

**EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ DE CRITERIO DE LA TROPONINA T PARA EL
DIAGNÓSTICO DE CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS**

MARÍA ANGÉLICA CASTILLO PLATA

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
BUCARAMANGA
2012**

**EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ DE CRITERIO DE LA TROPONINA T PARA EL
DIAGNÓSTICO DE CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS**

MARÍA ANGÉLICA CASTILLO PLATA

**Proyecto de investigación realizado como requisito para acceder al título de
Especialista en Pediatría**

DIRECTOR

**Dr. ERNESTO RUEDA ARENAS
Pediatra Hematoncólogo**

**ASESOR EPIDEMIOLÓGICO,
LUIS ALFONSO DIAZ MARTINEZ**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
BUCARAMANGA
2012**

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	11
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
2. JUSTIFICACIÓN	17
3. OBEJTIVOS	18
3.1 OBJETIVOS GENERALES	18
3.2 OBKETIVOS ESPECIFICOS	18
4. METODOLOGÍA	19
4.1 TIPO DE ESTUDIO	19
4.2 POBLACIÓN	19
4.2.1 Población universo.	19
4.2.2 Población objetivo.	19
4.3 MUESTREO	19
4.4 CRITRIOS DE INCLUSION	20
4.5 CRITRIOS DE EXCLUSION	20
4.6 PROCEDIMIENTOS	20
4.7 ANALISIS ESTADISTICO	25
4.8 VARIABLES	25
4.9 CONSIDERACIONES ETICAS	27
5. RESULTADOS	28
6. DISCUSION DE RESULTADOS	34
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	38
ANEXOS	44

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Tabla de poder para detectar una especificidad del 90%	20
Tabla 2. Total de evaluaciones realizadas	30
Tabla 3. Valores basales de las medidas ecocardiográficas estudiadas	31
Tabla 4. Variación porcentual de las medidas ecocardiográficas estudiadas frente a los valores basales	31
Tabla 5. Coeficientes β relacionados con el cambio en las medidas ecocardiográficas estudiadas frente a los valores basales	33

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Edad de los pacientes estudiados	28
Figura 2. Procedencia	28
Figura 3. Tipo de neoplasias	29
Figura 4. Tipo de antraciclina aplicada	30
Figura 5. Cambio FEVI, FA y E/A tras el primer ciclo de quimioterapia	32
Figura 6. Cambio de FEVI, FA y E/A tras el segundo ciclo de quimioterapia	32
Figura 7. Cambio FEVI, FA y E/A <i>tras tercer ciclo de quimioterapia</i>	33

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO	45
Anexo 2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN	51

RESUMEN

TITULO: EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ DE CRITERIO DE LA TROPONINA T PARA EL DIAGNÓSTICO DE CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS*.

AUTOR: CASTILLO PLATA MARIA ANGELICA**

PALABRAS CLAVES: Antraciclinas, cardiotoxicidad, ecocardiograma, troponina T

DESCRIPCIÓN-

Las antraciclinas son medicamentos antineoplásicos ampliamente usados por su espectro de acción, cuyo uso ha contribuido a la disminución de la mortalidad por cáncer en la población infantil. A pesar de sus múltiples beneficios se han documentado efectos adversos, dentro de los que resalta la cardiotoxicidad tanto a corto como a largo plazo.

Hasta el momento no existen guías claras para realizar monitoreo de cardiotoxicidad por antraciclinas. Se ha estudiado el uso de biomarcadores como la troponina T, que permitan hacer de forma más temprana y con mayor sensibilidad el diagnóstico y seguimiento de esta complicación.

Se planteó un estudio de pruebas diagnósticas en el que comparó troponina T contra ecocardiograma (considerado estándar de oro), con el fin de determinar la validez de criterio del biomarcador y encontrar un punto de corte para el diagnóstico. Se incluyeron pacientes menores de 18 años con diagnóstico nuevo de neoplasia que requiriera antraciclinas, tratados en el Hospital Universitario de Santander en el período del 01/09/10 al 31/08/11.

En total se incluyeron 18 pacientes a los que se realizaron 52 mediciones de troponina T y ecocardiograma, de las cuales 34 fueron basales. Se evaluaron 34 ciclos, aplicados con doxorubicina, daunorrubicina y doxorubicina + dexrazoxane.

La dosis máxima acumulada de antraciclinas al final de los ciclos osciló entre 50 y 375 mg/m²sc. Todas las mediciones, tanto ecocardiográficas como séricas resultaron dentro de límites normales. Como hallazgo incidental se encontró una variación porcentual negativa, estadísticamente significativa, de la relación E/A secundaria a la aplicación de doxorubicina frente a daunorrubicina, y no ocurrió con la administración simultánea de dexrazoxane.

Dado que no se recolectó el total de la muestra, se considera este reporte como un preliminar y se requiere completar lo planteado en la metodología para lograr responder a los objetivos propuestos.

* Trabajo de Grado

** Universidad Industrial de Santander. Facultad de Salud, Escuela de Medicina. Departamento de Pediatría. Director: RUEDA ARENAS, Ernesto. Asesor Epidemiológico, DIAZ MARTINEZ, Luís Alfonso

SUMMARY

TITLE: EVALUATION OF THE CRITERION VALIDITY OF TROPONIN T FOR DIAGNOSTICS OF ANTHRACYCLINE CARDIOTOXICITY*.

AUTHOR: CASTILLO PLATA MARIA ANAGELICA**

KEYWORDS: Anthracycline Cardiotoxicity, Echocardiogram, Troponin T

DESCRIPTION.

Anthracyclines are drugs antineoplastic widely used by its spectrum of action, whose use has contributed to the decrease in mortality from cancer in the population of children. Despite its multiple benefits have been documented side effects, within which highlights the cardiotoxicity both short and long term.

So far there are no guidelines clear for monitoring anthracycline cardiotoxicity. We have studied the use of biomarkers such as troponin T, which will make a diagnosis early and with greater sensitivity the wrap and monitoring of this complication.

Be planted a testing survey diagnosis sticas in quecomparar troponin T versus echocardiography (considered est? gold standard) to determine the criterion validity of the biomarker and find a cutoff point for the diagnosis wrap. Patients less than 18 to kids with diagnosis Stico malignancy requiring new anthracycline treated at the Hospital Universitario de Santander in per? From 01/09/10 to 31/08/11 odo.

In total we included 18 patients who underwent 52 measurements of troponin T and echocardiography, of which 34 were basal. 34 cycles were evaluated, applied with doxorubicin, daunorubicin and doxorubicin dexrazoxane.

The dose maximum cumulative anthracycline at the end of the oscil cycles? between 50 and 375 mg/m²sc. All measurements, both ecocardiogr? Charts as s? Were rich in I? Normal limits. It was found as an incidental finding? a variation? No negative percentage, be? sticamente significant of the relation n E / A secondary to the application? n daunorubicin versus doxorubicin, and Occurri? with administration? n simult? line of dexrazoxane. Since no recolect? the total sample is considered this report as a preliminary and are required to complete the points made in the methodology? to answer for attaining the objectives.

* Degree Work

** Universidad Industrial de Santander. Faculty of Health, School of Medicine. Department of Pediatrics. Director: RUEDA ARENAS, Ernesto. Epidemiological Adviser. DIAZ MARTINEZ, Luis Alfonso.

INTRODUCCIÓN

Las antraciclinas, medicamentos antitumorales introducidos en el año de 1960, poseen un amplio espectro de acción que las hace ser utilizadas en muchas de las neoplasias que aquejan a la población infantil. Incluso, se considera que su uso ha contribuido a la disminución de la mortalidad en la población infantil afectada por estas patologías.

A pesar de sus grandes beneficios tienen también múltiples efectos adversos, tanto leves como severos, dentro de los que cabe resaltar la cardiotoxicidad por su carácter crónico.

Hasta el momento se han hecho muchos intentos de encontrar la mejor prueba diagnóstica para este efecto secundario, pero no se tiene consenso sobre cuál y en qué momento se debe utilizar.

Se plantea a continuación un estudio de pruebas diagnósticas en el que se pretende comparar la troponina T contra el ecocardiograma, que aunque no es el estándar de oro, si es la prueba no invasiva que ha mostrado tener mejor sensibilidad y especificidad; con el fin de validarla como diagnóstico y prueba de seguimiento para los pacientes en riesgo de desarrollar esta complicación.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las antraciclinas son un grupo de antibióticos que se encuentran dentro de los agentes antitumorales más importantes. Las dos primeras antraciclinas, daunorrubicina y doxorubicina, fueron aisladas por el italiano Federico Arcamone en 1960, a partir de una cepa de *Streptomyces peuceticus*, una especie de actinobacteria.^{1,2} Poseen un amplio espectro de acción quimioterapéutica, daunorrubicina contra leucemias linfoides y mieloides, y doxorubicina, además de las neoplasias hematológicas es también efectiva en el tratamiento de tumores sólidos como cáncer de mama, sarcomas de hueso y tejidos blandos, tumor de Wilms, neuroblastoma, cáncer de tiroides y cáncer gástrico, entre otros.^{1,3}

La introducción y uso de estos medicamentos ha sido uno de los mayores éxitos en la medicina contra el cáncer, ya que su efectividad ha demostrado mejoría en la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes que las han recibido. En oncología pediátrica, estas cifras alcanzan 70-80%, cuando previo al uso de antraciclinas la supervivencia era apenas del 30%.¹

A pesar de sus múltiples beneficios se han documentado efectos adversos como supresión de la médula ósea, alopecia, mucositis, náusea, vómito y cardiotoxicidad, que pueden generar deterioro en la calidad de vida de los pacientes.⁴

La cardiotoxicidad se describió durante las primeras evaluaciones clínicas de la daunorrubicina y doxorubicina; hacia los años 70 se publicaron estudios que mostraban que este efecto adverso era atribuible a estos medicamentos.¹ Se ha descrito que el principal factor predisponente para el desarrollo de cardiotoxicidad es la dosis acumulada recibida.^{1,3,5} Existe una relación lineal entre el aumento de la dosis y la incidencia de cardiotoxicidad; con 500 mg/m² es del 25%, con 600 mg/m² es del 50% y con dosis mayores a 800 mg/m² es cercana al 100%.⁵ Es más,

algunos estudios sugieren que incluso dosis acumuladas menores, de alrededor de 200 a 250 mg/m² producen efectos adversos cardiovasculares.⁶ Otros factores que también se asocian con la presencia de cardiotoxicidad son las edades extremas, la irradiación mediastinal, la administración conjunta con otros cardiotóxicos, la presencia de patología cardiovascular de base y la forma y frecuencia de administración del medicamento.⁷

Los mecanismos mediante los cuales se genera la cardiotoxicidad aún no están completamente dilucidados, pero se han planteado algunas hipótesis como la lesión miocárdica mediada por radicales libres producidos por peroxidación lipídica, sobrecarga de calcio intracelular por activación de los canales liberadores de calcio en el retículo sarcoplásmico, disfunción adrenérgica y liberación de metabolitos tóxicos.^{3, 8}

Según la relación entre la administración del medicamento y el inicio de síntomas se han descrito cuatro tipos de cardiotoxicidad inducida por antraciclina: ^{1,5,8,9}

- Aguda, si ocurre durante la administración del medicamento o inmediatamente después. Se asocia a infusiones rápidas o bolos. Se manifiesta con vasodilatación, hipotensión, disminución en la fracción de eyección y arritmias. Usualmente sus síntomas son transitorios.^{1, 10-12}

- Subaguda, si se manifiesta en los días siguientes a la infusión; es infrecuente, se han reportado en la literatura algunos casos. Sus signos son pericarditis y miocarditis.^{1, 13, 14}

- Crónica temprana, la cual se presenta tardíamente en el curso del tratamiento, semanas e incluso meses después; se caracteriza por cardiomiopatía dilatada y en algunos casos cardiomiopatía restrictiva, principalmente en niños.^{1, 6, 7, 15, 16}

- Crónica tardía, que se presenta después del primer año de sobrevida¹⁷ e incluso décadas después de terminar la terapia;^{1,18} se caracteriza por dilatación y

disfunción progresiva de la función ventricular izquierda, aumento de la carga y alteraciones de la contractilidad que pueden llevar a falla cardíaca.^{15, 17, 19}

Los pacientes que reciben tratamiento con antraciclinas deben tener un monitoreo regular de su función cardíaca; para esto existen varios métodos, invasivos y no invasivos, cada uno de ellos con ventajas y limitaciones, por lo que no hay acuerdo acerca de cuál es el mejor y la frecuencia a ser realizados.

Desde la década del 70 se han publicado estudios en los cuales se realiza biopsia endomiocárdica a través de cateterismo cardíaco a pacientes que recibían antraciclinas.^{20, 21} En la microscopía de estos especímenes se ha encontrado pérdida miofibrilar total o parcial en los miocitos, dilatación sarcotubular, vacuolización, fibrosis, distorsión y disrupción de las líneas Z.^{21, 22} Esta prueba tiene la mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de cardiotoxicidad aun cuando no exista sintomatología, por esto se ha propuesto como el estándar de referencia; sin embargo, dado que es un procedimiento invasivo, que requiere personal experto para su realización e interpretación, no ha tenido suficiente acogida en el ámbito clínico, reservándose únicamente para las situaciones en que no hay certeza sobre si la etiología de la cardiopatía son las antraciclinas.²³

Otra técnica diagnóstica utilizada es el ecocardiograma, que está ampliamente extendida por no ser invasiva. Está recomendada en las guías para el uso del ecocardiograma publicadas por la *American Heart Association*, tanto para adultos como para niños que reciben agentes quimioterapéuticos cardiotóxicos, con toma del ecocardiograma antes del inicio del tratamiento y reevaluaciones posteriores.²⁴ Los parámetros medidos son la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (disminución en más de 15% o un valor menor de 45%) y la fracción de acortamiento (valores menores a 28-30% o disminución mayor a 10%). En los últimos años se ha propuesto que la medición de la función diastólica tienen un mejor rendimiento para el diagnóstico temprano, los parámetros a evaluar son la

prolongación en el tiempo de relajación isovolumétrico y la disminución de la relación entre el flujo pico temprano y el flujo de velocidad atrial (E/A).^{23,25}

Pese a tener menor sensibilidad para el diagnóstico temprano que la biopsia endomiocárdica, y a ser un método operador dependiente, la ecocardiografía se recomienda en la práctica clínica como la mejor herramienta para la evaluación y seguimiento de los pacientes con cáncer que reciben antraciclina, por su fácil aplicación, por estar altamente disponible y por tener múltiples estudios que soportan su uso.^{24, 26, 27}

La angiografía de radionúclidos es otra técnica, en la que se inyecta Tecnecio 99 y se miden parámetros de la función sistólica. Este método es ampliamente utilizado en la práctica clínica en los sitios en los que se tiene disponibilidad; sin embargo, al igual que el ecocardiograma, es poco sensible en fases tempranas de cardiotoxicidad y sus resultados pueden verse alterados por procesos concomitantes como septicemia o infusiones de líquidos.²³

El electrocardiograma es una herramienta disponible y no invasiva. Durante la infusión del medicamento o inmediatamente después de ella se ha encontrado anomalías en el segmento ST, en la onda T o arritmias hasta en el 29% de los pacientes. La disminución de voltaje del QRS se ha correlacionado con la aparición de falla cardíaca.^{23,28} Tiene baja sensibilidad y especificidad en la evaluación de cardiotoxicidad.

Otras estrategias no invasivas para identificar de forma temprana la cardiotoxicidad son los marcadores bioquímicos, en particular aquellos intracelulares que se liberan con el daño a los miocitos, tales como lactato deshidrogenasa (LDH), creatinfosfoquinasa (CPK), mioglobina, troponina T y troponina I, que se utilizan para objetivar la magnitud del daño miocárdico. Otro grupo de marcadores que se encuentran elevados en presencia de disfunción ventricular izquierda, sobrecarga

de presión o de volumen son el péptido natriurético atrial, el péptido natriurético cerebral y el N-terminal propéptidonatriurético cerebral; estos tienen buena correlación con el grado de respuesta neurohumoral desencadenada por falla cardíaca.²⁹⁻³¹

Tanto LDH como CPK y mioglobina parecen no tener valor en la detección de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas.³² La troponina es un complejo de filamentos delgados que regula la formación de los puentes cruzados de actina y miosina en el músculo estriado. Este complejo está conformado por las troponinas T, C e I. La troponina T y la troponina I están ubicadas en el músculo cardíaco y ambas son excelentes marcadores de injuria miocárdica.³¹ Ambas tienen papel diagnóstico y pronóstico importante en el infarto agudo de miocardio y angina pectoris.^{31,33} El patrón en el infarto agudo de miocardio comienza con aumento en las primeras 4 a 6 horas, con un pico máximo a las 24 horas, permaneciendo elevada hasta por 14 días, posterior a lo cual hace su descenso.^{31,32,34} En la evaluación de cardiotoxicidad producida por antraciclinas se han realizado algunos estudios que utilizan estos biomarcadores; los resultados en algunos de estos han mostrado elevación de troponinas durante o después de la infusión del medicamento; sin embargo, existen otros en los que no se ha encontrado aumento significativo de sus valores.^{30, 31, 33, 35, 37} Parece que indistintamente se puede medir troponina T o troponina I.³⁵

A pesar de los promisorios resultados se requiere de la realización de más estudios prospectivos, con mayor número de pacientes, con el fin de determinar si el seguimiento de estos pacientes en riesgo se puede realizar únicamente con los valores de troponina T o si se requiere necesariamente de otra técnica complementaria.

2. JUSTIFICACIÓN

Las antraciclinas son medicamentos antineoplásicos ampliamente utilizados; cerca del 60% de los niños con cáncer son tratados con estos agentes.³⁸ A pesar de que estos fármacos son excelentes quimioterapéuticos, sus efectos secundarios irreversibles, incluida la cardiotoxicidad hacen que la calidad de vida de los pacientes que sobreviven al cáncer se deteriore;⁴ es por esto que es importante realizar un seguimiento con métodos que permitan diagnosticar estas alteraciones de forma temprana.

El ecocardiograma se utiliza para el diagnóstico de cardiotoxicidad; sin embargo, este método no detecta alteraciones tempranas y es operador dependiente. Además, en nuestro medio es difícil realizar seguimiento ecocardiográfico porque implica aumento en los costos para las entidades aseguradoras.

La troponina T es un biomarcador que detecta daño miocárdico agudo.³¹ Existen múltiples estudios^{33, 35, 37} en los que se ha propuesto su utilidad en el diagnóstico de cardiotoxicidad por antraciclinas, con resultados variables, planteándose la necesidad de investigación adicional en este campo. Las ventajas de esta técnica incluyen el no depender de la persona que realice la prueba y que permite realizar diagnóstico temprano, lo que es ideal para hacer intervenciones terapéuticas tempranas que eviten o disminuyan las secuelas.

Ya que se requiere de un método que sea efectivo para el diagnóstico de cardiotoxicidad en sus fases más tempranas y que además sea económico para garantizar seguimiento durante todo el tratamiento antineoplásico se propone realizar un estudio en el que se compararán los resultados de la troponina con los hallazgos del ecocardiograma para determinar su sensibilidad en el diagnóstico de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en niños con cáncer.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la validez de criterio de la troponina T para detectar cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en pacientes pediátricos con neoplasias.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer la incidencia de cardiotoxicidad en niños que reciben antraciclinas como tratamiento antineoplásico.
- Determinar el mejor valor de la troponina T como marcador de cardiotoxicidad por antraciclinas en pacientes pediátricos.
- Identificar las dosis acumuladas de antraciclinas que generan cardiotoxicidad.

4. METODOLOGÍA

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizará un estudio concurrente de evaluación de pruebas diagnósticas, entre los valores de troponina T y los parámetros ecocardiográficos que sirven como patrón referente, para el diagnóstico de cardiotoxicidad por antraciclinas.

4.2 POBLACIÓN

4.2.1 Población universo. Son los menores de 18 años con neoplasias que dentro de su protocolo de quimioterapia reciban antraciclinas.

4.2.2 Población objetivo. Son los niños del universo, atendidos en el Hospital Universitario de Santander y en la Clínica Materno Infantil San Luis desde el 01/03/10 hasta el 01/03/11

4.3 MUESTREO

En este estudio se realizará un muestreo transversal entre los pacientes que inicien tratamiento con antraciclinas, bajo la hipótesis de que la Troponina T tiene una especificidad del 90%. En la tabla 1 se encuentra la tabla de poder correspondiente a diversas sensibilidades y prevalencias de cardiotoxicidad. Se espera que una de cada 10 mediciones corresponda a cardiotoxicidad, lo que implica hacer 167 evaluaciones; así, aparte de las mediciones basales que deben ser normales y que se requieren para ver el cambio en los niveles de Troponina T o de las medidas ecocardiográficas, se considera que dado que en cada niño se harán como mínimo tres mediciones, se han de estudiar 56 niños, lo que dará un total de 224 mediciones de ecocardiograma y troponina T, una basal y tres de seguimiento.

Tabla 1. Tabla de poder para detectar una especificidad del 90%

Prevalencia de cardiotoxicidad	Sensibilidad esperada				
	50%	60%	70%	80%	90%
25%	40	50	67	100	200
20%	50	63	84	125	250
15%	67	84	112	167	334
10%	100	125	167	250	500
5%	200	250	334	500	1000

4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes menores de 18 años del Hospital Universitario de Santander o de la Clínica Materno Infantil San Luis con diagnóstico reciente de neoplasia que requiera tratamiento con antraciclinas pero que no lo haya iniciado, así como que no tengan antecedentes de cardiopatías congénitas o trastornos del ritmo cardíaco, que no estén o hayan estado recibiendo radioterapia en el mediastino y que no tengan disfunción renal o hepática.

4.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Paciente que retire su consentimiento
- Paciente con valores elevados de troponinaT antes del inicio de quimioterapia
- Paciente que cumpla alguno de los criterios propuestos como diagnóstico de cardiotoxicidad en su ecocardiograma basal.

4.6 PROCEDIMIENTOS

Dentro del período de tiempo comprendido entre el 01/09/2010 y 31/08/11 se captarán semanalmente los pacientes con diagnóstico nuevo de Leucemia Linfoide Aguda (LLA), Leucemia Mieloide Aguda (LMA), Linfoma linfoblástico, linfoma no Hodgkin, Enfermedad de Hodgkin, neuroblastoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing y tumor de Wilms estadios III y IV con histología favorable y II a

V con histología desfavorable del Hospital Universitario de Santander y de la Clínica Materno Infantil San Luis que vayan a recibir tratamiento quimioterapéutico basado en los protocolos de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica (ACHOP)³⁹. Se aplicarán los criterios de selección. Se solicitará autorización a los padres o tutores legales de aquellos pacientes que cumplan con los criterios, mediante el consentimiento informado (anexo 1). Para la recolección de la información se utilizará un formato previamente diseñado (anexo 2), se asignará un código numérico secuencial a cada paciente.

A cada uno de ellos se le realizará ecocardiograma dopplercolor y troponina T durante la semana previa al inicio del tratamiento; posteriormente, durante el tratamiento del paciente, se repetirán estas mismas pruebas de la siguiente manera:

- Pacientes con LLA o linfoma linfoblástico de riesgo estándar:
 - Basales, antes del inicio de la quimioterapia.
 - Antes de iniciar fase 1 o reinducción en la primera aplicación del protocolo III.
 - Antes de iniciar fase 1 o reinducción en la segunda aplicación del protocolo III.
 - Al finalizar el tratamiento, después del mantenimiento largo.

- Pacientes con LLA o linfoma linfoblástico de riesgo alto:
 - Basales, antes del inicio de la quimioterapia.
 - Antes de iniciar fase 1 o reinducción en la primera aplicación del protocolo III.
 - Antes de iniciar fase 1 o reinducción en la segunda aplicación del protocolo III.
 - Antes de iniciar fase 1 o reinducción en la tercera aplicación del protocolo III.
 - Al finalizar el tratamiento, después del mantenimiento largo.

- Pacientes con LMA:
 - Basales, antes del inicio de la quimioterapia.
 - Antes de iniciar la fase de intensificación de la inducción.
 - Antes de iniciar la fase de consolidación.
 - Al finalizar el tratamiento.

- Pacientes con LinfomaBurkitt:
 - Basales, antes del inicio de la quimioterapia.
 - Antes de la aplicación de cada fase B o BB.
 - Al finalizar la quimioterapia.
 - Según el riesgo varía el número de muestras a realizar así:
 - Riesgo 1: Basal, antes de la segunda fase B, al finalizar el tratamiento = 3 mediciones.
 - Riesgo 2: Basal, antes de la segunda y tercera fase B, al finalizar el tratamiento = 4 mediciones.
 - Riesgo 3: Basal, antes de la segunda y tercera fase BB, al finalizar el tratamiento = 4 mediciones.
 - Riesgo 4: Basal, antes de la segunda, tercera y cuarta fase BB, al finalizar el tratamiento = 5 mediciones.

- Pacientes con LinfomaHodgkin:
 - Basales, antes del inicio de la quimioterapia.
 - Antes de iniciar cada fase ABVD.
 - Al finalizar quimioterapia.

- Pacientes con neuroblastoma
 - Basales, antes del inicio de quimioterapia:
 - Antes de iniciar el ciclo 4

- Antes de iniciar el ciclo 6
 - Antes de iniciar el ciclo 8
 - Al finalizar quimioterapia
- Pacientes con osteosarcoma:
 - Basales, antes de iniciar quimioterapia.
 - Antes de iniciar infusión de doxorubicina en semana 3.
 - Antes de iniciar infusión de doxorubicina en semana 6.
 - Antes de iniciar infusión de doxorubicina en semana 9.
 - Antes de iniciar infusión de doxorubicina en semana 12.
 - Al finalizar quimioterapia.
- Pacientes con sarcoma de Ewing
 - Basales, antes del inicio de quimioterapia
 - Antes de iniciar la semana 7
 - Antes de iniciar semana 1 del segundo ciclo
 - Antes de iniciar semana 7 del segundo ciclo
 - Antes de iniciar semana 1 del tercer ciclo
 - Antes de iniciar semana 7 del tercer ciclo
 - Antes de iniciar semana 1 del cuarto ciclo
 - Antes de iniciar semana 7 del cuarto ciclo
 - Al finalizar el tratamiento
- Pacientes con tumor de Wilms estado III y IV con histología favorable y II a V con histología desfavorable
 - Basales, antes del inicio de quimioterapia.
 - Antes de la aplicación de doxorubicina en semana 9.

- Antes de la aplicación de cada dosis de doxorubicina después de la semana 9 (cada 6 semanas hasta completar 15 meses), esto es igual a 8 mediciones.
- Al finalizar quimioterapia.

Todas las muestras para medición de troponina T serán procesadas en el laboratorio Higuera Escalante de la ciudad de Bucaramanga, mediante técnica de inmunocromatografía; se utilizará como punto de corte el valor estándar referido por el laboratorio fabricante del kit (prueba positiva: >0.03 ng/ml).

El ecocardiograma doppler color en modo M bidimensional será realizado y leído por el cardiólogo pediatra de la institución a la cual sea remitido el paciente según convenio de su aseguradora. Se solicitará medición de dos variables para evaluar función sistólica (fracción de eyección del ventrículo izquierdo y fracción de acortamiento) y una variable para medir función diastólica (relación de flujo pico temprano sobre el flujo de velocidad atrial - E/A).

El diagnóstico ecocardiográfico de cardiotoxicidad se hará con el cumplimiento de uno o más de los siguientes criterios:

- Fracción de eyección ventrículo izquierdo: Disminución en más del 15% respecto al valor basal o valor menor de 45%.
- Fracción de acortamiento: valor menor a 30% o disminución mayor al 10% respecto al valor basal.
- E/A: disminución mayor al 20% respecto al valor basal o relación menor a 1.

El seguimiento de los pacientes será telefónico o presencial durante la consulta de control de cada una de las instituciones participantes.

4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con los datos recolectados se realizará una base de datos en el programa Microsoft Excel 2010. Con los resultados obtenidos mediante la prueba cuantitativa de troponina T se construirá una curva ROC para encontrar el punto de corte con mayor precisión diagnóstica.

Posteriormente se establecerá la validez de este valor evaluando sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para el diagnóstico de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas, tomando como prueba de referencia el ecocardiograma doppler.

4.8 VARIABLES

<i>NOMBRE</i>	<i>DEFINICIÓN</i>	<i>NATURALEZA</i>
IDENTIFICACION		
Historia clínica	Número de identificación del paciente, asignado por la institución tratante	Cuantitativa discreta
Fecha de nacimiento	Tomada del registro civil	Cuantitativa
Género	Clasificación fenotípica	Cualitativa nominal dicotómica
Residencia	Municipio en donde vive el paciente	Cualitativa
Procedencia	Municipio de remisión	Cualitativa
Teléfono	Número de teléfono fijo o celular en donde ubique al paciente o sus acudientes	Cuantitativa discreta
Dirección	Dirección del sitio de residencia	Cuantitativa discreta
Fecha de consulta	Fecha de la primera consulta en la institución tratante	Cuantitativa
Diagnóstico	Tipo de neoplasia que tiene el paciente según los resultados histopatológicos, de inmunotipificación o ambos	Cualitativa nominal

Fecha diagnóstico	de	Día en que se tomó muestra para histopatológicos estudios	Cuantitativa discreta
Inmunofenotipo		Reporte de inmunofenotipificación, en caso de que se haya realizado	Cualitativa nominal
Fase		Etapa del protocolo de quimioterapia en que se aplicó antraciclina	Cualitativa
Fecha aplicación antraciclina		Día en que se suministra la antraciclina al paciente	Cuantitativa
Antraciclina		Nombre genérico de la antraciclina aplicada al paciente	Cualitativa
Dosis aplicada		Dosis de antraciclina aplicada en cada fase, medida en mg/m ² de superficie corporal	Cuantitativa continua
Dosis acumulada		Total de dosis de antraciclina que ha recibido el paciente (sumatoria de las dosis en cada fase del protocolo)	Cuantitativa continua
Fecha del ecocardiograma		Día en que se realizó ecocardiograma	Cuantitativa
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)	de	Valor expresado en porcentaje, que mide la disminución del volumen del ventrículo izquierdo del corazón en sístole con respecto a la diástole	Cuantitativa continua
Fracción de acortamiento (FA)	de	Relación entre diámetro diastólico y sistólico. Se expresa como porcentaje	Cuantitativa continua
Flujo pico temprano/flujo de velocidad atrial (E/A)	pico	Relación entre flujo pico temprano y flujo de velocidad atrial	Cuantitativa continua
Fecha toma de troponina	de	Día en que se toma la muestra para el procesamiento de troponina T	Cuantitativa
Valor de troponina		Resultado de la medición en sangre. Expresado en nanogramos/dl.	Cuantitativa continua
Número de mediciones	de	Total de mediciones realizadas por cada paciente, sin incluir las basales	Cuantitativa continua

4.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio cumple los lineamientos de la Resolución 0008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia. Está clasificado como investigación con riesgo mínimo, ya que incluye la toma de muestras por punción venosa; sin embargo, dado que se hará en menores de edad, se requiere la obtención de consentimiento informado de padres o tutores legales de los menores que participen, previo conocimiento de los objetivos y propósitos del estudio, posibles efectos adversos relacionados con la toma de la muestra y la duración del mismo. Se explicará además que están en libertad de retirarse del estudio en cualquier momento que lo deseen.

Los datos obtenidos mediante el instrumento de recolección serán para uso exclusivo de los investigadores y para su análisis se identificarán con un código numérico según el orden de recolección y con el número del documento de identidad.

Los sujetos de la muestra no obtendrán beneficios económicos derivados de su participación en esta investigación.

Este protocolo de investigación será avalado antes de su aplicación por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Industrial de Santander, que cubre al Hospital Universitario de Santander, y al de la Clínica Materno Infantil San Luis.

5. RESULTADOS

Se estudiaron 18 pacientes, 8 mujeres (44.4%) y 10 hombres (55.6%), con edad comprendida entre 1 y 16 años (mediana 4.5 años y RIQ entre 3 a 11 años; figura 1). Del total de pacientes, cuatro procedían del Área Metropolitana de Bucaramanga (22.2%), cinco de otras regiones de Santander (27.8%) y nueve de otros departamentos de la región nororiental de Colombia (50%; figura 2).

Figura 1. Edad de los pacientes estudiados

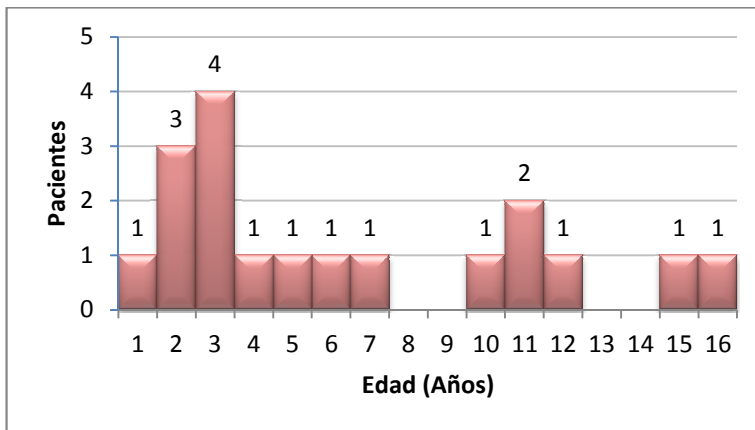
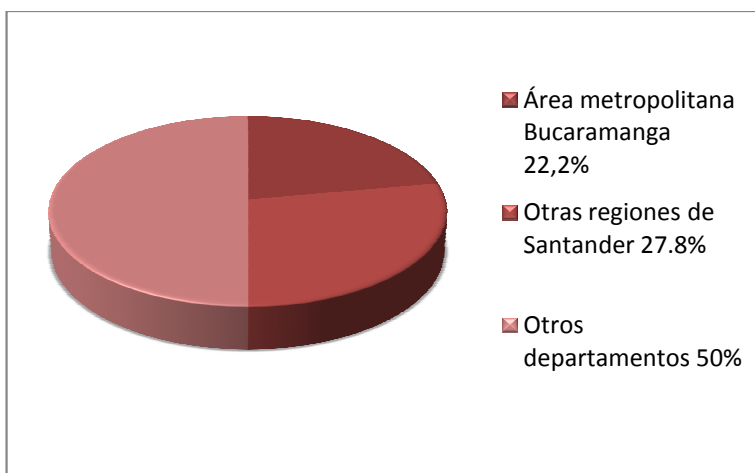
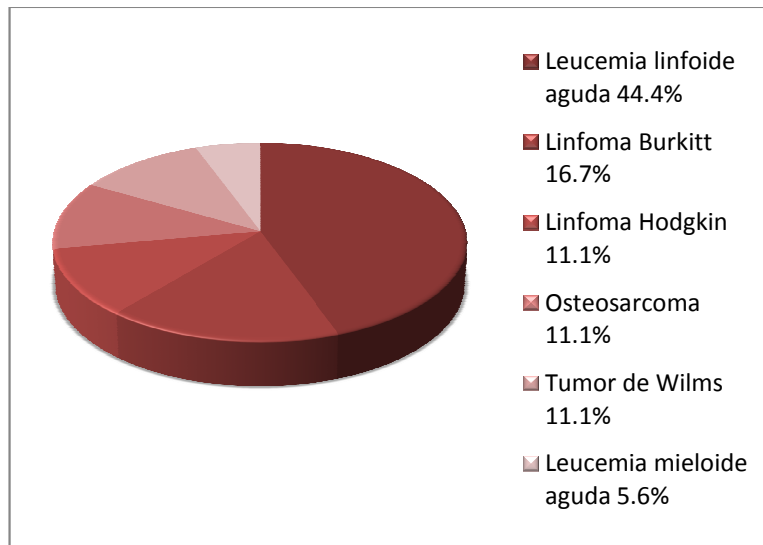


Figura 2. Procedencia



Sus enfermedades correspondían a ocho casos de leucemia linfocítica aguda (44.4%), tres de linfoma de Burkitt (16.7%), dos de Linfoma Hodgkin (11.1%), dos de osteosarcoma (11.1%), dos de tumor de Wilms (11.1%), y uno de leucemia mieloide aguda (5.6%; figura 3).

Figura 3. Tipo de neoplasias



El estudio incluyó un rango de seguimiento de 13 a 316 días, con una mediana de 132. Se realizaron en total 52 mediciones de troponina T, de las cuales 34 correspondieron a controles; esto equivale a un 20.4% del total de mediciones proyectadas dentro de la metodología del estudio. En la tabla 1 se aprecian las evaluaciones realizadas, donde es evidente que en dos pacientes no se pudo hacer medición diferente a la del momento del reclutamiento, uno porque falleció temprano durante el inicio del tratamiento y otro porque no se le administraron antraciclinas para el manejo de su enfermedad (tumor de Wilms).

Adicional a lo anterior, durante el seguimiento, fallecieron dos pacientes más. El intervalo entre la aplicación de la antraciclina y la toma y procesamiento de troponina T fue de 1 a 141 días con una mediana de 34 días.

Todas las mediciones de troponina T se encontraron por debajo de 0.03 ng/ml.

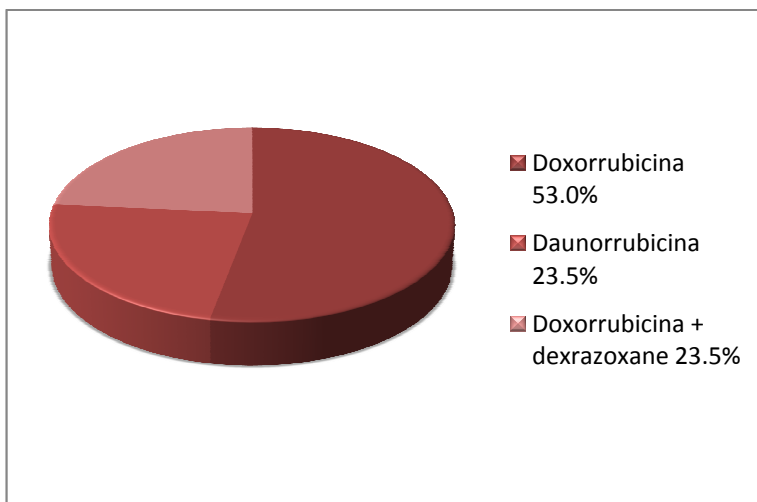
Tabla 2. Total de evaluaciones realizadas

Mediciones	n	%
Basal	18	100.0
Una	16	88.9
Dos	9	50.0
Tres	5	27.8
Cuatro	3	16.7
Cinco	1	5.6

En total se evaluaron 34 ciclos, los cuales fueron aplicados con doxorubicina (18 ciclos, 53.0%), daunorrubicina (8 ciclos, 23.5%) y doxorubicina mas dexrazoxane, el cual es considerado cardioprotector (8 ciclos, 23.5%; figura 4).

La dosis acumulada al final de los ciclos osciló entre 50 y 375 mg/m²sc.

Figura 4. Tipo de antraciclina aplicada



En la tabla 3 se aprecia el valor de las medidas ecocardiográficas estudiadas en los 18 pacientes que iniciaron el estudio.

A su vez, en la tabla 4, las diferentes variaciones de los tres indicadores a lo largo de los ciclos de quimioterapia aplicados. En las figuras 5, 6 Y 7 están graficados los rangos y las medianas de los valores en los tres primeros ciclos. Tras la aplicación del primer ciclo se encontró una disminución importante de la relación onda E/A en uno de los pacientes. Esto no se repitió en las demás evaluaciones. El único hallazgo estadísticamente significativo es el cambio relacionado con la variación porcentual negativa de la relación E/A secundaria a la aplicación de doxorubicina cuando se tiene como referente daunorrubicina (tabla 4).

Tabla 3. Valores basales de las medidas ecocardiográficas estudiadas

Medición	Pacientes	Rango	Promedio (DE)	Mediana (RIQ)
FEVI (%)	18	59.0 a 76.0	66.8 (4.7)	65.8 (63.0 a 70.0)
FE (%)	18	30.0 a 45.0	36.5 (4.2)	35.4 (33.0 a 38.0)
E/A	18	1.12 a 2.00	1.46 (0.22)	1.42 (1.30 a 1.64)

Tabla 4. Variación porcentual de las medidas ecocardiográficas estudiadas frente a los valores basales

Ciclo/ Medición	Pacientes	Rango	Promedio (DE)	Mediana (RIQ)
Ciclo 1				
FEVI	16	-11.23 a 28.81	3.17 (9.57)	2.33 (-2.33 a 5.54)
FA	16	-8.57 a 31.43	6.98 (13.33)	2.83 (-3.93 a 5.54)
E/A	16	-20.73 a 28.15	0.00 (14.19)	0.04 (-14.41 a 9.23)
Ciclo 2				
FEVI	9	-7.14 a 13.43	2.57 (5.56)	2.74 (0.15 a 4.76)
FA	9	-9.52 a 21.91	4.49 (8.70)	2.86 (0.11 a 5.84)
E/A	9	-6.67 a 16.52	1.71 (8.09)	0.58 (-4.68 a 7.14)
Ciclo 3				
FEVI	5	-12.21 a 17.93	-0.53 (10.30)	0.15 (-7.14 a 1.59)
FA	5	-9.52 a 0.11	-3.86 (4.39)	2.50 (-7.40 a 0.00)
E/A	5	-14.29 a 1.25	-7.39 (6.91)	8.77 (-13.33 a -1.79)
Ciclo 4				
FEVI	3	-7.14 a 14.93	2.07 (11.48)	1.79 (-7.14 a 14.93)
FA	3	-9.52 a 2.22	-2.43 (6.24)	0.00 (-9.52 a 2.22)
E/A	3	-15.71 a 7.14	-5.08 (11.51)	6.67 (-15.71 a 7.14)
Ciclo 5				
FEVI	1	4.76	-	.
FA	1	2.50	-	.
E/A	1	-12.14	-	.

Figura 5. Cambio FEVI, FA y E/A tras el primer ciclo de quimioterapia

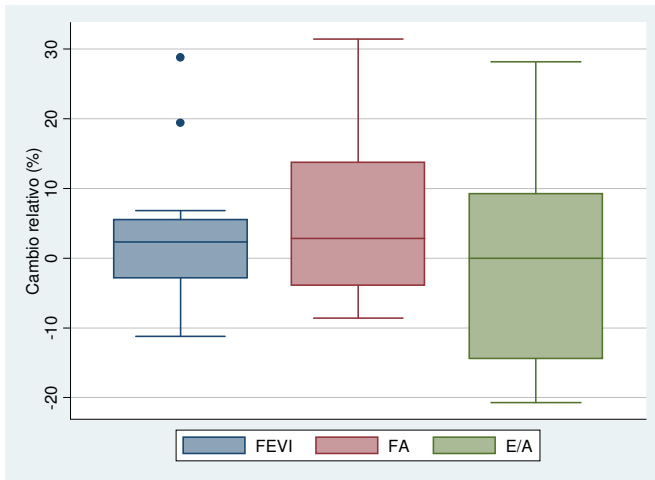


Figura 6. Cambio de FEVI, FA y E/A tras el segundo ciclo de quimioterapia

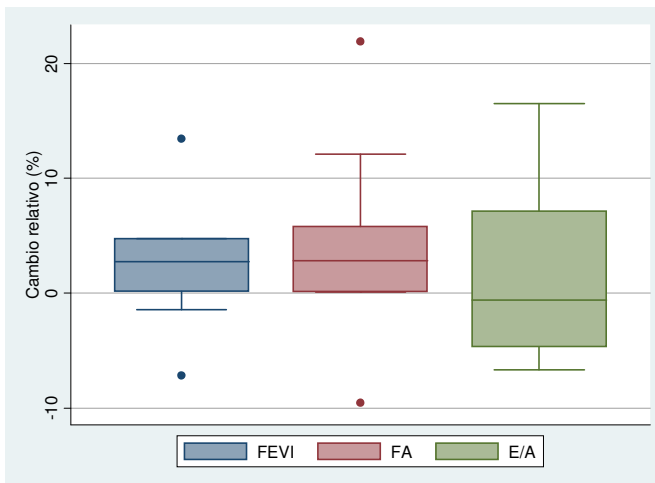


Figura 7. Cambio FEVI, FA y E/A tras tercer ciclo de quimioterapia

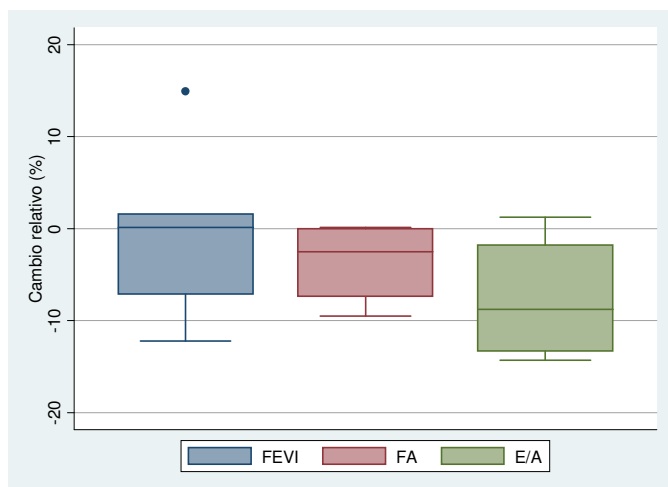


Tabla 5 Coeficientes β relacionados con el cambio en las medidas ecocardiográficas estudiadas frente a los valores basales*

Medición	Coeficiente β		Valor de p
	Valor	IC95%	
Cambio de FEVI			
Ciclos aplicados	6.17	-4.06 a 16.39	0.218
Dosis acumulada	-0.06	-0.20 a 0.08	0.353
Doxorrubicina	-7.83	-22.97 a 7.32	0.288
Doxo+dexra	-3.49	-10.55 a 3.57	0.308
Cambio de FA			
Ciclos aplicados	5.70	-9.80 a 21.20	0.445
Dosis acumulada	-0.14	-0.39 a 0.12	0.263
Doxorrubicina	-7.34	-19.81 a 5.13	0.229
Doxo+dexra	4.34	-11.32 a 20.01	0.563
Cambio de E/A			
Ciclos aplicados	0.015	-0.228 a 0.259	0.896
Dosis acumulada	0.001	-0.002 a 0.005	0.494
Doxorrubicina	-0.503	-0.904 a -0.102	0.017
Doxo+dexra	-0.211	-0.535 a 0.114	0.189

*Estimados ajustados por edad, sexo y días desde el inicio de la quimioterapia.

6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Con base en los resultados obtenidos, después del análisis, se plantea la discusión de los mismos.

En cuanto al número de muestras realizadas, no se logró recolectar el total planteado inicialmente dado que esto dependía de la consulta de los pacientes durante el período del estudio y de su consentimiento para la inclusión dentro del mismo. Además, por inconvenientes relacionados con logística, sólo fue posible recolectar datos en una de las instituciones propuestas, el Hospital Universitario de Santander y por consiguiente los datos de los pacientes de la Clínica Materno Infantil San Luis no fueron incluidos.

Por tanto, se considera éste como un informe preliminar y deberá continuarse con el estudio para lograr dar respuesta a los objetivos planteados.

Con respecto a las características de la población estudiada, se encuentra una distribución similar en cuanto al tipo de neoplasias con respecto a lo observado en la población general,⁴⁰excepto por la ausencia de casos de tumores de sistema nervioso central-debido a que en el manejo de estas últimas neoplasias no se utilizan antraciclinas, condición *sine qua non* para la inclusión en el estudio.

Existen múltiples estudios que comparan ecocardiografía o biopsia endomiocárdica con troponinas para evaluar cardiotoxicidad por antraciclinas, realizados ya sea en animales o en humanos, principalmente población adulta, pero también algunos realizados con pacientes pediátricos⁴¹⁻⁴⁵. En sus resultados se sugiere que este marcador tiene mayor sensibilidad para la detección de esta complicación que las demás ayudas diagnósticas disponibles para este fin. Así

mismo, se han publicado también estudios en los que el monitoreo realizado con marcadores séricos no encuentra elevaciones en sus mediciones ⁴⁶⁻⁴⁸.

Todas las mediciones de troponina T analizadas en este trabajo resultaron negativas. Existen varias razones que pueden explicar este fenómeno. En primer lugar se tiene una muestra pequeña, lo que hace que sea insuficiente para identificar diferencias.

En segundo lugar, está el hecho de que la dosis máxima acumulada de antraciclinas fuera de 375 mg/m². Se conoce que a mayor dosis acumulada, se hace mayor el riesgo de toxicidad cardíaca y aunque existen estudios que mencionan que incluso con dosis de 200 a 250 mg/m² se presentan signos de cardiotoxicidad⁶ hay datos claros que demuestran que con dosis acumuladas mayores a 550 mg/m² el riesgo aumenta 5 veces o más.⁴⁸⁻⁴⁹

Un tercer factor a considerar es que no se conoce si el patrón de liberación de troponina T relacionado con cardiotoxicidad por antraciclinas es similar al asociado a infarto agudo de miocardio (IAM). A este respecto se han publicado artículos en los que se ha hecho seguimiento seriado de las mediciones y han encontrado positividad del marcador hasta por 4-5 semanas después de la infusión de antraciclina,^{41, 42} mientras que en el IAM permanece elevada durante 2 semanas.^{31, 32, 34} En el presente estudio el intervalo entre la aplicación de la antraciclina y la toma y procesamiento de troponina T tuvo un rango de 1 a 141 días con una mediana de 34 días.

Teniendo como referente máximo reportado la positividad de troponina T por antraciclinas hasta por 5 semanas, se puede considerar que el amplio período de tiempo en el cuál se realizaron las mediciones en el actual estudio puede explicar en parte la negatividad del marcador.

Otro de los factores que pudo interferir con la detección de cardiotoxicidad fue el uso de dexrazoxane en 23.5% de los ciclos aplicados. El dexrazoxane es una de las intervenciones cardioprotectoras más importantes,^{50,51, 52} reduce significativamente la cardiotoxicidad por antraciclina en adultos con diferentes tumores sólidos y en niños con leucemia linfocítica aguda y sarcoma de Ewing.^{50,52} Sin embargo, esto se tuvo en cuenta desde la metodología y se decidió incluir también estos pacientes para que el estudio reflejara el manejo que se hace en la práctica diaria y además se consideró no ética la suspensión del dexrazoxane en los pacientes que tenían clara indicación para su uso.

En cuanto a la evaluación con parámetros ecocardiográficos, solamente se encontró una alteración al azar de la relación onda E/A en un paciente, después de la aplicación del primer ciclo, sin embargo no se encontraron alteraciones significativas en ninguna otra de las mediciones.

Se decidió no estandarizar al evaluador ni a la técnica de medición de la fracción de eyección; esto, aunque genera gran variabilidad interobservador, se hizo para que, de manera similar a lo sucedido con el dexrazoxane, hiciera que el estudio se asemejara a las condiciones reales, no ideales, del manejo de los pacientes, en nuestro medio. Igualmente se considera que dada la subjetividad de la ecografía, la evaluación por un único observador no hubiera descartado la variabilidad intermedición.

Como hallazgo incidental dentro del análisis hecho con los datos recolectados, se encontró una variación porcentual negativa, estadísticamente significativa, de la relación E/A secundaria a la aplicación de doxorubicina frente a daunorrubicina, y no ocurrió con la administración simultánea de dexrazoxane. Si bien el estudio no fue diseñado para hacer esta evaluación, esto nos deja ver que aunque clínicamente los pacientes no mostraron síntomas de disfunción cardiovascular, si existen hallazgos ecocardiográficos subclínicos que muestran de forma temprana

disfunción, en este caso diastólica. Además, muestra también lo ya reportado en otros trabajos con relación al dexrazoxane y su prevención de cardiotoxicidad.^{50, 51,}

⁵²Estos hallazgos deben ser verificados en un protocolo de estudio que esté diseñado para tal fin.

En conclusión, el hecho de no contar con número adecuado de pacientes, con suficiente dosis acumulada y con seguimiento a largo plazo hace que no sea posible probar ni descartar las hipótesis planteadas (determinar la incidencia de cardiotoxicidad en la población estudiada ni encontrar el valor de troponina con mayor sensibilidad para la detección de este fenómeno). Por esto mismo, se considera este reporte como un preliminar y se requiere completar lo planteado en la metodología para lograr responder a los objetivos propuestos.

Se considera importante el seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de estos pacientes, aun después de finalizado su tratamiento para detectar tanto toxicidad aguda como crónica tardía; sin embargo dado que aún no se encuentra estandarizada la forma en que se debe realizar, se requiere continuar haciendo este tipo de estudios con el fin de determinar cuál es la mejor prueba diagnóstica y en qué momentos alcanza su mayor sensibilidad y especificidad para tener un seguimiento uniforme y lograr prevenir o tratar de forma temprana las posibles complicaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALVAREZ J, Scully R, Miller T, Armstrong FD, Constone L, Friedman DL, et al. Lipshultz S. Long-term Effects of Treatments for Childhood Cancer. *Curr Opin-Pediatr*. 2007; 19:23-31.
2. Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, Tiran A, Quehenberger F, Link H, Sill H. Prolonged monitoring of troponin T for detection of anthracycline-cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Ann Hematol* 2003; 82: 218-222
3. Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, Tiran A, Quehenberger F, Link H, et al., et al. Prolonged monitoring of Troponin T for detection of Anthracycline-Cardiotoxicity in Adults with Hematological Malignancies. *Ann Hematol*. 2003; 82:218-22.
4. Barry E, Álvarez J, Scully R, Miller T, Lipshultz S. Anthracycline-induced Cardiotoxicity: Course, Pathophysiology, Prevention, and Management. *Expert Opin-Pharmacother*. 2007; 8 (8):1039-58.
5. Bernaba BN, Chan JB, Lai CK, Fishbein MC. Pathology of Late-onset Anthracycline-Cardiomyopathy. *Cardiovasc-Pathol* 2009 (in press). doi: 10.1016/j.carpath.2009.07.004
6. Bristow M, Bilingham ME, Mason JW, Daniels JR. Clinical Spectrum of Anthracycline-Antibiotic Cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep*. 1978; , 62: (6):873-9.
7. Bryant J, Picot J, Baxter R, Levitt G, Sullivan I, Clegg A. Use of Cardiac Markers to Assess the Toxic Effects of Anthracyclines Given to Children with Cancer: A Systematic Review. *Eur J Cancer*. 2007; 43:1959-66.
8. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman F, Davis J, et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography. : Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

- (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation*. 2003; 108:1146-62.
9. Clark SJ, Pippon M, Hemsworth S, Newland P, Pizer B. Cardiac troponin T following anthracycline chemotherapy in children and adolescents. *J Chemoter* 2007; 19: 332-334.
 10. Creutzig U, Diekamp S, Zimmerman M, Reindhart D.-. et al. Longitudinal Evaluation of Early and Late Anthracycline-Cardiotoxicity in Children with AML. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 448:651-62.
 11. De Beer E, Bottone A, Voest E.-Doxorubicin and Mechanical Performance of Cardiac Trabeculae After Acute and Chronic Treatment: A Review. *Eur J Pharmacol*. 2001; , 415:1-11.
 12. De Graff S, Nijmeijer A, Zijlstra WG. Acute Circulatory Effects of Doxorubicin in the Conscious Dog. *Pediatr-Hematol-Oncol*. 1986; , 3 (4):311-8.
 13. Fink FM, Genser N, Fink C, Falk M, Mair J, Maurer-Dengg K, Hammerer I, Puschendor B. Cardiac troponin and creatine kinase MB mass concentrations in children receiving anthracycline chemotherapy. *Med Pediatr-Oncol* 1995; 25: 185-189.
 14. Germanakis I, Anagnostatou N, Kalmanti M. Troponins and Natriuretic Peptides in the Monitoring of Anthracycline-Cardiotoxicity. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51:327-33.
 15. Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE, Minotti G, Sarvazyan N, Sawyer DB. Anthracycline-Cardiotoxicity: From Bench to Bedside. *J ClinOncol*. 2008; 26(22): 3777-84.
 16. Hengel C, Russell P, Gould P, Kaye DM. Subacute-Anthracycline-Cardiotoxicity. *Heart Lung Circulation* 2006; , 15:59-61.
 17. Herman EH, Zhang J, Lipshultz SE, Rifai N, Chadwick D, Takeda K, Yu Z, Ferrans V. Correlation between serum levels of cardiac troponin T and the severity of the chronic cardiomyopathy induced by doxorubicin. *J Clin-Oncol* 1999; 17: 2237-2243

18. Horaceck JM, Pudil R, Jebavy L, Tichy M, Zak P, Mali J. Assessment of Anthracycline-induced Cardiotoxicity with Biochemical Markers. *Exp-Oncol.* 2007; 29 (4):309-13.
19. Horaceck JM, Tichy M, Jebavy L, Pudil R, Ulrychova M, Maly J. Use of Multiple Biomarkers for Evaluation of Anthracycline-induced Cardiotoxicity in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Exp-Oncol.* 2008; 30 (2):157-9.
20. Horacek JM, Jakl M, Horackova J, Pudil R, Jebavy L, Maly J. Assessment of Anthracycline-induced Cardiotoxicity with Electrocardiography. *Exp-Oncol.* 2009; 31 (2):115-7.
21. Howard SC, Metzger ML, Wilimas JA, Quintana Y, Pui CH, Robison L, Ribeiro RC. Childhood cancer epidemiology in low-income countries. *Cancer* 2008; 112: 461-472
22. Howie-Esquivel J, White M. Biomarkers in Acute Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc-Nurs.* 2008; 23 (2):124-31.
23. Jensen R, Acton EM, Peters JH. Doxorubicin-Cardiotoxicity in the Rat: Comparison of Electrocardiogram, Transmembrane-Potential, and Structural-Effects. *J Cardiovasc-Pharmacol.* 1984,; 6 (1):186-200.
24. Jones R, Swanton C, Ewer M. Anthracycline-Cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2006; 5 (6): :791-809.
25. Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoyek S, Aksoy S, Celik I, Kes S, Tekuzman G. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline-cardiotoxicity. *Ann Oncol* 2005; 16: 798-804
26. Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoyek S, Aksoy S, et al. cTnT can be a Useful Marker for Early Detection of Anthracycline-Cardiotoxicity. *Ann Oncol.* 2005; 16:798-804.
27. Kismet A, Varan A, Ayasbakan C, Alehan D, Portakal O, Büyükpamukçu M. Serum troponin T levels and echocardiographic evaluation in children treated with doxorubicin. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 220-24.

28. Kremer L, Caron HN. Anthracycline-Cardiotoxicity in Children. *N Eng J Med*. 2004; 351(2):120-1.
29. Krischer JP, Sharma E, Cuthbertson DD, Goorin AM, Epstein ML, Lipshultz SE. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: The Pediatric Oncology Group experience. *J Clin-Oncol* 1997; 15: 1544-1552.
30. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, Colan SD, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, Hurwitz CA, Moghrabi A, Samson Y, Schorin M, Gelber RD, Sallan SE. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin – treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med* 2004; 351: 145-153
31. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan S. Predictive value of cardiac troponin t in pediatric patients at risk of myocardial injury. *Circulation* 1997; 96: 2641 – 2648.
32. Lipshultz SE, Rifani N, Sallan SE, Lipsitz SR, Dalton V, Sacks DB, et al., et al. Predictive Value of Cardiac Troponin T in Pediatric Patients at Risk for Myocardial Injury. *Circulation*. 1997; 96:2641-48.
33. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, Miller TL, Barry EV, Asselin B, Athale U, Clavell LA, Larsen E, Moghrabi A, Samson Y, Michon B, Schorin MA, Cohen HJ, Neuberg DS, Oray EJ, Colan SD. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin – treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicenter trial. *The Lancet Oncology* 2010; 10: 950-961.
34. Maradia K, Guglin M. Pharmacologic Prevention of Anthracycline-induced Cardiomyopathy. *Cardiol Rev*. 2009; 17(5):243-52.
35. Mavinkurve-Groothuis A, Kapusta L, Nir A, Groot-Loonen J. The Role of Biomarkers in the Early Detection of Anthracycline-induced Cardiotoxicity in Children: A Review of the Literature. *Pediatr-Hematol-Oncol*. 2008; 25:655-64.

36. Meinardi MT, Van der Graaf WTA, Van Veldhuisen DJ, Gietema JA, de Vries EGE, Sleijfer D. Detection of Anthracycline-induced Cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev.* 1999; 25:237-47.
37. Pegelow CH, Popper RW, de Wit SA, King OY, Wilbur JR. Endomyocardial-Biopsy to Monitor Anthracycline-Therapy in Children. *J Clin-Oncol.* 1984; 2 (5):443-6.
38. Protocolo para Tratamiento de Leucemia Linfocítica Aguda en Niños, LLA-ACHOP 2006. Basado en BFM-Intercontinental 2002. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica., 2006.
39. Puma N, Ruggiero A, Ridola V, Maurizi P, Lazzareschi I, Attinà G, et al. Anthracycline-related Cardiotoxicity: Risk Factors and Therapeutic Options in Childhood Cancer. *Signa Vitae.* 2008; 3 (1):30-.
40. Rahman AM, Yusuf SW, Ewer MS. Anthracycline-induced Cardiotoxicity and the Cardiac-sparing Effect of Liposomal Formulation. *Int-J Nanomedicine.* 2007; 2(4): 567-83.
41. Saltiel E, McGuire W. Doxorubicin (Adriamycin) Cardiomyopathy. *West J Med.* 1983, 139:332-41.
42. Saman S, Jacobs P, Opie L. Mechanism of Acute Anthracycline-Cardiotoxicity in Isolated Rat Hearts: Doxorubicin versus Daunorubicin. *Cancer Res.* 1984,; 44:1316-20.
43. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Long-term follow up care of survivors of childhood cancer. 2004: Guideline: 76, 2004. In: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/76/index.html>
44. Scully R, Lipshultz S. Anthracycline-Cardiotoxicity in Long-term Survivors of Childhood Cancer. *Cardiovasc-Toxicol.* 2007,; 7:122-8.
45. Shan K, Lincoff M, Young JB. Anthracycline-induced Cardiotoxicity. *Ann Intern Med.* 1996,; 125:47-58.
46. Sieswerda E, Kremer L, Vidmar S, De Bruin M, Smibert E, Sjöberg G, et al. Exercise Echocardiography in Asymptomatic Survivors of Childhood

- Cancer Treated with Anthracyclines: A Prospective Follow-Up - Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54:579-8409 .[Epub ahead of print]
47. Šimůnek T, Stérba M, Popelová O, Adamcová M, Hrdina R, Gersl V. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacol Rep*. 2009; 61(1):154-71.
 48. Sorensen K, Levitt GA, Bull C, Dorup I, Sullivan I. Late Anthracycline-Cardiotoxicity-After Childhood Cancer. *Cancer*. 2003; 97(8):1991-8.
 49. Tjeerdsma G, Meinardi MT, Van der Graaf WTA, Van der Berg MP, Mulder NH, Crijns HJGM, et al. Early detection of Anthracycline-induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: Autonomic versus echocardiographic variables. *Heart*. 1999; 81:419-23.
 50. Torti F, Bristow M, Lum B, Carter S, Howes A, Aston D, et al. Cardiotoxicity of Epirubicin and Doxorubicin: Assessment by Endomyocardial-Biopsy. *Cancer Res*. 1986; 46:3722-7.
 51. Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database System Review* 2011; 6.
 52. Van Dalen EC, van den Berg H, Raphael MF, Naron HN, Kremer LC. Should anthracyclines and dexrazoxane be used for children with cancer?- *The Lancet Oncology* 2011; 12: 12-13.
 53. Von Hoff DD, Rozenzweig M, Layard M, Slavik M, Muggia FM. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases. *Am J Med* 1977; 62: 200-207.

ANEXOS

ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER FACULTAD DE SALUD- ESCUELA DE MEDICINA DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

Evaluación de la validez de criterio de la troponinaT para el diagnóstico de cardiotoxicidad por antraciclinas

1. Introducción y propósito del estudio

La Universidad Industrial de Santander, dentro del programa de postgrado de Pediatría, está haciendo un estudio sobre la utilidad de la troponina T, una prueba diagnóstica realizada en sangre, para determinar la presencia de cardiotoxicidad (problemas con el funcionamiento del corazón) por antraciclinas (medicamentos utilizados en protocolos de quimioterapia) en niños con cáncer.

Ya que hasta uno de cada 5 niños de los que recibe tratamiento con antraciclinas puede desarrollar problemas en el corazón, no sólo mientras recibe el tratamiento si no también años después de terminarlo, se deben hacer estudios para evaluar el funcionamiento del corazón antes de iniciar estos medicamentos y hacer controles seguidos una vez se hayan iniciado, con el fin de detectarlos a tiempo y evitar secuelas graves.

Hasta este momento para realizar este seguimiento se ha utilizado el ecocardiograma. Pero, a pesar de ser un muy buen método diagnóstico, a veces detecta el daño en el corazón cuando ya es muy tarde y no se puede revertir, además por su costo las EPS y ARS demoran su autorización, aumentando así los trámites que deben hacer los padres de los pacientes con cáncer y en algunas ocasiones incluso negando su realización.

La troponina T es un examen que se hace en una muestra de sangre. En algunos estudios realizados en otros países ha mostrado ser tan buena como el ecocardiograma para detectar estos problemas cardíacos que producen las antraciclina, e incluso parece que puede encontrarlos en etapas más tempranas, cuando aún es posible prevenir daño mayor. Es un examen relativamente más económico y para su recolección se necesita solamente una punción venosa, que en algunas ocasiones coincidirá con la toma de los demás exámenes que se le tomen al niño para control de su enfermedad.

Con este estudio se quiere ver si la troponina T es tan buena como el ecocardiograma para encontrar problemas en el corazón generados por antraciclina, basándonos en datos que ya han sido reportados en otros países.

2. Porqué ha sido seleccionado

Usted y su hijo(a) fueron seleccionados porque a él/ella se le realizó el diagnóstico de leucemia linfoide/mieloide aguda, linfoma, neuroblastoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing o tumor de Wilms, enfermedades para las que dentro de su tratamiento recibirá un medicamento de los llamados antraciclina, que pueden producir daño en la función del corazón. Todos los niños del Hospital Universitario de Santander y de la Fundación HOPE, Clínica Materno Infantil San Luis, que tienen estas características han sido seleccionados para ingresar al estudio.

3. Procedimientos del estudio

Si decide participar debe hacer lo siguiente:

- Proporcionar información acerca de su dirección y teléfono, esto con el fin de contactarlos para el seguimiento
- Antes de iniciar el tratamiento propuesto por su hematooncólogo tratante, permitir la realización de una punción venosa para obtener el valor basal de

troponina T. En caso de que este valor esté alterado, aquí finalizaría el estudio, de lo contrario siguen los pasos citados a continuación

- Asistir a todos los controles y quimioterapias planteadas por su médico tratante
- Después de la aplicación de antraciclinas, debe permitir tomar nuevamente una punción venosa para procesar la muestra de troponinas. En caso haber recibido el medicamento de forma ambulatoria, deberá asistir al sitio pactado previamente para tomar dicha muestra. En caso de estar hospitalizado la muestra se tomará dentro de la institución, sin que se generen trámites y costos adicionales para los pacientes o sus padres.
- Informar cuando se le contacte, los resultados de los exámenes
- Informar acerca de sus inquietudes y en caso tal, expresar el deseo de abandonar el estudio

4. Confidencialidad

La información que suministre, incluyendo los datos sobre su localización y de su enfermedades confidencial y solo será conocida por su médico tratante y los investigadores.

Los resultados del estudio se presentarán en forma general y en ningún caso usted podrá ser identificado.

5. Riesgos y beneficios

Los riesgos derivados de su participación en este estudio son mínimos y están asociados a la punción venosa que se realizará para obtener la muestra. Estos son básicamente sangrado o infección local. Sin embargo, usted puede beneficiarse, ya que con esta técnica diagnóstica se puede hacer un seguimiento más estricto de su evolución y se puede detectar de forma más temprana el daño al corazón. Adicionalmente, desde su casa tiene acceso telefónico para consultas respecto a posibles complicaciones o inquietudes. Por otra parte, los resultados

del estudio servirán para mejorar el seguimiento posterior a otros pacientes que tengan esta misma enfermedad

6. Costos y compensación

Usted no recibirá pago por su participación en el estudio, ni este tampoco implica costos adicionales para su atención médica.

7. Derecho a rehusar o abandonar el estudio

Usted debe estar consciente de que su participación en este estudio es completamente voluntaria. Aun después de dar su aceptación para participar, tendrá derecho a retirarse del estudio o a negarse a contestar alguna de las preguntas en el momento en que usted así lo desee. El hecho de retirarse no implicará cambios en la atención ni en el tratamiento recibidos

8. Preguntas

Por favor siéntase en libertad de hacer cualquier pregunta si hay algo que no haya entendido. También si usted tiene preguntas o dudas, acerca del estudio, más adelante usted puede contactar a: Dra. María Angélica Castillo Plata en el Departamento de Pediatría del hospital Universitario de Santander (4° piso), o al teléfono 3005296852

9. Declaración del participante

Nosotros le entregaremos una copia de este formulario. Al firmar esta forma usted está aceptando que entiende la información que se le ha dado, que está de acuerdo en participar como sujeto de investigación en este estudio, y que está de acuerdo en:

- Proporcionar su dirección y teléfono
- Permitir toma de muestra mediante punción venosa antes de iniciar quimioterapia y después de cada ciclo que incluya antraciclinas
- Asistir a las consultas de control y quimioterapias

¿Acepta participar en este estudio voluntariamente? Si_____ NO_____

Si usted ha aceptado participar por favor escriba su nombre y firme en el espacio de abajo.

Nombre del participante_____

Firma del participante:_____ Fecha____/____/____
dd mm aa

Nombre del testigo_____

Firma del testigo_____ Fecha____/____/____
dd mm aa

10. Asentimiento del paciente (*Sólo diligencie si el paciente es mayor de 7 años*)

Certifico que he sido informado/a acerca de los objetivos y procedimientos de esta investigación. Con mi firma, declaro que estoy de acuerdo en participar en el estudio para medir la troponina T en una muestra de sangre tomada de mis venas, aun cuando, en algunas ocasiones, la toma del examen no coincida con los otros exámenes que me realizarán en el tratamiento de la enfermedad y que para ello deba ser puncionado nuevamente.

Firma del paciente_____ Fecha____/____/____
dd mm aa

11. Declaración del investigador

Certifico que yo o algún miembro de mi grupo de investigación le ha explicado a la persona cuyo nombre aparece registrado en este formulario, sobre esta investigación y que esta persona entiende la naturaleza y el propósito del estudio así como los posibles riesgos y beneficios asociados con la participación en el mismo. Todas las preguntas que esta persona ha hecho, han sido contestadas.

Nombre de quien diligencia el consentimiento (investigador/encuestador):

Firma: _____ Fecha ____ / ____ / ____
dd mm aa

ANEXO 2: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN

Nº _____

VALIDEZ DE CRITERIO TROPONINA T EN DIAGNÓSTICO CARDIOTOXICIDAD

Formato de recolección de datos

IDENTIFICACIÓN

- 1 HISTORIA CLINICA _____
- 2 FECHA NACIMIENTO __/__/____
- 3 GÉNERO: masculino () femenino ()
- 4 RESIDENCIA _____
- 5 PROCEDENCIA _____
- 6 TELEFONO _____
- 7 DIRECCION _____

DATOS PATOLOGÍA

- 8 FECHA CONSULTA __/__/____
- 9 DIAGNÓSTICO: _____
- 10 FECHA DIAGNÓSTICO __/__/____
- 11 INMUNOFENOTIPO _____
- 12 FECHA INICIO QUIMIOTERAPIA __/__/____

FA SE	FEC HA APLI CACION	ANTRACIC LINA	DOSIS		ECOCARDIOGRAMA			TROPONINA	
			aplica da	ac um ula da	Fecha de toma	FEVI	FA	E/A	Fecha de toma

13. TOTAL DE MEDICIONES _____