecografía abdomino pélvica -----

Ventriculografía + FEV Izq.-----

Mielograma-----

Biopsia de Médula Osea -----

Evaluación cardiológica -----

Tratamientos:-----

Evaluación de respuesta:

Tratamientos complementarios:

Seguimiento :

DECLARATION OF HELSINKI

Recommendations guiding physicians in biomedical
research involving human subjects

Adopted by the 18th World Medical Assembly,
Helsinki, Finland, June 1964,

amended by the 29th World Medical Assembly,
Tokyo, Japan, October 1975,

and

the 35th World Medical Assembly,
Venice, Italy, October 1983

and

the 41th World Medical Assembly, Hong-Kong, September 1989

INTRODUCTION

It is the mission of the physician to safeguard the health of the people. His or her knowledge and conscience are dedicated to the fulfillment of this mission.

The Declaration of Geneva of the World Medical Association binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration," and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act only in the patient's interest when providing medical care which might have the effect of weakening the physical and mental condition of the patient".

The purpose of biomedical research involving human subjects must be to improve diagnostic, therapeutic and prophylactic procedures and the understanding of the aetiology and pathogenesis of disease.

In current medical practice most diagnostic, therapeutic or prophylactic procedures involve hazards. This applies especially to biomedical research.

Medical progress is based on research which ultimately must rest in part on experimentation involving human subjects.

In the field of biomedical research a fundamental distinction must be recognized between medical research in which the aim is essentially diagnostic or therapeutic for a patient, and medical research, the essential object of which is purely scientific and without implying direct diagnostic or therapeutic value to the person subjected to the research.

Special caution must be exercised in the conduct of research which may affect the environment, and the welfare of animals used for research must be respected.

Because it is essential that the results of laboratory experiments be applied to human beings to further scientific knowledge and to help suffering humanity, the World Medical Association has prepared the following recommendations as a guide to every physician in biomedical research involving human subjects. They should be kept under review in the future. It must be stressed that the standards as drafted are only a guide to physicians all over the world. Physicians are not relieved from criminal, civil and ethical responsibilities under the laws of their own countries.

1 - BASIC PRINCIPLES

- 1 - Biomedical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles and should be based on adequately performed laboratory and animal experimentation and on a thorough knowledge of the scientific literature.
- 2 - The design and performance of each experimental procedure involving human subjects should be clearly formulated in an experimental protocol which should be transmitted for consideration, comment and guidance to a specially appointed committee independent of the investigator and the sponsor provided that this independent committee is in conformity with the laws and regulations of the country in which the research experiment is performed.
- 3 - Biomedical research involving human subjects should be conducted only by scientifically qualified persons and under the supervision of a clinically competent medical person. The responsibility for the human subject must always rest with a medically qualified person and never rest on the subject of the research, even though the subject has given his or her consent.
- 4 - Biomedical research involving human subjects cannot legitimately be carried out unless the importance of the objective is in proportion to the inherent risk to the subject.
- 5 - Every biomedical research project involving human subjects should be preceded by careful assessment of predictable risks in comparison with foreseeable benefits to the subject or to others. Concern for the interests of the subject must always prevail over the interests of science and society.
- 6 - The right of the research subject to safeguard his or her integrity must always be respected. Every precaution should be taken to respect the privacy of the subject and to minimize the impact of the study on the subject's physical and mental integrity and on the personality of the subject.
- 7 - Physicians should abstain from engaging in research projects involving human subjects unless they are satisfied that the hazards involved are believed to be predictable. Physicians should cease any investigation if the hazards are found to outweigh the potential benefits.
- 8 - In publication of the results of his or her research, the physician is obliged to preserve the accuracy of the results. Reports of experimentation not in accordance with the principles laid down in this Declaration should not be accepted for publication.
- 9 - In any research on human beings, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, anticipated benefits and potential hazards of the study and the discomfort it may entail. He or she should be informed that he or she is at liberty to abstain from participation in the study and that he or she is free to withdraw his or her consent to participation at any time. The physician should then obtain the subject's freely-given informed consent, preferably in writing.
- 10 - When obtaining informed consent for the research project the physician should be particularly cautious if the subject is in a dependent relationship to him or her or may consent under duress. In that case the informed consent should be obtained by a physician who is not engaged in the investigation and who is completely independent of this official relationship.
- 11 - In case of legal incompetence, informed consent should be obtained from the legal guardian in accordance with national legislation. Where physical or mental incapacity makes it impossible to obtain informed consent, or when the subject is a minor, permission from the responsible relative replaces that of the subject in accordance with national legislation.

Whenever the minor child is in fact able to give a consent, the minor's consent must be obtained in addition to the consent of the minor's legal guardian.

- 12 - The research protocol should always contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate that the principles enunciated in the present Declaration are complied with.

II - MEDICAL RESEARCH COMBINED WITH PROFESSIONAL CARE (Clinical research)

- 1 - In the treatment of the sick person, the physician must be free to use a new diagnostic and therapeutic measure, if in his or her judgement it offers hope of saving life, reestablishing health or alleviating suffering.
- 2 - The potential benefits, hazards and discomfort of a new method should be weighed against the advantages of the best current diagnostic and therapeutic methods.
- 3 - In any medical study, every patient - including those of a control group, if any - should be assured of the best proven diagnostic and therapeutic method.
- 4 - The refusal of the patient to participate in a study must never interfere with the physician-patient relationship.
- 5 - If the physician considers it essential not to obtain informed consent, the specific reasons for this proposal should be stated in the experimental protocol for transmission to the independent Committee (1, 2).
- 6 - The physician can combine medical research with professional care, the objective being the acquisition of new medical knowledge, only to the extent that medical research is justified by its potential diagnostic or therapeutic value for the patient.

III - NON-THERAPEUTIC BIOMEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS (Non-clinical biomedical research)

- 1 - In the purely scientific application of medical research carried out on a human being, it is the duty of the physician to remain the protector of the life and health of that person on whom biomedical research is being carried out.
- 2 - The subjects should be volunteers - either healthy persons or patients for whom the experimental design is not related to the patient's illness.
- 3 - The investigator or the investigating team should discontinue the research if in his/her or their judgement it may, if continued, be harmful to the individual.
- 4 - In research on man, the interest of science and society should never take precedence over considerations related to the wellbeing of the subject.

INDICE DE KARNOFSKY PARA EL ESTADO FUNCIONAL

- 100- Normal no síntomas: No evidencia de enfermedad.
- 90- Capáz de llevar una actividad normal; mínima más síntomas o signos de enfermedad.
- 80- Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad.
- 70- Se cuida por sí mismo, pero es incapaz de llevar una actividad normal o de trabajar.
- 60- Requiere asistencia ocasional pero es capaz de cuidar la mayoría de sus necesidades personales.
- 50- Requiere asistencia considerable y frecuente cuidado médico.
- 40- Incapacitado; requiere cuidado especial y asistencia.
- 30- Severamente incapacitado o la hospitalización está indicada aunque la muerte no es inminente.
- 20- Muy enfermo; hospitalización y cuidado de soporte activo son necesarios.
- 10- Moribundo
- 0- Muerto

Instituto Nacional de Cancerología



INC002919