



**UNIVERSIDAD MICHOCANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS
DR. "IGNACIO CHÁVEZ"
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN REGIONAL EN MICHOCÁN
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR N° 80**

**CARDIOTOXICIDAD AGUDA Y SUB-AGUDA INDUCIDA POR CHOP O
CHOP-R EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN.**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR**

**PRESENTA:
ROGELIO MALDONADO CHÁVEZ.
MEDICO CIRUJANO Y PARTERO**

**TUTOR:
DR. HELIOS EDUARDO VEGA GÓMEZ.
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**CO-TUTORES:
DRA. OLIVA MEJÍA RODRÍGUEZ
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR
MAESTRA EN CIENCIAS Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

**DR. MIGUEL ÁNGEL GÓMEZ GUIJOZA
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

MORELIA, MICHOCÁN, MÉXICO FEBRERO DE 2014

Este trabajo se realizó en el Hospital General Regional No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la ciudad de Morelia, Michoacán.

Tutor:

**Dr. Helios Eduardo Vega Gómez.
Especialista en Cardiología**

Co-tutores:

**Dra. Oliva Mejía Rodríguez
Especialista En Medicina Familiar
Maestra En Ciencias Y Farmacología Clínica**

**Dr. Miguel Ángel Gómez Guijoza
Especialista En Hematología**

Colaboradores:

**Carlos Gómez Alonso
Matemático Analista Coordinador "A"
CIBIMI-IMSS**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 1602
H GRAL REGIONAL NUM 1, MICHOACÁN

FECHA **23/08/2012****DR. HELIOS EDUARDO VEGA GOMEZ****P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

CARDIOTOXICIDAD AGUDA Y SUB-AGUDA INDUCIDA POR CHOP o CHOP-R EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2012-1602-40

ATENTAMENTE

DR.(A). MARIO ALBERTO MARTÍNEZ LEMUS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 1602

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



**CARDIOTOXICIDAD AGUDA Y SUB-AGUDA INDUCIDA POR CHOP O CHOP-R
EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN**

**DR. ROGELIO MALDONADO CHÁVEZ
PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR**

**DRA. OLIVA MEJÍA RODRÍGUEZ
COORDINADORA DELEGACIONAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**DR. EDGARDO HURTADO RODRÍGUEZ
COORDINADOR DELEGACIONAL DE EDUCACIÓN EN SALUD**

**DR. RUBÉN RICARDO GARCÍA JIMÉNEZ
DIRECTOR DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NO. 80**

**DRA. MAYRA EDITH VIEYRA LÓPEZ
COORDINADORA CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NO. 80**

**DR. JOSÉ RAMÓN SARABIA RAMÍREZ
PROFESOR TITULAR DE LA RESIDENCIA EN MEDICINA FAMILIAR
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NO. 80**



**CARDIOTOXICIDAD AGUDA Y SUB-AGUDA INDUCIDA POR CHOP O CHOP-R
EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN**

**DR. ROGELIO MALDONADO CHÁVEZ
PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR**

**DR. VÍCTOR MANUEL FARÍAS RODRÍGUEZ
JEFE DE DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE CIENCIA MÉDICAS Y BIOLÓGICAS
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”**

**DR. RAFAEL VILLA BARAJAS
COORDINADOR DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”**

PRESENTACIÓN EN FOROS:

AGRADECIMIENTOS:

Un agradecimiento especial a la **Dra. Oliva Mejía Rodríguez** y el **Dr. Helios Eduardo Vega Gómez**, ya que sin su apoyo este proyecto no hubiera sido una realidad, por todo ese tiempo que se hicieron para ayudarme, por su paciencia y por regalarme algo muy preciado “conocimientos”.

Del mismo modo agradezco a **Carlos Gómez Alonso**, Matemático. Por su gran apoyo, su gran personalidad y agradable carácter que convirtieron momentos confusos en divertidos, sin dejar por una lado la enseñanza en Estadística. Gracias por tu apoyo desinteresado.

Gracias a todos las personas que influyeron en esta tesis, a mi profesor titular **Dr. José Ramón Sarabia** por su comprensión y apoyo durante mi formación como especialista.

DEDICATORIA:

A mi esposa **Karina Denisse Morales Soto** e hija **Gimena Maldonado Morales**, por estar en todo momento a mi lado, por el apoyo que me dan, por soportar todas esas guardias y ausencias prolongadas. Porque siempre tienen un beso, un abrazo y una sonrisa para mí, incluso en los momentos más ásperos. Sin ellas este proyecto no tendría sentido.

A mis padres **Rogelio Maldonado Calderón** y **Ma. De la Luz Chávez Villaseñor**, porque me dieron el valor y los valores, porque sé, que incondicionalmente siempre están a mi lado para apoyarme. Por esos grandes consejos y palabras de aliento, por darme el más hermoso regalo que es la vida.

A mi hermana **Jetzali Maldonado Chávez** esa persona alegre que le da el sentido positivo a todas las cosas.

A la Sra. **Silvia Soto Acosta** mi suegra, por su apoyo y consideración, por brindarnos ayuda desinteresada, por su gran cariño. Y por darle vida a mi razón de ser.

Finalmente a todos mis amigos y a las personas que influyeron en esta etapa de mi formación.

Índice.

Contenido	Página
Resumen	10
Abstract	11
Abreviaturas	12
Glosario	14
Relación de tablas y figuras	17
Introducción	18
Antecedentes	19
Planteamiento del problema	30
Pregunta de investigación	31
Justificación	32
Hipótesis	33
Objetivos	34
Material y métodos	35
Operacionalización de las variables	36
Metodología y procedimientos	38
Análisis estadístico	40
Consideraciones éticas	41
Resultados	42
Discusión	51
Conclusión	52
Recomendaciones	53
Referencias.	54
Total de páginas.....	59

Resumen

Antecedentes: El linfoma no Hodgkin actualmente es tratable, con una tasa de curación satisfactoria, sin embargo los tratamientos con antraciclinas causan cardiotoxicidad de manera aguda, sub-aguda y crónica, reflejándose en la FEVI. La detección temprana de esta puede contribuir a la disminución del deterioro cardíaco.

Objetivo: Evaluar el grado de cardiotoxicidad con CHOP-R en etapa aguda y sub aguda.

Material y métodos: se incluyeron pacientes en el período de un año noviembre del 2011 a noviembre de 2012, con diagnóstico de linfoma no Hodgkin, en tratamiento con CHOP-R, sin deterioro previo de función cardíaca detectado por ecocardiograma. Se evaluó en etapa aguda por medio de EKG basal y al mes buscando cambios en el segmento ST. Se tomó ecocardiograma basal, a los tres meses y a los nueve meses para evaluar la FEVI y FD.

Resultados: se evaluó a 10 pacientes. Todos presentaron un factor de riesgo cardiovascular al menos. El EKG no presentó cambios significativos del segmento ST. Ecocardiograma nos muestra cambios en FEVI del 10% de su valor basal.

Conclusiones: 3 de los pacientes estudiados presentaron cardiotoxicidad leve expresada por disminución de la FEVI. La dosis cardiotóxica acumulada fue de 220mg/m² a 451mg/m². No se identificaron síntomas de falla cardíaca en relación con el deterioro de la FEVI.

Palabras clave: función ventricular, fracción de eyección ventricular, antraciclinas, ecocardiografía, agentes cardiotóxicos.

Abstract

Background: Non-Hodgkin lymphoma is now treatable, with a cure rate satisfactory, however the cause anthracycline cardiotoxicity treatments so acute, sub - acute and chronic, reflected in the LVEF. Early detection of this can contribute to decreased cardiac impairment.

Objective: To evaluate the degree of cardiotoxicity with CHOP -R in acute and sub acute stage.

Methods: Patients in the period of one year from November 2011 to November 2012, with a diagnosis of non-Hodgkin lymphoma treated with CHOP -R, without prior cardiac function deterioration detected by echocardiogram. Acute stage was assessed by EKG month baseline and looking for changes in the ST segment. It took echocardiogram at baseline, three months and nine months to assess LVEF and FD.

Results: 10 patients were evaluated. All had a cardiovascular risk factor at least. The EKG did not present significant ST segment changes. Echocardiogram shows changes in LVEF of 10% of baseline.

Conclusions: 3 of the patients studied had mild cardiotoxicity expressed by decreased LVEF. The accumulated cardiotoxic dose was from 220mg/m² to 451mg/m². Not identified heart failure symptoms in relation to the deterioration in LVEF.

Keywords: ventricular function, ventricular ejection fraction, anthracyclines, echocardiography, cardiotoxic agents.

Abreviaturas

A. úrico: ácido úrico

AMM: Asociación Médica Mundial

CA: Cáncer.

CHOP: Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona.

CHOP-R: Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona, rituximab.

Crea: creatinina

CMHg: Concentración Media de Hemoglobina

EKG: electrocardiograma.

FC: frecuencia cardíaca

FD: función diastólica.

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FR: frecuencia respiratoria

Glu: glucosa

Hto: Hematocrito

Hb: Hemoglobina

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

IPI: International Prognostic Index.

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

Kg: kilogramos

Leu: leucocitos

Linfos: linfocitos

LNH: Linfoma no Hodgkin.

mg: miligramos.

mm: milímetros

mmHg: milímetros de mercurio

m: metros

Neu: neutrófilos

NOM: Norma Oficial Mexicana

PAAF: punción aspiración con aguja fina.

Plaq: Plaquetas

REAL: Revised European American Lymphoma.

SC: superficie corporal

SSA: Secretaría de Salud

TAD: tensión arterial diastólica

TAM: tensión arterial media

TAS: tensión arterial sistólica

VCM: Volumen Globular Medio

VI: ventrículo izquierdo.

Glosario

Anaplásicos: Describe la escasa diferenciación de las células que componen un tumor. Un tumor anaplásico es aquel cuyas células están poco diferenciadas o indiferenciadas.

Antraciclinas: Tipo de antibiótico que proviene de ciertos tipos de la bacteria *Streptomyces*; se usan en el tratamiento de muchos tipos de cánceres. Las antraciclinas dañan el ADN de las células cancerosas, provocándoles la muerte. La daunorrubicina, doxorrubicina y epirubicina son antraciclinas.

Cardiotoxicidad: La cardiotoxicidad es un efecto adverso conocido de la quimioterapia. Este efecto puede manifestarse de diversas maneras que van desde una elevación transitoria de la tensión arterial, bradicardia, hipotensión o arritmias, hasta una insuficiencia cardíaca no reversible

Ciclofosfamida: Medicamento que se usa para tratar muchos tipos de cáncer. También se usa para tratar ciertas enfermedades de riñón infantiles. La ciclofosfamida se une al ADN de las células y puede destruir células cancerosas. Es un tipo de alquilante.

Citogenética: La citogenética es el campo de la genética que comprende el estudio de la estructura, función y comportamiento de los cromosomas.

Citotóxicos: que destruye las células.

Combustible de Biomasa: biomasa es un término que describe a los materiales biológicos que, al quemarse, producen energía, como la madera, los cultivos y los desechos de animales. El combustible de biomasa es extensamente utilizado para cocinar y para la calefacción de los hogares en países en vías de desarrollo y tienen conocidos efectos adversos.

Diafragma: El diafragma es un músculo que separa la cavidad torácica de la abdominal; el término proviene del latín diafragma.

Diástole: La diástole es el período en el que el corazón se relaja después de una contracción, llamado período de sístole, en preparación para el llenado con sangre circulatoria

Doppler: es el aparente cambio de frecuencia de una onda producido por el movimiento relativo de la fuente respecto a su observador

Doxorrubicina: Medicamento que se usa para tratar muchos tipos de cáncer. Se elabora con las bacterias *Streptomyces peucetius*. Daña el ADN y puede destruir las células cancerosas. Es un tipo de antibiótico antitumoral de antraciclina. También se llama Adriamicina PFS, Adriamicina RDF, clorhidrato de doxorrubicina, hidroxidaunorubicina, y Rubex.

Doxorrubicina liposomal: antraciclina encapsulada en una esfera cerrada de lípidos. Estos sistemas tienden a secuestrar el fármaco lejos de órganos tales como el corazón, con mayor acumulación en el hígado, el bazo y tumores, lo cual permite una mayor dosis acumulada sin cardiotoxicidad.

Ecocardiografía: Procedimiento en el que se usan ondas ecográficas dirigidas a la pared del pecho para obtener un registro gráfico de la posición del corazón, el movimiento de sus paredes o de sus partes internas, como las válvulas

Electrocardiograma: Línea gráfica que muestra cambios en la actividad eléctrica del corazón durante cierto tiempo. Lo traza un instrumento que se llama electrocardiógrafo. El gráfico puede mostrar que hay condiciones anormales, como arterias bloqueadas, cambios en los electrolitos (partículas con cargas eléctricas) y cambios en el modo en que las corrientes eléctricas pasan a través del tejido del corazón.

Esplénico: Relacionado con el bazo (órgano del abdomen que produce células inmunitarias, filtra la sangre, almacena las células sanguíneas y destruye las células sanguíneas viejas).

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo: Es un valor, expresado en porcentaje, mide la disminución del volumen del ventrículo izquierdo del corazón en sístole, con respecto a la diástole, por lo que una fracción de eyección del 50% significa que el corazón, al contraerse, reduce el volumen de su ventrículo izquierdo a la mitad, con respecto a su posición relajada.

Función diastólica: Es la capacidad del corazón para recibir el retorno venoso sistémico y que en el corazón representa el volumen diastólico. Esta función es dependiente de la relajación isovolumétrica y de la distensibilidad ventricular. La relajación isovolumétrica es la parte de la sístole que más va a influir en la diástole.

Ganglio linfático: Masa redondeada de tejido linfático rodeada por una cápsula de tejido conjuntivo. Los ganglios linfáticos filtran la linfa (líquido linfático), y almacenan los linfocitos (glóbulos blancos). Están ubicados a lo largo de los vasos linfáticos.

Histología: Estudio de los tejidos y las células bajo un microscopio

Inmunofenotipo: Identifica las células según los tipos de antígenos o marcadores de la superficie de la célula. Se usa para diagnosticar tipos específicos de leucemia y linfoma por medio de la comparación de las células cancerosas con las células normales del sistema inmunitario

Linfoma: Cáncer que empieza en las células del sistema inmunitario. Hay dos categorías básicas de linfomas. Una categoría es el linfoma de Hodgkin, y los linfomas no Hodgkin pueden dividirse aún más en cánceres que tienen una evolución o curso indolente y aquellos

que tienen una evolución dinámica. Tanto los linfomas de Hodgkin como los no Hodgkin se pueden presentar en niños y adultos, y el pronóstico y tratamiento dependen del estadio y el tipo de cáncer

Miocardopatía: La miocardopatía es una enfermedad del músculo cardíaco, es decir, el deterioro de la función del miocardio por cualquier razón.

Neoplasia: Masa anormal de tejido que resulta cuando las células se multiplican más de lo debido o no mueren cuando debieran. Las neoplasias pueden ser benignas (no cancerosas) o malignas (cancerosas).

Plasmocitoma: Sinónimo de mieloma plasmocitario. Tumor óseo desarrollado a expensas de los elementos celulares de la médula ósea y en la cual predominan los plasmocitos; puede permanecer único o generalizarse. Existen algunos casos de plasmocitoma extraóseo

Prednisona: Medicamento que disminuye la inflamación y hace bajar la respuesta inmunitaria del cuerpo. Se usa con otros medicamentos para tratar la leucemia, el linfoma y otros tipos de cáncer. También se usa solo o con otros medicamentos para prevenir o tratar muchas otras afecciones. Entre ellas, afecciones relacionadas con el cáncer tales como la anemia (una cantidad baja de glóbulos rojos), reacciones alérgicas y pérdida de apetito.

Sístole: Sístole es la fase activa, la etapa de mayor consumo de oxígeno (VO₂) del ciclo cardíaco; se inicia con la contracción ventricular que eleva la presión hasta cruzar la existente en la aurícula izquierda.

Telediastólico: Dícese de un fenómeno que sucede en la última parte de la diástole.

Telesistólico: Dícese de un fenómeno que sucede en la última parte de la sístole.

Ventrículo izquierdo: El ventrículo izquierdo es una de las cuatro cavidades del corazón (dos aurículas y dos ventrículos). Es la porción del corazón con mayor cantidad de tejido muscular debido a que el ventrículo izquierdo es quien impulsa la sangre hacia la arteria aorta, la cual lleva sangre a la mayor parte del cuerpo.

Vincristina: Ingrediente activo de un medicamento que se usa para tratar la leucemia aguda. Se usa en combinación con otros medicamentos para tratar la enfermedad de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin, el rhabdomyosarcoma, el neuroblastoma y el tumor de Wilms. Bloquea la formación de células al impedir su multiplicación.

Relación de ilustraciones, tablas y figuras

Ilustraciones	Página.
1. Ilustración 1	27
2. Ilustración 2	28

Tablas

I. Tabla I: Características generales de la población comparadas por género.....	42
II. Tabla II: Antecedentes personales patológicos de la población estudiada.....	43
III. Tabla III: Constantes vitales.....	44
IV. Tabla IV: Biometría hemática y química sanguínea.....	45
V. Tabla V: Dosis de terapia CHOP-R.....	46
VI. Tabla VI: alteraciones electrocardiográficas	47
VII. Tabla VII: Comparación de entre medidas de FEVI y FD.....	48
VIII. Tabla VIII: Control de función diastólica basal, tres y nueve meses	49
IX. Tabla IX: Control de fracción de eyección del ventrículo izquierdo basal, tres, y nueve meses	50

Introducción

El linfoma No Hodgkin es una neoplasia que afecta al sistema linfático. Actualmente es tratable, por medio de quimioterapia de tipo CHOP y CHOP-R, esta última es la más utilizada ya que tiene una mayor tasa de remisión y el costo efectividad es mejor. Sin embargo estas terapias no son inocuas, por lo que llevan consigo un efecto secundario a diferentes niveles, el más importante es la cardiotoxicidad, la cual se debe a los efectos de los medicamentos antraciclicos. Por lo anterior es de vital importancia que todo paciente con diagnóstico de linfoma no Hodgkin y que reciba tratamiento con terapia CHOP-R sea monitorizado a nivel cardíaco por medio del ecocardiograma, ya que es una herramienta no invasiva y suficientemente confiable para diagnosticar deterioro de la FEVI, lo que nos va a traducir particularmente en estos pacientes cardiotoxicidad. El diagnóstico precoz tiene como objetivo intervenir oportunamente y así tener la posibilidad de iniciar un tratamiento, lo cual evitaría que la FEVI se deteriore tanto que pueda ser fatal para los pacientes.

Antecedentes

Linfoma es el nombre para los tipos de cáncer que afecta el sistema linfático. Los dos tipos principales de estos son el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin. Existen más de 30 tipos distintos de linfomas no Hodgkin y aproximadamente el 90% de estos son de células B y el 10 % de células T.

En estados unidos en el año 2008 se diagnosticaron a 66.120 personas de linfoma no Hodgkin. En el 2003 en México el linfoma no Hodgkin fue la tercera causa de cáncer en hombres con el 7.83% solo después del Ca de piel y próstata, y en mujeres fue la sexta causa de cáncer en mujeres con el 3.97% del total. De la misma manera, se ha observado tendencias al incremento en la frecuencia de los linfomas, debido a que en 1997 los casos de linfoma en hombres y mujeres solo correspondían al 7.1 y 2.6% respectivamente. Encontrando que la mayor incidencia del linfoma no Hodgkin ocurre en la etapa productiva del paciente, y que el 90% de estos se presenta en entre los 40 y 60 años de edad¹. En México el linfoma no Hodgkin más frecuente es el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) alcanzando el 48% del total de los linfomas y se calcula una incidencia anual de 23,500 casos nuevos (SEER 2002). A nivel mundial el linfoma no Hodgkin ocupó el 9º y 11º lugar en hombres y mujeres respectivamente en el año 2002 y en este mismo año se ubicó dentro de las primeras 15 causas de muerte².

El linfoma no Hodgkin puede causar un gran número de síntomas que nos hagan sospechar de esta entidad patológica: Nódulos linfáticos inflamados acompañados de dolor en localizaciones cervicales, axilares, inguinales; Pérdida de peso sin causa aparente, Fiebre, diaforesis nocturna, Tos, disnea, dolor torácico, Debilidad, astenia y adinamia; dolor, y/o distensión abdominal³.

El diagnóstico se dará por el estudio histológico del tumor mediante una biopsia. En general el diagnóstico correcto, salvo localizaciones extranodales, vendrá del estudio de un ganglio linfático. Este se puede hacer por una punción aspiración con aguja fina (PAAF)⁴. A veces se precisa de la ayuda de un estudio radiológico para guiar la PAAF. Este diagnóstico se suele precisar estudios inmunológicos, citogenéticos o moleculares para completarlo o para disponer de un pronóstico adecuado⁵. Para el diagnóstico preciso se debe realizar imprescindiblemente inmunohistoquímica mínima: CD45, CD20 y CD3. Igualmente se solicitará estudio completo de sangre (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas),

bioquímica general con DHL, calcio y función renal (creatinina), entre otros para dar cuenta del estado clínico del paciente⁶.

Los linfomas no Hodgkin forman un grupo heterogéneo de enfermedades definidas por aspectos morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos; con rasgos diferenciales epidemiológicos, etiológicos, clínicos, biológicos y tienen respuestas predecibles a los tratamientos actuales. Es por eso que una vez diagnosticado el linfoma se tiene que clasificar y estadificar.

Clasificación de Ann Arbor

Es uno de los sistemas más utilizados para la clasificación y estadificación por etapas. Esta clasificación resume la extensión de la propagación del linfoma.

- **Estadio I:** afectación de una única región ganglionar (I) o de un único sitio u órgano extraganglionar (I-E).
- **Estadio II:** afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un sitio extraganglionar u órgano (II-E) y una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma.
- **Estadio III:** afectación de regiones linfáticas ganglionares a ambos lados del diafragma (III), que pueden estar acompañadas por afectación localizada de un sitio u órgano extraganglionar (III-E) o esplénica (IIIS) o de ambas (III-ES).
- **Estadio IV:** afectación difusa o diseminada de uno o más órganos extraganglionares distantes, con o sin afectación asociada de los ganglios linfáticos.
- **A:** sin síntomas B.
- **B:** presencia de fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal en los seis meses previos⁷.

En 1994 La International Lymphoma Study Group propuso una clasificación de las neoplasias linfoides, conocida como REAL (Revised European American Lymphoma) que define de una forma más precisa diversas entidades clínico-patológica. Considerando LNH agresivos, principalmente los de células grandes B, los de células grandes anaplásicos T y nulos y los T periféricos⁸. Sin embargo en el 2008 este sistema volvió a modificarse por la Organización Mundial de la Salud, la clasificación de la OMS diferencia entre neoplasias de linfocitos B (entre ellas, linfoma folicular y linfoma difuso de células grandes B) y neoplasias

de linfocitos T y NK (entre ellas, linfoma anaplásico de células grandes). En la actualidad la clasificación aceptada es la modificada por la OMS en 2008^{9,10}.

CLASIFICACIÓN DE NEOPLASIAS LINFOIDES OMS

Neoplasias de precursores linfoides

1. Leucemia/linfoma linfoblástico B
 - a. Leucemia/linfoma linfoblástico B no especificado en otra categoría
 - i. Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1
 - ii. Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(11q23); rearreglo MLL
 - iii. Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(12;21)(p13;q22); TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)
 - iv. Leucemia/linfoma linfoblástico B con hiperdiploidia
 - v. Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipodiploidia
 - vi. Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH
 - vii. Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(1;19)(q23;q13.3); E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)
 - b. Leucemia/linfoma linfoblástico B con anomalías genéticas recurrentes
2. Leucemia/linfoma linfoblástico T

Neoplasias de células B maduras

1. Leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños
2. Leucemia prolinfocítica de células B
3. Linfoma de la zona marginal esplénica
4. Leucemia de células peludas
5. Linfoma/leucemia esplénico de células B, inclasificable
 - a. Linfoma esplénico difuso de células B de la pulpa roja
 - b. Leucemia de células peludas variante
6. Linfoma linfoplasmacítico
 - a. Macroglobulinemia de Waldenström
7. Enfermedad de las cadenas pesadas
 - a. Enfermedad de las cadenas pesadas alfa
 - b. Enfermedad de las cadenas pesadas gama
 - c. Enfermedad de las cadenas pesadas mu
8. Mieloma de células plasmáticas
9. Plasmocitoma solitario de hueso
10. Plasmocitoma extraóseo
11. Linfoma de la zona marginal extranodal de tejido linfoide asociado a mucosa (linfoma MALT)
12. Linfoma de la zona marginal nodal
 - a. Linfoma de la zona marginal nodal pediátrico
13. Linfoma folicular
 - a. Linfoma folicular pediátrico
14. Linfoma primario cutáneo del centro folicular
15. Linfoma de células del manto
16. Linfoma difuso de células grandes B

- a. Rico en células T/histiocitos
 - b. Primario de sistema nervioso central
 - c. Primario cutáneo, tipo pierna
 - d. Del anciano EBV positivo
 - e. LDCG B asociado con inflamación crónica
17. Granulomatosis linfomatoide
 18. Linfoma de células grandes B primario mediastinal (tímico)
 19. Linfoma de células grandes B intravascular
 20. Linfoma de células grandes B ALK positivo
 21. Linfoma plasmablastico
 22. Linfoma de células grandes B derivado de enfermedad de Castelman multicentrica asociada a HHV8
 - a. Linfoma primario en efuciones
 - b. Linfoma de Burkitt
 - c. Linfoma de células B, inclasificable, con características intermedias entre el LDCG B y el linfoma de Hodgkin clásico

Neoplasias de células maduras T y NK

1. Leucemia prolinfocítica de células T
2. Leucemia linfocítica de células T grandes granulares
3. Enfermedad linfoproliferativa crónica de células NK
4. Leucemia de células NK agresivas
5. Enfermedad linfoproliferativa sistémica EBV positiva de células T del niño
6. Linfoma tipo Hydroa vacciniforme
7. Leucemia/linfoma de células T del adulto
8. Linfoma de células NK/T extranodal, tipo nasal
9. Linfoma de células T asociado a enteropatía
10. Linfoma de células T hepatoesplénico
11. Linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea
12. Micosis fungoides
13. Síndrome de Sezary
14. Enfermedades linfoproliferativas primarias cutáneas de células T CD30 positivas
 - a. Papulosis linfomatoide
 - b. Linfoma primario cutáneo de células grandes anaplásico
15. Linfoma primario cutáneo de células T gamma-delta
16. Linfoma primario cutáneo de células T agresivo epidermotrópico citotóxico CD8 positivo
17. Linfoma primario cutáneo de células T pequeñas/medianas CD4 positivo
18. Linfoma de células T periférico sin otras especificaciones
19. Linfoma de células T angioinmunoblástico
20. Linfoma de células grandes anaplásico, ALK positivo
21. Linfoma de células grandes anaplásico, ALK negativo
22. Linfoma de Hodgkin
23. Enfermedades linfoproliferativas asociadas a inmunodeficiencia
24. Enfermedades linfoproliferativas asociadas a enfermedades primaria inmunes

25. Linfomas asociados a la infección por VIH
26. Enfermedades linfoproliferativas postransplante
 - a. Lesiones tempranas
 - i. Hiperplasia plasmocítica y enfermedad linfoproliferativa postransplante tipo mononucleosis infecciosa
 - ii. Enfermedad linfoproliferativa postransplante polimórfica
 - iii. Enfermedad linfoproliferativa postransplante monomórfica (tipos de células B y T/NK)
 - iv. Linfoma Hodgkin clásico tipo enfermedad linfoproliferativa postransplante
27. Otras enfermedades linfoproliferativas asociadas a inmunodeficiencia iatrogénica¹¹.

International Prognostic Index (IPI). Determina el pronóstico de personas con diagnóstico de linfoma, este depende de cinco factores¹²:

Puntuación para su cálculo (1 punto)

- Estadio de Ann Arbor (III-IV)
- Edad mayor de 60 años
- Elevación de LDH
- Dos o más sitios extraganglionares afectados
- Estado general (escala ECOG) 2 o superior

Se definieron 4 grupos según la puntuación obtenida:

- ✓ Riesgo bajo: puntuación 0-1
- ✓ Riesgo intermedio bajo: puntuación 2
- ✓ Riesgo intermedio alto: puntuación 3
- ✓ Riesgo alto: puntuación 4-5

IPI ajustado a la edad

Con posterioridad se ha establecido una modificación para menores de 60 años, en el que puntúan:

- Estadio de Ann Arbor (I-II frente a III-IV)
- Elevación de LDH
- Estado general (escala ECOG) 2 o superior

Se definieron 4 grupos según la puntuación obtenida:

- Riesgo bajo: puntuación 0
- Riesgo intermedio bajo: puntuación 1
- Riesgo intermedio alto: puntuación 2
- Riesgo alto puntuación: 3

El tratamiento de linfoma ha tenido un avance muy significativo en la última década, pasando a ser una neoplasia con altas tasas de curación gracias al uso de terapias dirigidas¹³. La tasa de supervivencia relativa a un año en pacientes con linfoma no Hodgkin haciendo al 79%, a 5 y 10 años a 63% y 51% respectivamente. Este tratamiento y su pronóstico dependerán del tipo histológico el linfoma clasificado de acuerdo a la OMS y a la IPI^{14,15}.

Las antraciclinas se encuentran entre los fármacos más eficaces, en neoplasias malignas sólidas y hematológicas, son un grupo de antibióticos citotóxicos que fueron inicialmente extraídos del hongo *Streptomyces*, haciendo parte de muchos regímenes curativos, pero estas tienen efectos secundarios significativos¹⁶. De las anteriores la doxorubicina es de primera elección para el tratamiento del Linfoma No Hodgkin. Por otra parte, existen derivados liposomales de esta antraciclina, la doxorubicina liposomal pegilada es un fármaco confinado en liposomas que han sido estabilizados estéricamente mediante el injerto de polietilenglicol en la superficie, esta característica liposomal provoca reducción de los niveles plasmáticos de doxorubicina libre y administración del fármaco en tejido normal¹⁷. En otras palabras, encapsula el fármaco en una esfera lipídica causando un secuestro del fármaco, lo que permite el transporte lejos de órganos tales como el corazón, con mayor acumulación en el hígado, el bazo y los tumores. El mecanismo anterior da un mayor margen en la administración del fármaco ya que la dosis acumulada tóxica es mayor¹⁸.

Sin embargo con todas las ventajas mencionadas, esta antraciclina es el principal factor de cardiotoxicidad, tanto a corto como a largo plazo, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, potencialmente fatal (ICC)¹⁹. Los factores de riesgo relacionados con el paciente incluyen la enfermedad cardiovascular previa, la edad, el género, grupo étnico, radioterapia previa, alteraciones metabólicas, e hipersensibilidad a los fármacos administrados²⁰.

Por otro lado el tratamiento combinado CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), se considera principal terapia del linfoma no Hodgkin²¹, acompañado del tratamiento con CHOP-R (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona, rituximab) con un efecto terapéutico significativamente mayor al anterior y menores efectos adversos, aumentando tanto la tasa de respuesta así como la supervivencia en comparación con el CHOP solo²², mostrando tasas de supervivencia sin complicaciones a los 3 años de 52% para CHOP-R y 39% para CHOP, así como una supervivencia global a 3 años de 67% y 57% respectivamente²³. Finalmente tenemos que la quimioterapia combinada CHOP-R da a los pacientes una mayor posibilidad de curación, una supervivencia significativamente

superior y representa una terapia costo-efectiva más rentable en comparación con el tratamiento estándar con CHOP²⁴.

Pese a las ventajas de los anteriores esquemas los eventos cardiovasculares secundarios a la quimioterapia como tratamiento oncológico pueden ocurrir días o semanas después del manejo, o algunas veces meses o años, luego de terminada la quimioterapia, por lo cual pueden abarcar un amplio espectro de manifestaciones. Se estima que la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas puede alcanzar desde el 1 % hasta el 27 % desde semanas a meses después de la exposición de a estas^{25,26}.

Existen diferentes clasificaciones de los criterios para considerar la cardiotoxicidad por antraciclinas, sin embargo la más utilizada es la siguiente²⁷:

1. Cardiomiopatía con disminución de la fracción de eyección.
2. Presencia de síntomas de falla cardíaca (disnea, palpitaciones)
3. Presencia de signos de falla cardíaca (edema, taquicardia, elevación de la tensión arterial)
4. Disminución de menos del 5% de la fracción de eyección basal o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor al 55% con síntomas.
5. Disminución de más del 10% de la fracción de eyección basal o FEVI menor al 55% sin síntomas.

El efecto de las antraciclinas en el corazón es un proceso acumulativo relacionado con la dosis fenómeno. Por lo que este efecto cardiotóxico es más predecible utilizando antraciclinas que en algunos otros tipos de tratamientos relacionados con cáncer. La prevalencia de miocardiopatía aumenta significativamente cuando los pacientes reciben dosis de doxorubicina de 550 mg/m² o mayores. Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que la reducción de las dosis acumuladas puede causar miocardiopatía similar. Y en algunos otros casos de menor de 350mg/m² (Doxorubicina y Daunorubicina)^{28,29,30}.

Se han descrito Tres tipos distintos de cardiotoxicidad inducida por la antraciclina: (1) *Cardiotoxicidad aguda*: ocurre durante los ciclos de administración y se puede detectar por los esquemas de evaluación clásicos. Los síntomas más frecuentes detectados durante los ciclos se relacionan con arritmias poco complejas, dolor precordial secundario a pericarditis y cambios inespecíficos del ST. Puede ocurrir una semana después de una dosis del

agente³¹. (2) *Cardiotoxicidad sub aguda* se caracteriza por la aparición de anomalías en la repolarización ventricular y cambios electrocardiográficos del intervalo QT, por arritmias supraventriculares y ventriculares, o por síndrome coronario agudo y pericarditis y/o síndromes similares a la miocarditis, observada en cualquier momento desde el inicio de tratamiento hasta 2 semanas después de la finalización del tratamiento³². (3) *Cardiotoxicidad crónica* que se produce como resultado una miocardiopatía es la forma clínica más importante y es dependiente de la dosis acumulada de antraciclinas. Ésta se divide en dos subtipos: El primero se produce dentro de 1 año después de la terminación de la quimioterapia; y el segundo a más de 1 año después de la quimioterapia³³. El signo más característico de la cardiotoxicidad crónica es la disfunción sistólica asintomática y/o disfunción diastólica del ventrículo izquierdo que conduce a miocardiopatía congestiva grave y que puede en última instancia conducir a la muerte³⁴.

El parámetro predominante de la cardiotoxicidad es la disfunción cardíaca, ésta se manifiesta como una anomalía o una disminución seriada de la contractilidad de en el ventrículo izquierdo (VI). Determinada por la estimación de las dimensiones de la cámara o el volumen, y el cálculo de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). Las mediciones se obtienen por medio del ecocardiograma³⁵.

La ecocardiografía es la prueba más útil en pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca, es esencial en el diagnóstico e identificación de la etiología subyacente de la insuficiencia cardíaca³⁶. Y constituye una herramienta eficaz para la evaluación y monitoreo de la respuesta al tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca³⁷. Además las dimensiones del ventrículo izquierdo en sístole y diástole pueden determinarse de forma fiable, así como el tamaño del ventrículo izquierdo y la fracción de eyección^{38,39,40}.

La FEVI es un parámetro adimensional que relaciona el volumen ventricular telediastólico (VTD) y el telesistólico (VTS), normalizado por el volumen telediastólico.

$$FEVI = \frac{VTD - VTS}{VTD} \times 100$$

Métodos que se usan para el cálculo de la FEVI:

1. Método Unidimensional o Teicholz (ilustración 1).

Los diámetros del ventrículo izquierdo pueden obtenerse de un modo continuo y fiable durante el ciclo cardíaco gracias a la alta capacidad de resolución en tiempo y

profundidad del modo M, permitiendo analizar engrosamiento y movilidad del miocardio cortado. Mediante la fórmula propuesta por Teicholz, según la cual:

$$\text{Volumen} = [7 / (2,4 + \text{Diámetro})] \times \text{Diámetro}^3$$

Este método ha mostrado unas correlaciones aceptables con los volúmenes angiográficos para un amplio rango de tamaños ventriculares. Su limitación es la falta de exactitud en caso de que existan alteraciones segmentarias de la contractilidad en presencia de cardiopatía isquémica, y tampoco resulta de utilidad, ante alteraciones de la motilidad del septo interventricular, ya sea por isquemia miocárdica o por movimiento paradójico secundario a trastornos de conducción o sobrecarga ventricular derecha^{41,42}. Esta técnica no es la recomendada por la Asociación Europea de Ecocardiografía pero aun se utiliza en algunos hospitales.

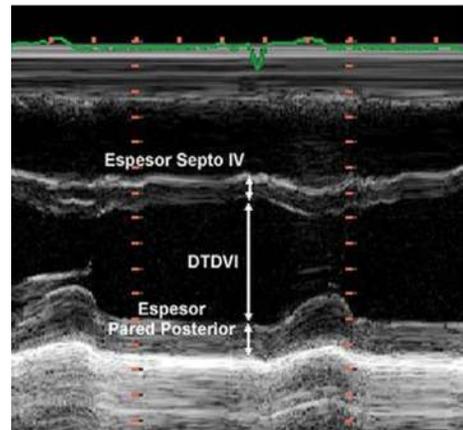
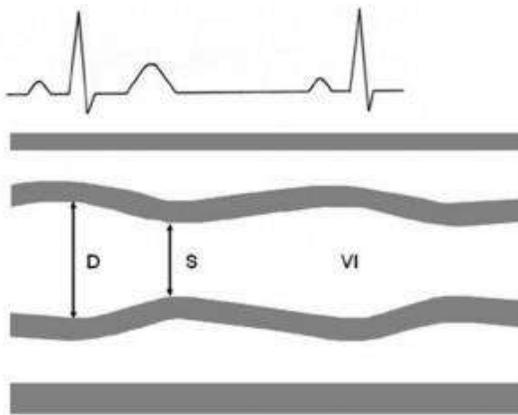


Ilustración 1.

2. Métodos bidimensionales (ilustración 2).

Los volúmenes para el cálculo de la FE pueden estimarse también por ecografía bidimensional. Hay varios métodos en base a las diferentes asunciones teóricas sobre la geometría del VI. En este método se estiman los volúmenes a partir de superficies ventriculares. Son más exactos que las derivadas del modo M, ya que tienen en cuenta más segmentos ventriculares, aunque dependen mucho de la calidad de las imágenes y de la posibilidad de delinear el endocardio. Los más usados son el área-longitud, el método de Simpson y el método de Simpson modificado⁴³.

- a. Área longitud: se calcula por medio de 2 proyecciones ortogonales (4 y 2 cámaras apical) tenemos las mediciones más exactas. En la práctica sólo suele utilizarse un único plano (4 cámaras), aplicando la fórmula:

$$V = 8 \times \text{Área}^2 / 3\pi \times \text{Longitud}$$

El área se obtiene por planimetría, y la longitud midiendo la distancia desde el plano valvular mitral hasta el ápex⁴⁴.

- b. El método de la regla de Simpson se basa en dividir la cavidad ventricular en un número variable de secciones, calcular su volumen como cilindros aislados y sumarlos todos. Puede realizarse con dos proyecciones ortogonales, o en un plano de 4 cámaras⁴⁵.

- c. Método de Simpson modificado o método biplanar de discos: es el método 2D de medición de volumen más utilizado y es el método recomendado actualmente por la Asociación Europea de Ecocardiografía, rama de la Sociedad Europea de Cardiología. El principio de este método es que el volumen total del VI se calcula sumando la pila de discos elípticos. La altura de cada disco se calcula como una fracción del eje largo del ventrículo izquierdo basada en la mayor de las dos longitudes de las vistas de 2 y 4 cámaras. El área de la sección transversal de disco se basa en los diámetros obtenidos de las vistas de 2 y 4 cámaras.

$$\text{Fracción de eyección} = (\text{VFD} - \text{VFS}) / \text{VFD}$$

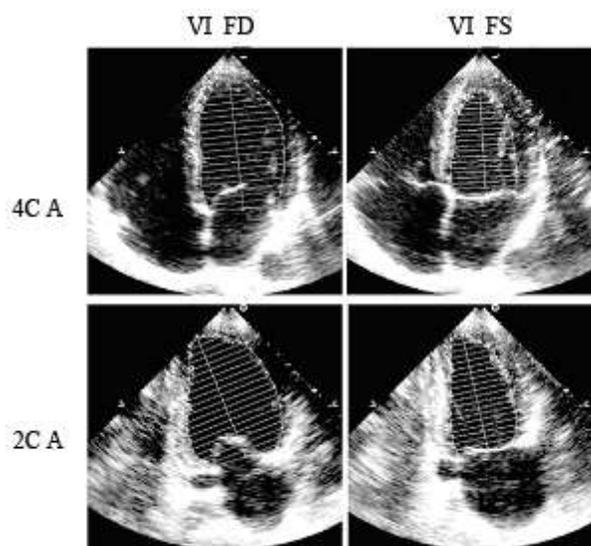


Ilustración 2. Métodos bidimensionales

La fórmula viene implementada en el software del equipo y es aplicada directamente tras delimitar el endocardio y el diámetro longitudinal^{46,47}.

La ecocardiografía también nos permite analizar una serie de parámetros sencillos del llenado ventricular: velocidad máxima de las ondas E y A; relación entre ambas (relación E/A); tiempo de desaceleración mitral; tiempo de hemipresión; tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV). Estos parámetros son importantes ya que tienen relación con la situación funcional, y el deterioro de la relajación ventricular y/o a un aumento de la rigidez de la cámara ventricular produce alteraciones en la función diastólica⁴⁸.

La valoración de la función sistólica del ventrículo izquierdo tiene mucha importancia ya que es esta la principal condicionante del pronóstico en la mayoría de las patologías cardíacas y uno de los principales determinantes de la capacidad funcional. Esta puede evaluarse analizando la fracción de acortamiento o fracción de eyección^{49, 50}.

Planteamiento del problema

Los pacientes con linfoma no Hodgkin tratados con CHOP-R tienen una alta tasa de curación que es del 67%. Sin embargo muchos de estos pacientes del 1 al 27% pueden presentar algún grado de cardiotoxicidad asociado a las dosis acumuladas de dicho tratamiento. Lo que produce un alto índice de morbilidad y mortalidad. Las complicaciones más importantes son secundarias a la falla cardíaca. Esta toxicidad puede ser aguda, sub-aguda o crónica, pero el seguimiento para su identificación es deficiente ya que no se realizan los estudios de gabinete de manera rutinaria, por lo que no se puede identificar oportunamente la cardiotoxicidad por tratamiento con CHOP-R. Lo nos lleva a la siguiente pregunta.

Pregunta de investigación.

¿**Qué grado** de cardiotoxicidad presentan en etapa aguda y sub aguda los pacientes con linfoma no Hodgkin tratados con CHOP-R?

Justificación

Es bien sabido que el tratamiento de quimioterapia para pacientes con linfoma no Hodgkin (vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona, rituximab) producen cardiotoxicidad en diferentes grados, lo que representa un gran problema a largo plazo para dichos pacientes. Esta cardiotoxicidad se adjudica principalmente a las antraciclinas, en especial a la doxorubicina. Se ha observado que la doxorubicina combinado con derivados liposomales reduce el grado de cardiotoxicidad, sin embargo estos no exentan a los pacientes de presentar daño cardíaco.

La vigilancia de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo, del electrocardiograma y de los datos clínicos en pacientes sometidos a quimioterapia nos ayuda a realizar un diagnóstico precoz de cardiotoxicidad con los cambios observados en la FEVI, segmento ST en electrocardiograma y síntomas cardiopulmonares.

Si la detección y clasificación de estos cambios, especialmente de la FEVI, se realizara en la etapa aguda o sub aguda, se podría contribuir a la disminución del grado de daño cardíaco y a reducir la tasa de enfermedad cardíaca crónica inducida por los fármacos utilizados en este tipo de quimioterapia.

Debido a que el médico familiar se enfoca al cuidado del paciente en todos sus aspectos es importante que tenga conocimiento de la cardiotoxicidad y los grados que esta causa para poder intervenir adecuada y oportunamente en los pacientes, y así contribuir a la disminución de la morbilidad que la quimioterapia puede causar.

Hipótesis

El tratamiento con CHOP R produce cardiotoxicidad en pacientes con linfoma no Hodgkin, en etapa aguda y suba aguda.

Objetivos

1. Objetivo general:
 - a. Evaluar el grado de cardiotoxicidad con CHOP-R en etapa aguda y sub aguda.

2. Objetivos específicos:
 - a. Determinar la dosis acumulada cardiotoxicidad de fármacos utilizados en la quimioterapia con CHOP-R en pacientes con linfoma no Hodgkin.
 - b. Identificar síntomas tempranos cardiopulmonares y su relación con el grado de deterioro de la FEVI en pacientes con linfoma no Hodgkin tratados con CHOP-R.

Material y Métodos.

Población de estudio: se estudió a todos los pacientes mayores de 16 años, con diagnóstico de primera vez de Linfoma no Hodgkin.

Lugar de estudio: Hospital General Regional IMSS Morelia.

Diseño de estudio: Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, no experimental.

Criterios de inclusión: Se incluyó a todos los pacientes mayores de 16 años de edad de ambos sexos, con diagnóstico reciente de linfoma no Hodgkin confirmado por histopatología, sin datos clínicos, ecocardiográficos o electrocardiográficos de falla cardíaca.

Criterios de no inclusión: Pacientes que demostraron una alteración cardíaca por medio de ecocardiograma, los que recibieron previo al estudio quimioterapia con cualquier agente, o que recibieron radioterapia, o ambos; con diagnóstico previo de Ca de cualquier tipo, así como a los sometidos a cirugías cardíacas o con enfermedades cardíacas congénitas.

Criterios de exclusión: pacientes que desearon abandonar el estudio antes del término del mismo.

Criterios de eliminación: Los pacientes que fallecieron en el trayecto del estudio.

Variables del estudio:

- Variable independiente: tratamiento con quimioterapia en pacientes con linfoma no Hodgkin.
- Variable dependiente: grado de cardiotoxicidad.

Estimación del tamaño de muestra: Se estudió una muestra no probabilística, por conveniencia de 15 pacientes en un periodo de 1 año de Noviembre 2011 a noviembre del 2012.

Operacionalización de las variables

Clasificación de la disminución de FEVI: reducción de la FEVI > 5% hasta llegar a un valor < 55% junto con síntomas de insuficiencia cardíaca o una reducción asintomática de la FEVI > 10% hasta llegar a un valor de < 55% constituyen cardiotoxicidad.

La disfunción del FEVI se clasificó de la siguiente manera:

- ✓ Deterioro leve 50-40%
- ✓ Deterioro moderado 40-30%
- ✓ Deterioro severo < de 30%

Variable	Tipo de Variable	Escala de medición	Punto de Cohorte
CHOP-R: Combinación de fármacos utilizados para distinto tipo de neoplasias, más efectivo que CHOP. Ciclofosfamida, doxorubicina liposomal, vincristina, prednisona y rituximab.	Independiente, cuantitativa, continua.	Mg/m ² /dosis.	
FEVI: Es el porcentaje de sangre expulsada por el ventrículo izquierdo en cada latido.	Dependiente Cuantitativa continua	%	>50% normal <50% disminuida 50-40% leve 40-30% moderada <30% severa
FD: Relación de velocidades (relación E/A) entre las dos ondas de llenado ventricular izquierdo detectadas mediante el Doppler a nivel de la válvula mitral durante la diástole (onda E o de llenado precoz y onda A o de llenado tardío)	Dependiente Cuantitativa continua		< 1 disminuida 1-2 normal >2 aumentada
EKG: Representación gráfica de la actividad eléctrica del corazón.	Dependiente Cuantitativa discontinua	mm	AVR, AVF, AVL: Elevación o Descenso 0-1 mm. V4, V5, V6: elevación o descenso 0-2 mm

<p>Taquicardia: Trastorno del ritmo cardíaco, con alteración de la frecuencia, es irregular cuando se presentan anomalías en el sistema de conducción eléctrica del corazón.</p>	<p>Dependiente Cuantitativa continua</p>	<p>Latidos/minuto (lat/min)</p>	<p>60-90 lat/min</p>
<p>Disnea: Es la manifestación subjetiva de dificultad respiratoria o falta de aire.</p>	<p>Dependiente Cualitativa Ordinal</p>		<p>Sin falta de aire</p>
<p>Edema: Acumulación de líquido en el espacio tisular intercelular o intersticial, además de en las cavidades del organismo.</p>	<p>Dependiente Cualitativa Ordinal</p>	<p>Grados</p>	<p>Sin edema</p>
<p>Dolor precordial: Toda sensación de dolor comprendida entre el diafragma y la base del cuello, de reciente instauración.</p>	<p>Dependiente Cualitativa Ordinal</p>		<p>Sin dolor</p>

Metodología y procedimientos

Una vez aprobado el protocolo por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 1602. Se invitó a participar a los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin en nuestro estudio, se les explicó de forma verbal los procedimientos que se realizaron, y una vez aceptado por parte del paciente se le dio a firmar una carta de consentimiento informado.

Se realizaron las siguientes evaluaciones:

- ✓ Historia clínica: Ficha de identificación del paciente, interrogatorio por órganos y sistemas, especialmente con enfoque a síntomas cardiopulmonares (disnea, ortopnea, palpitaciones, dolor precordial), se realizó exploración física completa, en especial exploración cardiovascular (taquicardia, arritmias, edema, taquipnea).
- ✓ Laboratorios: se realizó toma de muestra sanguínea para Biometría hemática, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico. Antes del inicio del tratamiento y a los nueve meses. Para dar seguimiento clínico a cada paciente.
- ✓ Electrocardiograma: se realizó electrocardiograma de 12 derivaciones, en posición decúbito supino, con el paciente descubierto, sin elementos metálicos, a una velocidad de 25 mm/s. Basal y al mes, buscando cambios inespecíficos de segmento ST, así como arritmias de tipo taquicardia.
- ✓ Ecocardiograma: FEVI que se obtuvo a partir de la relación entre los espesores de la pared y los diámetros telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo y; FD mediante la relación de velocidades entre las dos ondas de llenado ventricular izquierdo detectadas mediante el Doppler a nivel de la válvula mitral durante la diástole. Se midieron de manera basal, a los 3 meses de iniciado el tratamiento y posteriormente a nueve meses. Se tomó ecocardiograma con el paciente en decúbito lateral izquierdo, transtorácico, con ecografo marca Philips Ei35 con un transductor de 5 MHz, la FEVI fue obtenida con el método de Simpson modificado, automatizado por el software de ecografo.

- ✓ Al término de los ciclos de quimioterapia correspondientes se calculó la dosis acumulada de la doxorubicina de la siguiente forma:

Dosis acumulada= dosis de doxorubicina (mg/m²) x ciclos aplicados

Los resultados obtenidos en los múltiples procedimientos ya descritos se registraron en formatos creados para la recopilación de los datos de interés. Se comparó la FEVI y FD basal y de control; Se clasificó el grado de disfunción ventricular izquierda y su relación con las dosis acumuladas de los fármacos.

Análisis estadístico

Los resultados se presentaron como media $\pm \sigma$ o porcentajes de acuerdo a la variable. Se utilizó un modelo general lineal para medidas repetidas para muestras relacionadas para la comparación de los efectos medidos mediante ecocardiograma, la toxicidad aguda se evaluó mediante EKG y se analizó con *t* de Student para muestras relacionadas, así como el análisis cualitativo de cada uno de los pacientes. Se consideró de significancia estadística una $P < 0.05$ y se utilizó el paquete estadístico SPSS para Windows versión 18.

Consideraciones éticas

Se cumplió con los requisitos estipulados en la declaración de Helsinki (1964) última revisión AMM Seúl Corea 2008, la NOM-SSA-314-1988, registro y seguimiento en materia de Investigación, y Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, enfatizando en su título segundo, capítulo I; título tercero, capítulo I y II; y su título sexto, capítulo único. Se Aseguró la confidencialidad de los datos otorgados por los pacientes, y la seguridad de los procedimientos de intervención antes descritos, requiriendo la autorización del participante por medio de un consentimiento informado, esto sin perder su autonomía y libertad para decidir retirarse del estudio en el momento que así lo desearan. Esta investigación implicó un riesgo mínimo de acuerdo al título segundo, capítulo primero, artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Resultados

Se incluyeron a 15 pacientes adscritos al HGR 1 con diagnóstico de linfoma no Hodgkin confirmado y clasificado por inmunohistoquímica. De estos se eliminaron 5 pacientes por haber fallecido dentro del primer mes después del diagnóstico de LNH.

De los 10 pacientes que ingresaron al estudio 4 fueron de género femenino de 24 a 69 años de edad, media 48 ± 10.5 años, y 6 de género masculino de 19 a 73 años de edad, media de 52 ± 8.3 años. En el peso se observó una media de 67.71 ± 5.0 kg para hombres y 66.62 ± 4.74 para mujeres. La media para talla fue de 1.71 ± 0.03 m y 1.57 ± 0.043 m, para hombres y mujeres respectivamente (**tabla I**).

Tabla I. Características generales de la población comparada por género

Variable	N=10	
	Hombres n= 6	Mujeres n= 4
Edad(años)	$X \pm \sigma$ 52.33 ± 8.3	$X \pm \sigma$ 48.00 ± 10.5
Peso(Kg)	67.71 ± 5.0	66.62 ± 4.74
Talla (m)	1.71 ± 0.03	1.57 ± 0.043
IMC(m/t ²)	23.10 ± 1.64	26.89 ± 1.9
SC(m ²)	1.78 ± 0.07	1.70 ± 0.07

Del total de los pacientes uno presentó sobrepeso y 2 obesidad GII; 4 comentaron antecedentes de tabaquismo, mismo que abandonaron al saber su diagnóstico de LNH; 5 padecen de hipertensión arterial sistémica; y 2 pacientes padecen diabetes mellitus; un paciente refirió hipercolesterolemia; 2 comentaron exposición a combustible de biomasa (**tabla II**). El 100% negaron antecedentes de cardiopatías congénitas, cirugías cardíacas, haber presentado IAM, y ninguno realizaba ejercicio físico.

Tabla II. Antecedentes personales patológicos de la población estudiada

Variable	Frecuencias
Género: M/F	6/4
Estado de nutrición	
- Eutróficos	7
- Sobrepeso	1
- Obesidad GII	2
Tabaquismo	4
Hipertensión	5
Diabetes mellitus	2
Dislipidemias	1
Exposición a Combustible de Biomasa	2

En las constantes vitales se encontró tensión arterial sistólica (TAS) basal con una media de $116 \pm 10.77 \text{ mmHg}$ y al término del tratamiento $116 \pm 9.66 \text{ mmHg}$; tensión arterial diastólica (TAD) basal $75 \pm 8.49 \text{ mmHg}$, y al término de 76 ± 5.16 ; tensión arterial media (TAM) basal $88.64 \pm 7.07 \text{ mmHg}$ y al término de $89.31 \pm 5.40 \text{ mmHg}$; la frecuencia cardiaca (FC) presento una media basal de 74.80 ± 6.63 , y al término del tratamiento de 75.40 ± 7.24 ; frecuencia respiratoria (FR) basal con media de 19.10 ± 0.99 , al término de 18.90 ± 0.99 . Ninguna de las variables presentó significancia estadística.

Tabla III. Constantes vitales

Variable	Basal $\bar{X} \pm \sigma$	Final $\bar{X} \pm \sigma$	p valor
Tensión arterial sistólica (mmHg)	116 ± 10.75	116 ± 9.66	NS
Tensión arterial diastólica (mmHg)	75 ± 8.49	76 ± 5.16	NS
Tensión arterial media (mmHg)	88.64 ± 7.07	89.31 ± 5.40	NS
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	74.80 ± 6.63	75.40 ± 7.24	NS
Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)	19.10 ± 0.99	18.90 ± 0.99	NS

La hemoglobina basal se presentó con una media 11.69 ± 1.82 , al final del tratamiento de 12.71 ± 1.70 ; Hematocrito tuvo una media de 35.18 ± 4.93 y 38.33 ± 4.60 respectivamente, $p=0.058$; las plaquetas presentaron una media basal de 237.40 ± 41.46 , final de 255.20 ± 95.65 ; leucocitos media basal de 7.58 ± 2.77 , final de 7.42 ± 5.14 ; linfocitos media basal de 20.88 ± 10.78 , final de 23.63 ± 9.78 , $p=0.458$; glucosa con una media basal de 97.90 ± 48.87 , al término de 100.10 ± 21.14 ; urea media basal de 34.07 ± 14.64 , al término de 28.90 ± 12.94 , $p=0.052$; creatinina media basal de 0.77 ± 0.14 , final de 0.78 ± 0.11 , $p=0.591$; ácido úrico media basal de 4.07 ± 1.04 , final de 4.16 ± 0.94 , $p=0.784$ (Tabla IV).

Tabla IV. Biometría hemática y química sanguínea

Variable	Basal $\bar{X} \pm \sigma$	Final $\bar{X} \pm \sigma$	p valor
Hemoglobina (mg/dl)	11.69 ± 1.82	12.71 ± 1.70	0.072
Hematocrito (%)	35.18 ± 4.93	38.33 ± 4.60	0.058
Volumen globular medio (fl)	81.64 ± 4.49	79.88 ± 4.13	0.272
Concentración media de hemoglobina (%)	30.98 ± 2.33	29.74 ± 1.63	0.192
Plaquetas (miles/ μ l)	237.40 ± 41.46	255.20 ± 95.65	0.493
Leucocitos (miles/ μ l)	7.58 ± 2.77	7.42 ± 5.14	0.882
Linfocitos (%)	20.88 ± 10.78	23.63 ± 9.78	0.458
Neutrófilos (%)	61.23 ± 14.92	59.78 ± 10.83	0.746
Glucosa (mg/dl)	97.90 ± 48.87	100.10 ± 21.14	0.821
Urea (mg/dl)	34.07 ± 14.64	28.90 ± 12.94	0.052
Creatinina (mg/dl)	0.77 ± 0.14	0.78 ± 0.11	0.591
Ácido úrico (mg/dl)	4.07 ± 1.04	4.16 ± 0.94	0.784

Como se muestra en la siguiente tabla el total de los pacientes que estuvieron bajo tratamiento con terapia de CHOP-R se les calculó la dosis de cada componente de la terapia de acuerdo a la superficie corporal: ciclofosfamida con media 1313.65 ± 126.53 mg/m²/dosis; doxorubicina liposomal media 52.48 ± 4.94 mg/m²/dosis; vincristina media 2.42 ± 0.25 mg/m²/dosis; prednisona media 104.86 ± 9.58 mg/m²/dosis; rituximab media 655.95 ± 62.99 mg/m²/dosis. La media de dosis acumulada de doxorubicina liposomal es de 327.7 ± 33.91 misma que se encuentra en el rango tolerable de aplicación (**tabla V**).

Tabla V. Dosis de terapia CHOP-R

Fármaco	Dosis por aplicación $X \pm \sigma$	Dosis acumulada $X \pm \sigma$
Ciclofosfamida mg/m²/dosis	1313.65 ± 126.53	
Doxorrubicina mg/m²/dosis	52.4800 ± 4.94	327.7 ± 33.91
Vincristina mg/m²/dosis	2.42 ± 0.25924	
Prednisona mg/m²/dosis	104.86 ± 9.85	
Rituximab mg/m²/dosis	655.95 ± 62.99	

Solo un paciente mostró alteraciones en su electrocardiograma basal, las cuales fueron trastornos de la conducción (HBFA), sin embargo los otros participantes tuvieron un EKG sin alteraciones. Ningún paciente mostró cambios significativos electrocardiográficos del segmento ST después de 1 mes de iniciada su quimioterapia. Encontrando valores basales para AVR $0.050 \pm 0.15mm$, AVL $0 \pm 0mm$ y AVF $0.050 \pm 0.15mm$. Y posterior al mes de haber iniciado el tratamiento AVR $0.050 \pm 0.15mm$, AVL $0 \pm 0mm$ y AVF $0.050 \pm 0.15mm$, en donde no se puede calcular la correlación debido a que el error típico de la diferencias es 0. Para V4 basal $0.16 \pm 0.21mm$ y al mes $0.08 \pm 0.17mm$, $p=0.18$; V5 basal $0 \pm 0mm$ y al mes $0.03 \pm 0.09mm$, $p=0.34$; y V6 basal $0 \pm 0mm$ y al mes $0.03 \pm 0.09mm$, $p=0.34$ (**Tabla VI**).

Tabla VI. Alteraciones de electrocardiograma

Variable	Basal $\bar{x} \pm \sigma$	Al Mes $\bar{x} \pm \sigma$	p valor
AVR(mm)	0.50 ± 0.15	0.50 ± 0.15	
AVL(mm)	0 ± 0	0 ± 0	
AVF(mm)	0.05 ± 0.15	0.05 ± 0.15	
V4(mm)	0.16 ± 0.21	0.08 ± 0.17	0.18
V5(mm)	0 ± 0	0.03 ± 0.09	0.34
V6(mm)	0 ± 0	0.03 ± 0.09	0.34

La Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) basal de cada uno de los pacientes estudiados se registró dentro del rango de la normalidad siendo superiores todas al 50%, con una media de $67.80 \pm 6.84\%$. Por otra parte la función diastólica (FD) basal fue normal en el 50% de los pacientes, y el otro 50 % de estos presentaron disfunción diastólica, con una media de 0.844 ± 0.4316 .

Se empleó un modelo general lineal para medidas repetidas para muestras relacionadas, para FEVI en donde se encontró: en la medición basal una media $67.80 \pm 2.16\%$; medición a los tres meses una media de $65.70 \pm 1.75\%$; y a los nueve meses media de $63.19 \pm 2.58\%$, no se encontró significancia estadística. Para FD se observó: medición basal con media $0.956 \pm 0.110\%$; a los tres meses media de $0.940 \pm 0.140\%$; y a los nueve meses media de $1.0 \pm 0.110\%$; no se encontró significancia estadística (**Tabla VII**).

Tabla VII. Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo y función diastólica

Variable	Basal $\pm\sigma$	3 meses $\pm\sigma$	9 meses $\pm\sigma$	Sig.
FEVI	67.80 ± 2.16	65.70 ± 1.75	63.19 ± 2.58	NS
FD	0.956 ± 0.110	0.940 ± 0.140	1.0 ± 0.110	NS

El a continuación se describe el seguimiento de la función diastólica basal, a los 3 meses y a los 9 meses correspondientemente, así como las dosis acumuladas de la doxorubicina conforme el número de ciclos empleados para la quimioterapia. Se observa una disfunción diastólica basal en 5 pacientes de los cuales uno tuvo mejoría, los pacientes 2, 4, 8 y 9 continuaron con disfunción diastólica. El paciente 7 presentó una FD basal 1.2, a los tres meses de 0.6 y a los 9 meses 0.8 lo cual constituye una disminución de la función diastólica (**Tabla VIII**).

Tabla VIII. Control de función diastolica basal, tres y nueve meses

n=	Función diastólica Basal	Función diastólica 3 meses	Función diastólica 9 meses	Dosis acumulada antraciclina s
1	1.56	2.00	1.70	385mg/m ²
2	0.70	.60	.70	360mg/m ²
3	1.00	0.9	1.00	220.8mg/m ²
4	0.7	0.5	.60	432mg/m ²
5	0.60	1.00	1.00	205mg/m ²
6	1.00	1.10	1.40	450mg/m ²
7	1.2	0.6	.80	363.6mg/m ²
8	0.90	0.90	0.90	198mg/m ²
9	0.5	0.6	.70	451.2mg/m ²
10	1.40	1.2	1.2	211.2mg/m ²

La siguiente tabla muestra el seguimiento de la FEVI basal, a los 3 meses y a los 9 meses correspondientemente, así como las dosis acumuladas de la doxorubicina conforme el número de ciclos empleados para la quimioterapia. En donde se observa una disminución de la FEVI de más del 10% del valor basal, en los pacientes 3, 7 y 9 (**Tabla IX**).

Tabla IX. Control de fracción de eyección del ventrículo izquierdo: basal, tres y nueve meses

n=	FEVI* basal	FEVI* 3 meses	FEVI* 9 meses	Dosis acumulada antraciclinas	Grado de cardiotoxicidad
1	64	61	59	385mg/m ²	
2	62	65	60	360mg/m ²	
3	69	70	56	220.8mg/m ²	Leve
4	56	62	60	432mg/m ²	
5	63	65	65	205mg/m ²	
6	65	66	66	450mg/m ²	
7	75	60	65	363.6mg/m ²	leve
8	77	77	77	198mg/m ²	
9	73	60	53	451.2mg/m ²	leve
10	74	71	71	211.2mg/m ²	

* Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Discusión

Este es el primer estudio realizado en el Hospital General Regional No. 1 Morelia, Mich., que intenta medir la dosis acumulada cardiotoxica de doxorubicina liposomal.

Los pacientes incluidos en el presente estudio se diagnosticaron y estadificaron de acuerdo a la OMS y la IPI. De igual manera todos los pacientes fueron tratados con esquema de CHOP-R ya que este cuenta con un mayor índice de remisión^{22,23} y ventajas costo-efectividad en comparación con esquema CHOP como lo demuestra Lupu A. en un estudio realizado en el 2009²⁴. Todos los pacientes en este estudio presentaron por lo menos un factor de riesgo cardiovascular⁵¹. Y la dosis acumulada de doxorubicina liposomal fue de 211 a 451mg/m².

En un paciente de sexo femenino de 37 años, residente de Lázaro Cárdenas, Michoacán, con un IMC de 24.9m/t², SC 1.84m², sedentaria, tabaquismo negado, sin enfermedades crónico degenerativas (DM, HAS, Dislipidemias) o cardiopatías congénitas, sin exposición a combustibles de biomasa, con diagnóstico de linfoma no Hodgkin de células pequeñas, estadio IV A de Ann Harbor, riesgo bajo por el IPI (un punto). Presentó cardiotoxicidad (disminución de la FEVI mayor al 10% de su valor basal de manera asintomática sin llegar a ser menor de 55%⁵²) sub-aguda, con una dosis acumulada de 220.8mg/m², dosis menor a la reportada como dosis cardiotoxica media^{28,29,30}, sin embargo la dosis anterior es similar a la reportada en un estudio realizado por Swain M.S. et al⁵³. Esto puede ser resultado de la variabilidad biológica de la paciente.

Los otros dos pacientes que presentaron cardiotoxicidad acumularon dosis de doxorubicina liposomal de 363.6 mg/m² y 451.2 mg/m² respectivamente. Las dosis anteriores se encuentran dentro de la dosis media cardiotoxica reportada en otros estudios^{19,20,54}.

En los 5 pacientes que fallecieron no se pudo corroborar su causa de muerte ya que residían fuera de la ciudad de Morelia y no demandaron atención del HGR No. 1, por lo que no se logró descartar cardiotoxicidad aguda en estos. Lo anterior debido a que no fue posible tomarles el EKG en las primeras semanas y/o no se presentaron a la valoración. Sin embargo, existe la posibilidad de que la razón de su fallecimiento fuera directamente por el Linfoma no Hodgkin en relación a su grado y clasificación.

Conclusión

El 30% de los pacientes presentó una cardiotoxicidad leve expresada con la disminución del 10% de la FEVI en el periodo sub-agudo.

La dosis acumulada cardiotoxica de doxorubicina en el presente estudio fue de 220mg/m²-451mg/m².

No se identificaron síntomas de falla cardíaca en relación con el deterioro de la FEVI.

Recomendaciones

Se recomienda a la comunidad médica la vigilancia cardíaca a todos los pacientes con terapia CHOP-R mediante:

1. Electrocardiograma basal, a las dos semanas de iniciada la terapia y a las 8 semanas del término de la Quimioterapia^{24,55}.
2. Ecocardiograma transtoracico en diferentes momentos durante el tratamiento: Basal, 6, 12, 18, 24 y 36 meses después del inicio de esta⁵⁶.
3. Medidas no farmacológicas. Deben ser de manera rutinaria y electiva, considerando el bajo costo y el impacto que podrían tener, en los pacientes:
 - a. Ejercicio rutinario lo cual se ha visto en estudios previo mejora las condiciones cardíacas y favorece al remodelado cardíaco^{57,58}
 - b. La disminución de colesterol LDL⁵⁹
 - c. Abandono del tabaquismo⁶⁰

Referencias Bibliográficas:

1. Guía práctica clínica de linfoma no Hodgkin en adulto, México: secretaria de salud; 2009:1-70.
2. Laura Leticia Tirado-Gomez M.C., DCB y Alejandro Mohar Betancourt, M.C. Sc.D. Epidemiología de las Neoplasias Hemato-Oncológicas. Cancerología México 2007;2:109-120.
3. Guía detallada del linfoma no Hodgkin. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2013. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2013.
4. J. Sánchez de Toledo Codina. Linfomas. Linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin. Pediatr Integral 2008;XII(6):563-572
5. Non Hodgkin Lymphoma. National Cancer Institute. U. S. department of Health And Human Services, 2007:1-53.
6. H. Tilly, M. Dreyling. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21(5):v172–v174.
7. Ignacio Cano Muñoz, Adolfo Escobar Prieto, Adolfo Isassi Chapa, Manuel Treviño, Josué Vázquez Náñez. Linfomas, nueva clasificación y tratamiento. Incidencia de las lesiones en el Hospital San José de 1990 a 2004. Correlación clínico-radiológica. Anales de Radiología México 2006;2:117-136.
8. Bañuelos-Espinosa M.A., Rodríguez-Montes C.E., Zárate-Osorno A. Epidemiología y subtipos de neoplasias linfoides: Estudio multicéntrico. REV SANID MILIT MEX 2007; 61(5): 302-309
9. Jürgen Rademaker. Enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkinianos. Radiol Clin N Am 2007;45:69-83
10. Elias Campo, Steven H. Swerdlow, Nancy L. Harris, Stefano Pileri, Harald Stein and Elaine S. Jaffe. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood. 2011;117(19):5019-5032
11. Labardini Mendez Juan, R et al. Oncoguía: Linfoma No Hodgkin. Cancerología 2011; 6:139-152
12. B. Sánchez González y A. Salar Silvestre. Manejo actual de los linfomas no Hodgkinianos. JANO Barcelona, 2010;1757:57-64. Disponible en: http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1757/57/00570064_LR.pdf. Citado en Dialnet ISSN-e 0210-220X

13. Gabriela Hernández-Rivera, Álvaro Aguayo-González, Raúl Cano-Castellanos y Luis Martín Loarca-Piña. Actualidades terapéuticas en el tratamiento de linfoma no Hodgkin Gac Méd Méx, 2008;144(3):275-277.
14. Stephen M. Ansell, James Armitage. Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis And Treatment. Mayo Clin Proc. August 2005;80(8):1087-1097.
15. Elaine S. Jaffe. The 2008 WHO Classification Of Lymphomas: Implications For Clinical Practice And Translational Research. Hematology 2009. 523-531.
16. I. Brana & J. Taberero. Cardiotoxicity. Annals of Oncology Barcelona, España 2010;21 (7):vii173–vii179.
17. O'Brien M. E. R., et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. Annals of Oncology 2004;15: 440–449.
18. Carmela Pisano, et al. Clinical Trials with Pegylated Liposomal Doxorubicin in the Treatment of Ovarian Cancer. Journal of Drug Delivery 2013;1-13.
19. Lesley A Smith, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMC Cancer 2010;10:337.
20. S. Limat, K. Demesmay, L. Voillat, Y. Bernard, E. Deconinck, A. Brion, A. Sabbah. Early cardiotoxicity of the CHOP regimen in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Annals of Oncology 2003;14:277–281.
21. Mirpuri-Mirpuri, M.M. Álvarez-Cordovés, A. Pérez-Monje. Manifestación Primaria De Linfoma No Hodgkiniano. A propósito de un caso Semergen, 2012;39(6):e25-e28.
22. M. Voulgarelis, S. Giannouli, D. Anagnostou and A. G. Tzioufas. Combined therapy with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristina, prednisone (CHOP) for Sjögren's syndrome-associated B-cell aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Rheumatology 2004;43:1050–1053.
23. Thomas M. Habermann, Edie A. Weller, Vicki A. Morrison, Randy D. Gascoyne, Peter A. Cassileth, Jeffrey B. Cohn, Shaker R. Dakhil, Bruce Woda, Richard I. Fisher, Bruce A. Peterson, and Sandra J. Horning. Rituximab-CHOP Versus CHOP Alone or With Maintenance Rituximab in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 2006;24:3121-3127.
24. Lupu A., Radu P., Pană B., Kalfasc.. R-Chop Vs. Chop: A Cost-Effectiveness Analysis On Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. Management In Health 2009;2:18-21

25. Tomáš Šimůnek, Martin Štirba, Olga Popelová, Michaela Adamcová, Radomír Hrdina, Vladimír Geršl. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Overview Of Studies Examining The Roles Of Oxidative Stress And Free Cellular Iron. *Pharmacological Reports*, 2009;61:154–171.
26. Miriam Moreno, Juan-Manuel Sancho, Santiago Gardella, Rosa Coll, Olga García, David Gallardo Y Josep-María Ribera. Doxorubicina Liposomal No Pegilada En Combinación Con Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona Y Rituximab En El Tratamiento De Linfomas No Hodgkinianos: Estudio De 26 Pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2010;134(2):72–75
27. A. Seidman, C. Hudis, M. Kathryn Pierri, S. Shak, V. Paton, M. Ashby, M. Murphy, S.J. Stewart, D. Keefe. Cardiac Dysfunction in the Trastuzumab Clinical Trials Experience. *Journal of Clinical Oncology*, 2002;20(5):1215-1221.
28. Maria Volkova, Raymond Russell. Anthracycline Cardiotoxicity: Prevalence, Pathogenesis and Treatment. *Current Cardiology Reviews*, 2011;7;(4). 214-220.
29. Ping Lu. Monitoring Cardiac Function in Patients Receiving Doxorubicin. *Semin Nucl Med*, 2005;35:197-201
30. Mark Belham, Anton Kruger, Sophie Mepham, Giorgio Faganello, Colin Pritchard. Monitoring left ventricular function in adults receiving anthracycline-containing chemotherapy. *European Journal of Heart Failure*, 2007;9:409–414
31. M.I. Gharib, A.K. Burnett. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis. *European Journal of Heart Failure UK*, 2002; 4:235-242.
32. Brad Pfeffer, Constantine Tziros, Richard J Katz. Current concepts of antracycline cardiotoxicity: pathogenesis, diagnosis and prevention. *B J Cardiol* 2009;16:85-9
33. Adriana Albin, Giuseppina Pennesi, Francesco Donatelli, Rosaria Cammarota, Silvio De Flora, Douglas M. Noonan. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:14–25.
34. E. Meaney, A. Meaney, G. Ceballos. Measurement and monitorization of cardiac damage with anthracyclines. *GAMO México, D.F.* 2009;8(3):68-77.
35. M. S. Ewer, D. J. Lenihan. Left Ventricular Ejection Fraction and Cardiotoxicity: Is Our Ear Really to the Ground?. *J Clin Oncol*, 2008;26(8):1201-1203.
36. J.K. Oh. Echocardiography in heart failure: Beyond Diagnosis. *Eur J Echocardiography* 2007; 8:4-14.

37. Valentina M. Bichara, Jorge Tazar, Hector O. Ventura. El ecocardiograma como herramienta para el diagnóstico y la evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca. *Insuf Card* 2010;2(5):51-58
38. Alba Bañuelos Gutierrez, Roberto Enciso Gomez. Detección De Disfunción Ventricular Izquierda Subclínica Secundaria A Quimioterapia Mediante Ecocardiografía Doppler Tisular. *Rev Mex Cardiol* 2008;19(2):68-72.
39. Nicolás Atamañuk y Guillermo Bortman. Diagnóstico etiológico y funcional de la insuficiencia cardíaca Grados de insuficiencia cardíaca. *Rev Insuf Cardíaca* 2009; 2 (4):59-65.
40. Julio Erdmenger-Orellana, Pedro Gutiérrez-Fajardo. Certificación en ecocardiografía: ¿por qué es importante?. *Arch Cardiol Mex* 2010;80(1):41-43
41. S. R. Ommen, R. A. Nishimura, C. P. Appleton, F. A. Miller, J. K. Oh, M. M. Redfield And A. J. Tajik. Clinical Utility Of Doppler Echocardiography And Tissue Doppler Imaging In The Estimation Of Left Ventricular Filling Pressures: A Comparative Simultaneous Doppler-Catheterization Study. *Circulation*. 2000;102:1788-1794.
42. Tazar J, Bichara V, Espinola Zavaleta N, Patron F.R, Palacios G. Evaluación De Parámetros Hemodinámicos Por Eco Doppler En Pacientes Con Insuficiencia Cardíaca. *Rev Fed Arg Cardiol* 2010;39(1):22-28
43. Sherif F. Nagueh et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *European Journal of Echocardiography* 2009; 10:165–193
44. M. A. García Fernández, J.L. Zamorano. Conceptos Generales De La Ecocardiografía. El Eco-Doppler Normal. En: Jose Antonio Garcia Robles, Coordinador. *Manual De Ecocardiografía Básica*. Madrid: Edimed; 2005:17-22.
45. Osiris Valdez T., Rosa Noemí Cueto Payano. Información Hemodinámica Derivada De La Ecocardiografía. En: Claudio Almonte Roman, Coordinador. *De La Clínica A La Ecocardiografía*. Santo Domingo Rep Dominicana: Centenario; 2009. P. 75-85.
46. Robert M. Lang et al. Recomendaciones para la Cuantificación de las Cavidades: Informe del Comité de Guías y Estándares de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y del Grupo Redactor de la Cuantificación de las Cavidades, desarrollado conjuntamente con la Asociación Europea de Ecocardiografía, rama de la Sociedad Europea de Cardiología. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-1463.
47. López-Aguilera Et Al. Valoración Cuantitativa De La Fracción De Eyección Y Volúmenes De Ventrículo Izquierdo Mediante Ecocardiografía Tridimensional Y Speckle Tracking Y Su Correlación Con La Ecocardiografía Bidimensional. *Cardiocore* 2012;208:201-204.

48. J. A. García Robles, E. Pérez David, M. A. García Fernández. El ecocardiograma en el paciente con hipertensión arterial. En: M.A. García Fernández y col. Manual de ecocardiografía. Madrid: 2005:161-172
49. Maurizio Galderisi, Francesco Marra, Roberta Esposito, Vincenzo Schiano Lomoriello, Moira Pardo and Oreste de Divitiis. Cancer therapy and cardiotoxicity: The need of serial Doppler Echocardiography. Cardiovascular Ultrasound 2007, 5:4. 1-14.
50. Sophie Tassan-Mangina, Daniela Codorean, Marie Metivier, Brigitte Costa, Chantal Himberlin, Christelle Jouannaud, Anne Marie Blaise, Jacques Elaerts, Pierre Nazeyrollas. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: Early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. Eur J Echocardiography 2006;7:141e146
51. Christopher J. O'Donnella,b y Roberto Elosua. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. Rev Esp Cardiol. 2008;61(3):299-310
52. Juan C. Plana. La quimioterapia y el corazón. Rev Esp Cardiol. 2011;64(5):409–415
53. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive Heart Failure in Patients Treated with Doxorubicin A Retrospective Analysis of Three Trials. Cancer 2003;97(11):2869–79.
54. Navarrete Hurtado S., Castellanos Mejía A.M., Chaparro Sanabria A. Cardiotoxicidad por quimioterapia Un enfoque práctico para el clínico. Insuf Card 2011;3 (6):131-143
55. Lukas Salazar, Ana Cristina Palacio, Javier R. Rodríguez. Mecanismos de cardiotoxicidad: antineoplásicos, anti-inflamatorios no esteroideos, antipsicóticos, cocaetileno y simpaticomiméticos. Rev Colomb Cardiol 2011;18:100-110
56. Rebecca Kristeleit, Mary O'Brien. Cardiotoxicity from cytotoxics in the 21st century. Br J Cardiol 2009;16:60-62.
57. Jessica M. Scott, Aarif Khakoo, John R. Mackey, Mark J. Haykowsky, Pamela S. Douglas and Lee W. Jones. Modulation of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity by Aerobic Exercise in Breast Cancer: Current Evidence and Underlying Mechanisms. Circulation. 2011;124:642-650.
58. Jonathan Myers. Exercise and Cardiovascular Health. Circulation. 2003;107:2-5.
59. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). JAMA 2001;285(19):2486-97.
60. P. Vineis et al. Tobacco and Cancer: Recent Epidemiological Evidence. Journal of the National Cancer Institute, 2004;96(2):99-106.