



Prevención de la Miocardiopatía en Niños tratados con Adriamicina

Guillermo Anselmi¹.

¹Cardiólogo

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

La quimioterapia con adriamicina (hidrocloruro de doxorubicina) para ciertos tipos de cáncer es utilizada ampliamente por los oncólogos con resultados exitosos en la mayoría de los casos. La adriamicina presenta trastornos secundarios muy conocidos, pero el mayor riesgo lo constituye la miocardiopatía, siendo la manifestación más grave, la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) casi siempre mortal.

INTRODUCCIÓN

DETECCIÓN

La quimioterapia con adriamicina (hidrocloruro de doxorubicina) para ciertos tipos de cáncer es utilizada ampliamente por los oncólogos con resultados exitosos en la mayoría de los casos. La adriamicina presenta trastornos secundarios muy conocidos, pero el mayor riesgo lo constituye la miocardiopatía, siendo la manifestación más grave, la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), casi siempre mortal.

La miocardiotoxicidad puede ser temprana, discreta y reversible, pasa desapercibida clínicamente ó puede ser tardía, severa e irreversible. Recientemente se han descrito casos de toxicidad muy tardía, hasta 6 y más años después de terminado el tratamiento¹. Sin embargo, se encuentran casos de toxicidad muy severa y de evolución aguda con ICC al comienzo del

tratamiento (primer mes)² y hemos observado alteraciones poco significativas, crónicas, detectables por el ECG que aparecen después de finalizada la quimioterapia. Por éstas razones pensamos que sería más apropiado denominar toxicidad temprana la que se presenta en el primer mes de la quimioterapia y tardía cuando aparece después de finalizada la quimioterapia. Las connotaciones de aguda y crónica, así como las de reversible e irreversible indicarían la forma de presentación clínica y sus caracteres evolutivos. El comienzo de la toxicidad, así como su forma de presentación y evolución dependen de muchos factores³ siendo de los más importantes la dosis, la cual es acumulativa y por encima de 550 mg·rs x m² de superficie corporal es tóxica en el 35% de los casos; sin embargo se encuentra miocardiotoxicidad con dosis menores cuando hay factores de riesgo: niños de poca edad con anemia, fiebre, sepsis; en casos de irradiación mediastinal previa, tratamiento concurrente con ciclofosfamida y otros. Por tal causa no podemos ser muy inflexibles con la dosis máxima acumulativa, pues a veces la toxicidad se presenta con dosis menores.

La detección temprana de la miocardiotoxicidad es muy importante pues permite reducir y/o espaciar la dosis ó interrumpir el tratamiento. Se han usado varios métodos para el diagnóstico precoz, los más utilizados son: el electrocardiograma (ECG), ecocardiograma, estudio enzimático, angiografía con radionucleidos y la biopsia endomiocárdica. Unos y otros tienen ventajas y desventajas, no es recomendable utilizar solo un método, sino el conjunto de los más útiles y menos complicados: el EKG es sencillo de obtener y de gran utilidad si se interpreta a la luz de los conocimientos y de las correlaciones hechas. Las alteraciones más frecuentes van de las incipientes y transitorias como extrasistoles supraventriculares, alargamiento del PR y del QT, desplazamientos del segmento ST-T, a los cambios que sugieren alteraciones severas como arritmias ventriculares, disminución del voltaje del QRS y onda T. Los pacientes con alargamiento del QTc persistente > 0,46 progresan hacia la ICC en 2 a 3 dosis más de quimioterapia. Si el alargamiento del QTc persistentemente, se acompaña de arritmias ventriculares, es un signo de gravedad a corto plazo. El ECG debe interpretarse en función del resto de la clínica, para dar algunos ejemplos: la presencia de anemia severa en niños puede explicar el aplanamiento de la onda T, el bajo voltaje del QRS se puede encontrar en los derrames pericárdicos, el alargamiento de T en las hipocalcemias sin necesariamente implicar a la miocardiotoxicidad por adriamicina, pero tampoco es argumento para restarle importancia al método. El estudio enzimático es fundamental para la detección precoz de la miocardiopatía, especialmente la isoenzima creatin-kinasa MB (CK-MB) la cual es muy sensitiva⁴. Cuando se encuentra persistentemente elevada en el suero es indicio de alteraciones aun en ausencia de otros datos clínicos de miocardiopatía. El ecocardiograma es un método muy útil para detectar la miocardiotoxicidad, es simple y no invasivo. Los datos de importancia son: la fracción de eyección (FE), las dimensiones del ventrículo izquierdo y especialmente los cambios en el grosor de la pared posterior de éste ventrículo. Los estudios ecocardiográficos se hacen seriados antes, durante y después del tratamiento para evaluarlos correctamente. La biopsia endomiocárdica demuestra la existencia de lesión y la importancia de la misma, algunos aa⁵ la utilizan de rutina para controlar el tratamiento. Es un estudio costoso, complejo y no exento de problemas en el niño, lo consideramos necesario solo cuando hay evidencia clínica de miocardiopatía (ECG, estudio enzimático, ecocardiograma)³.

PREVENCION

La mayor importancia se le ha dado hasta el presente al estudio y detección precoz de la miocardiopatía por adriamicina y menos importancia se ha dado a la prevención . Pensamos^{2,3} que el diagnóstico de alteraciones incipientes no es difícil de establecer por los métodos antes descritos, dejando la biopsia endomiocárdica solo para determinar el grado y extensión de las lesiones en los casos de miocardiopatía tóxica con manifestaciones clínicas de importancia. Se han utilizado varias estrategias de prevención^{2,3,6,7}, hemos empleado la l-carnitina^{2,3} desde hace varios años con buenos resultados en niños con diferentes tipos de tumor. En 20 pacientes no protegidos, se presentó evidencia de miocardiopatía en 3: (15%) y en el grupo de 108 pacientes protegidos con l-carnitina, no hubo ningún ejemplo de toxicidad evidenciable ([Figs. 1-4](#)). Uno de los casos con miocardiopatía severa con ICC grado IV del grupo no protegido, mejoró a ICC grado I después de 3 meses tratamiento con l-carnitina, esto nos animó a diseñar un protocolo de prevención que utilizamos desde 1986 siguiendo la secuencia siguiente: a) Examen cardiovascular completo antes del comienzo de la quimioterapia: datos clínicos, RX, ECG, Laboratorio (hematología, química sanguínea, enzimas (CK-MB, CPK, transaminasas, LDH) , ecocardiograma (énfasis en las dimensiones ventriculares, FE , %AC, grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo). b) El ECG se repite interdiario mientras dura la hospitalización del paciente, las enzimas (concretamente CK-MB) y el ecocardiograma, se repiten durante el tratamiento, al finalizar el tratamiento y cada mes después del mismo por 3 meses. Luego del primer año, cada 6 meses hasta los 3 años después de la quimioterapia. c) Si hay anormalidad persistente de alguno/s de los parámetros se hace el estudio cardiovascular completo, se suspende la quimioterapia ó se disminuye la dosis según las alteraciones detectadas. De haber evidencia franca de miocardiopatía se hará biopsia endomiocárdica. d) Desde el día anterior al comienzo de la quimioterapia, se comienza la administración VO de l-carnitina a la dosis de 179 mgrs/Kg/ día en 2 dosis. El día de la aplicación de la adriamicina, se administra EV l-carnitina: 1 gramo a 2 simultáneamente con la quimioterapia. e) La l-carnitina VO se debe seguir al menos un año después de terminado el tratamiento

Experimentalmente en nuestro Laboratorio, se han demostrado las lesiones miocárdicas producidas por la adriamicina (Fig.5A y B) similares a la que se presenta en el humano³ (Fig.5-C). La acción protectora de la l-carnitina en pacientes tratados con quimioterapia, se ha demostrado en adultos y recientemente en niños^{2,3}. En igual forma, experimentalmente, se ha demostrado la protección del miocardio con l-carnitina⁸ e incluso los probables mecanismos de protección⁸. En la actualidad se utilizan tanto experimental como clínicamente otras alternativas de protección. En nuestro Laboratorio se estudian tambien otras estrategias de prevención en ratas para la toxicidad temprana, tardía y muy tardía, buscando la posibilidad de asociación de 2 ó mas fármacos que comprobadamente, por separado, demuestren efectividad con el objeto de la utilización en clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goorin AM, Chauvenet AR, Perez-Atayde AR, Cruz J, McKone R and Lipshultz SE.: Initial congestive heart failure, six to ten years after doxo-Rubicin chemotherapy for childhood cancer. Jour Pediatrics 1990;116:144.

2. Anselmi Chavez G, Machado Hernandez I, Febres Ollarve C, y Mathison Natera, Y.: Myocardial protection by L-carnitine in children treated with adriamycin. *Rev Lat Cardiol* 1997; 18:208.
3. Anselmi G, Strauss M, Chazzin G, Eleizalde G, Machado H I, Pulido C.: Adriamycin cardiotoxicity. An experimental, diagnostic, treatment and prevention study. *World Congress of Pediatric Cardiology and Surgery, Satellite Symposium*. Paris June , 1993.
4. Neri B, Comparini T, Miliani A, Torcia M.: Protective effect of L-carnitine on acute adriamycin and daunomycin cardiotoxicity in cancer patients. *Clin Trials J*. 1983; 20:98.
5. Billingham ME, Bristow RW.: Evaluation of anthracycline cardiotoxicity: Predictive ability and functional correlation of endomyocardial biopsy. *Cancer Treat Symp*. Vol 3, 1984.
6. Berg SL, Balis FM, Poplack L et. al. The use of cardioprotectant agents in combination with anthracycline chemotherapy. 2d International Conference on Long-Term Complications of Treatment of Children and Adolescents for Cancer. June 12-14, 1992. Hyatt Regency Hotel, Buffalo, NY.
7. Neri G, Cini-Neri G, Bandinelli M.: Differences between carnitine derivatives and coenzyme Q-10 in preventing in vitro doxorubicin related cardiac damages . *Oncology* 1988; 45:242.
8. Strauss M, Anselmi G, Hermoso T, Tejero F.: Carnitine promotes heat shock protein synthesis in adriamycin-induced cardiomyopathy in a neonatal heart experimental model. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30:2319.