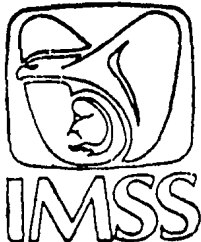


11237

49
29

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO "LA RAZA"



"FRECUENCIA DE CARDIOMIOPATIA POR ANTRACICLICOS EN NIÑOS CON NEOPLASIAS MALIGNAS DEL HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO "LA RAZA".

TESIS DE POSTGRADO

CURSO DE ESPECIALIZACION EN:
PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A

Dr. Miguel Angel Cruz Márquez

Asesor de Tesis: **Dra. Patricia Higuera Valladolid**

México, D.F.

1988-1991

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE:

	PAGINA
TITULO.....	1
INTRODUCCION.....	2
OBJETIVO.....	3
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	4
IDENTIFICACION DE VARIABLES.....	7
HIPOTESIS.....	8
MATERIAL Y METODOS.....	9
CONSIDERACIONES ETICAS.....	12
METODO ESTADISTICO.....	13
ANALISIS DE RESULTADOS.....	15
DISCUSION.....	27
CONCLUSIONES.....	30
RESUMEN.....	31
BIBLIOGRAFIA.....	32

**FRECUENCIA DE CARDIOMIOPATIA POR ANTRACICLICOS EN NI
ÑOS CON NEOPLASIAS MALIGNAS DEL HOSPITAL
GENERAL DEL CENTRO MEDICO " LA RAZA "**

INTRODUCCION

Entre los efectos toxicos de las antraciclinas la cardiotoxicidad es la de mayor trascendencia, ya que es el factor limitante del tratamiento. La toxicidad sobre el corazón condiciona una miocardiopatía de tipo inespecifico con vacuolización de células miocárdicas y dilatación de mitocondrias que se traduce en un deterioro progresivo de la contractilidad miocárdica al aumentar la dosis acumulada de estos medicamentos, produciendose disfunción ventricular y en casos extremos insuficiencia cardiaca que puede llegar a producir la muerte.

La dosis total acumulada es el factor fundamental que determina la Cardiotoxicidad por lo que se han fijado dosis acumuladas máximas de estos medicamentos que son de 550 mg. para la Adriamicina y de Epirrubina de 900 a 1200 mg m2SC, como de menor riesgo para desarrollar esta complicación.

Para la detección de la cardiomiopatía por antraciclicos en forma oportuna se han utilizado diversos metodos, tanto invasivos como no invasivos, que incluyen desde radiografía de torax - determinación de enzimas cardiacas, electrocardiografía, ecocardiografía, ventriculografía isotópica, biopsia endomiocárdica y resonancia magnética.

Debido a que la ecocardiografía es un metodo no invasivo con fácil reproductibilidad y que se ha comprobado, mediante diversos estudios su sensibilidad para el diagnostico de alteraciones en la función miocárdica, se ha usado para demostrar la incidencia de cardiotoxicidad por antraciclicos y así poder suspender en caso necesario la terapia con estos medicamentos en el momento adecuado para cada paciente mediante la determinación de la fracción de eyección ventricular.

OBJETIVO GENERAL

Conocer la frecuencia de cardiomiopatía en niños con neoplasias malignas tratados con antraciclicos en el servicio de Oncología-Pediatría del Hospital General del Centro Médico " La Raza "

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Los antraciclicos son agentes quimioterapéuticos, pertenecientes al grupo de los antibióticos, los cuales son producidos por la fermentación de los hongos de la familia de los Streptomyces, de varias especies (1)

Actualmente son las drogas de elección con mayor aceptación para los padecimientos de tipo Oncológico como las Leucemias agudas, Linfomas no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin y otros carcinomas y sarcomas, donde su utilidad y eficacia ha sido demostrada por múltiples estudios, siendo los más usados: La Adriamicina o Doxorubicina y la 4-Epi-Adriamicina o Epirubicina.

La Adriamicina, es producida por la fermentación del hongo Streptomyces pueuctius vercaesius; y la Epiadriamicina, agente semisintético derivado de la adriamicina y que difiere de esta por su configuración estereoquímica de la glucosa, en la cual el carbon 4 se encuentra invertido, y de esta manera su orientación ecuatorial y su mecanismo bioquímico es diferente (1,26).

Su mecanismo de acción se encuentra a nivel de la permeabilidad de la membrana y por lo tanto en los intercambios de iones, en la síntesis y replicación del DNA, RNA y en la formación de radicales hiperóxido. (1,26)

La toxicidad de estas drogas, se produce en diversos sitios, como en médula ósea ocasionando mielosupresión o en otros sitios ocasionando de esta manera alopecia, náuseas, vómitos; sin embargo estos efectos aunque son de importancia pueden ser tolerados, pero su efecto tóxico grave sobre el miocardio en forma aguda o crónica es indicación formal para suspender su administración. (1,2,3,4,5,9,10,11,26,27,28)

La cardiotoxicidad de estas drogas se va incrementada por la dosis total acumulada de la droga, que para la Adriamicina es de 550 mg/m²SC, y para la Epiadriamicina es de 900 a 1200 mg/m²SC.

Difiriendo estas dosis en otros estudios. (6,8,13,24,26)

La radioterapia a Mediaritino, asociación con otras drogas y las cardiopatías asociadas aumentan el riesgo de cardiotoxicidad (13,15,16).

La cardiomiopatía causada por la administración crónica de antraciclicos tiene una incidencia de 0.4 % a 9% cuando las dosis se encuentran por debajo de las cifras mencionadas y se elevan hasta un 30% cuando las dosis sobrepasan a estas. (3,13,17,24, 25).

Macroscopicamente el daño encontrado es el presencia de dilatación de las cavidades cardíacas y trombos en su interior. Histologicamente hay fibrosis del miocardio, edema intracelular, transformación hialina y vacuolación del citoplasma. Por microscopia electronica se observa pérdida de las miofibrillas, edema mitocondrial e intersticial y vacuolación de los miocitos. Estos efectos son causados por cambios en la permeabilidad de la membrana celular a los iones como sodio y calcio que pueden dañar severamente estructuras especializadas para la contractilidad como el sarcolema, el cual es dañado por las altas concentraciones intracelulares del calcio alteradas también por los cambios en la concentración de Cardiolipina y Concavalina, alterando la contractilidad miocárdica y llevandola finalmente a la insuficiencia cardíaca.

La presencia de radicales libres Superóxido, cuya producción es estimulada por acción directa de los antraciclicos sobre las mitocondrias de las células musculares cardíacas también dañan la membrana lipídica de las células, además de que hay acumulación de estos radicales libres en la fibra miocárdica por la alteración de los mecanismos de defensa del miocardio, impidiendo que la enzima superóxido dismutasa degrade a estos radicales, y de esta manera sean eliminados por el hepatocito. Así, también,

una alteración hepática puede aumentar el riesgo de toxicidad --- por estas drogas. (1,5,7,26).

La Cardiomiopatía secundaria a la administración de antraciclícos si no se diagnostica tempranamente, ocasiona disfunción cardíaca la cual puede ser irreversible y en algunos casos fatal; esto ha obligado a contar con métodos que valoren el funcionamiento cardíaco. (6,7,8,14,15,18).

Para este fin contamos con una serie de métodos diagnósticos - tanto invasivos como no invasivos: electrocardiografía, fonocardiografía, tiempo de intervalos sistólico por radionucleótidos, -ventriculografía isotópica, ecocardiografía, cateterismo cardíaco y biopsia miocárdica entre otros. (8,9,11,12,17,22,23,)

IDENTIFICACION DE VARIABLES

Este estudio es observacional por lo que no tiene variables.

HIPOTESIS

Este estudio es observacional por lo que no se requiere de -
hipotesis.

MATERIAL Y METODO

UNIVERSO DE TRABAJO

El estudio se realizó en pacientes de edad pediátrica con neoplasias malignas y que recibieron tratamiento con antraciclicos entre marzo de 1987 y noviembre de 1990 en el servicio de Oncología pediátrica del hospital general del centro medico " La Rosa "

CRITERIOS DE INCLUSION

Se incluyeron pacientes de 0 a 16 años, de ambos sexos con el diagnostico de neoplasias malignas a cualquier nivel, tratados con antraiclicos con o sin sintomatologia cardiaca.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

Pacientes con cardiopatias de fondo, con alteraciones Hepaticas, que hayan recibido Radioterapia a Torax o aquellos a los que no fue posible realizarles ecocardiografia.

METODO

1) Se revisaron las hojas de concentración 4-30-6/90 y hojas de registro interno del servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Medico " La Raza " , de donde se obtendrán: el nombre del paciente, numero de afiliación y el diagnóstico por el que se supone ha recibido o esta recibiendo tratamiento con antraciclicos.

2) Se revisó el expediente clínico de todos los pacientes que cumplen con los criterios de Inclusión y de los cuales se obtuvieron los siguientes datos: Edad, sexo, fecha en que se realizó el diagnóstico histológico, fecha de inicio de tratamiento -- con antraciclicos, fecha de termino del tratamiento con antraciclicos o motivo de suspensión.

3) Se revisó el resultado del estudio ecocardiografico de todos los pacientes seleccionados y a los que no cuentan con este servicio se les tramito su realización por el servicio de Cardiología Pediatrica.

4) El estudio ecocardiografico se realizo con un aparato de la marca General Electric, modelo RT 3000 con transductor sectorial de 3.5 megahertz.

CONSIDERACIONES ETICAS

Por ser la ecocardiografia un metodo de -
diagnostico que se usa en forma rutinaria para detectar cardioto-
xicidad en todos los pacientes tratados con antraciclicos, ade-
mas de no ser invasivo y totalmente inocuo, no se requiere de au-
torización de los familiares.

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

ANALISIS ESTADISTICO

La frecuencia de Cardiomiopatia como manifes-
tación de cardiotoxicidad por antraciclicos se basó en la medi-
ción de la fracción de eyección, expresandose en porcentaje.

ANALISIS DE RESULTADOS

Se captaron 120 pacientes con diversas neoplasias en edad pediátrica que recibieron tratamiento con antraciclicos en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico "La Baza", entre Marzo de 1987 y Noviembre de 1990. De estos pacientes, 78 fueron del sexo masculino (65%) y 42 fueron del sexo femenino (35%). (Tabla No 1).

La edad de los pacientes fue de 1 a 16 años, con un promedio de 7.9 años, dividiéndose estos por grupos de edad. (Tabla No 2).

Se excluyeron del estudio a 64 pacientes por diversas causas, entre las que se encuentran: fallecimiento, traslado a otra Unidad hospitalaria, mayoría de edad, abandono de tratamiento, alta del servicio por considerarse al paciente fuera de todo tratamiento oncológico, o bien por no poder localizar al paciente, teniendo todos ellos como característica que nunca se les había realizado una fracción de eyección durante el tratamiento con antraciclicos.

Se incluyeron en el estudio a 56 pacientes, 39 del sexo masculino (69.6%) y 17 del sexo femenino (30.4%), a los que se les realizó cuando menos un estudio ecocardiográfico para determinar la fracción de eyección ventricular, durante o después del tratamiento con antraciclicos (Tabla No 3), dividiéndose por grupos de edad (Tabla No 4), encontrándose que las edades comprendieron de 1 a 15 años con una edad promedio de 7.3 años.

Los pacientes habían recibido una dosis acumulada por metro cuadrado de superficie corporal de Adriamicina entre 41 y 730 mg al momento del estudio ecocardiográfico, con un promedio de 244 mg, aclarando que a los pacientes que se les administro otros antraciclicos como Epirrubicina o Daunorrubicina, se les calculó

la dosis equivalente de Adriamicina para fines prácticos. 51 de los pacientes habían recibido menor de 550 mg/m² SC de dosis acumulada de Adriamicina y los otros 5 mas de esta cantidad. (Tabla No 5). El antracíclico mas usado en estos pacientes fue: la epirrubicina en 3º pacientes y el menos usado fue La Daunorrubicina en un paciente (Tabla No 6).

A 13 de los pacientes se les realizó 2 o mas ecocardiografías para determinación de la fracción de eyección y a los otros 43, una sola determinación, considerándose como anormales las determinaciones de fracción de eyección por abajo del 64%, que se presentaron en 10 de estos pacientes (tabla No 5), observándose una incidencia del 17.9%. Por grupos de edad, se encontro el mayor porcentaje de pacientes con fracción de eyección anormal entre los 10 a 14 años con un 40%, mientras que de 0 a 4 años y de 5 a 9 años fue del 30% respectivamente (Tabla No 9).

A 5 de los pacientes, se les realizó Ecocardiografía cuando se encontraban sin tratamiento con antracíclicos desde cuando menos 3 meses antes, reportándose en todos ellos una fracción de eyección dentro de límites normales.

El mayor porcentaje de reporte de fracción de eyección anormal se presento cuando se administro a los pacientes Adriamicina seguida de epirrubicina con 4 casos que corresponde al 33.3% de los casos, seguido por el grupo que recibió unicamente Adriamicina con 2 casos (20%), cuando se administró unicamente epirrubicina, se reportaron 4 determinaciones anormales (10.5%) y finalmente el paciente que recibió Daunorrubicina seguida de Adriamicina, no tenia reporte anormal de fracción de eyección. (tabla No 6).

De los pacientes a los que se les detecto cardiopatía por antracíclicos, tres de ellos tenían datos clínicos de insuficiencia cardiaca al momento del estudio (casos 1,6 y 9) mientras que los otros 7 se encontraban asintomáticos al momento de la determinación anormal de la fracción de eyección (tabla Número 8) .

TABLA No. 1

SEXO	No. DE PACIENTES	%
FEMENINO	4 2	3 5
MASCULINO	7 8	6 5
T O T A L	1 2 0	1 0 0

Pacientes tratados con entraciclicos detectados, porcentaje por sexo .

TABLA No. 2

GRUPOS DE EDAD	No. DE PACIENTES	%
0 - 4 años	32	26.7
5 - 9 años	41	34.1
10 - 14 años	43	35.9
15 o mas años	4	3.3
TOTAL	120	100.0

Pacientes tratados por Antraciclicos por grupos de edad.

TABLA No. 3

SEXO	No. DE PACIENTES	%
MASCULINO	39	69.6
FEMENINO	17	30.4
TOTAL	56	100.0

Pacientes a los que se les realizó Ecocardiografía por edad y sexo.

TABLA N.º 4

GRUPOS DE EDAD	N.º DE PACIENTES	%
0 - 4 Años	18	32.2
5 - 9 Años	19	33.9
10 - 14 Años	18	32.2
15 o mas Años	1	1.7
TOTAL	56	100

Pacientes incluidos a los que se les realizó ecocardiografía y determinación de fracción de eyección.

1

TABLA No. 5

DOSIS ACUMULADA DE ADRIAMCINA mgs m sc	No. DE PACIENTES	No. DE PACIENTES CON FRACCION DE EYECCION ANORMAL	%
menos de 550	51	9	17.6
mas de 550	5	1	20
\pm 550	56	10	17.8

Pacientes incluidos en el estudio, dosis acumulada de antraciclicos, resultado anormal de fraccion de eyeccion.

TABLA No. 6.

ANTRACICLICO USADO	No. DE PACIETES	%	No. DE PACIENTES CON FRACCION DE EYECCION ANORMAL
ADRIAMICINA	5	8.93	2
EPIRRUBICINA	38	67.86	4
ADRIAMICINA Y EPIRRUBICINA	12	21.43	4
ADRIAMICINA Y DAUNORRUBICINA	1	1.78	0
TOTAL	56	100.00	10

Antraciclicos usados en los pacientes a los que se les realizo Ecocardiografia y No. de pacientes en los que se detecto fracción de eyección anormal.

TABLA No. 7

FRACCION DE EYECCION	No. DE PACIENTES	%
NORMAL	46	82.1
ANORMAL	10	17.9
T O T A L	56	100.0

Resultados del estudio ecocardiografico en los pacientes tratados con antraciclicos .

TABLA No. 8

CASOS DE PACIENTES CON FRACCION DE EYECCION ANORMAL Y DOSIS ACUMULADA DE ANTRACICLICOS AL MOMENTO DE SU DETECCION.

CASO	EDAD	SEXO	ANTRACICLICO	DOSIS ACUMULADA DE ANTRACICLICOS (Mg / m ² S.C)	% DE FRACCION DE EYECCION
1	7 Años	F	Adriamicina	165	85
				464	30
2	3 Años	F	Epirubicina	73	53
3	11 Años	M	Adriamicina mas Epirubicina	321	86
				433	70
				473	48
4	4 Años	M	Adriamicina	506	54
5	11 Años	M	Epirubicina	152	45
				152	54
6	2 Años	F	Epirubicina	160	45
				352	40
				352	42
7	13 Años	F	Adriamicina mas Epirubicina	187	57
8	5 Años	F	Adriamicina mas Epirubicina	335	55
9	5 Años	F	Adriamicina mas Epirubicina	624	30
10	13 Años	M	Epirubicina	52	66
				82	76
				352	53

(1) La dosis de Antraciclicos anotados corresponde a la dosis equivalente de Adriamicina cuando se usaron otros antraciclicos.

TABLA No. 9

GRUPOS DE EDAD	No. DE PACIENTES	%
0 - 4 Años	3	30
5 - 9 Años	3	30
10 - 14 Años	4	40
15 o mas Años	0	0
TOTAL	10	100

Pacientes con Cardiotoxicidad detectados mediante fracción de eyección por grupos de edad.

DISCUSION

Se sabe que los antracíclicos son fármacos que tienen como efecto secundario más grave una toxicidad selectiva sobre el miocardio, como lo demuestra la revisión selectiva realizada por Young y Cols y que va en relación directa con la dosis total acumulada de estos medicamentos por lo que recomiendan una dosis tope de antracíclicos, que para la Adriamicina se ha establecido en 550 mg/m² SC, mientras que para la epirubicina es de 900 a 1200 mg/m² SC (1,24), en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico "La Raza", consideramos una dosis máxima de Adriamicina de 450 mg, para disminuir el riesgo de esta complicación y que también ha sido recomendada por otros autores como Isner y Cols(8).

Aunque hay múltiples reportes sobre la cardiotoxicidad por antracíclicos la cual está bien documentada, ^{8,13} en el Hospital General del Centro Médico "La Raza", no se había realizado ningún estudio sobre la estimación de la función miocárdica durante el tratamiento con antracíclicos, los que son de uso común en diversas neoplasias malignas en niños.

Se estudiaron a 56 pacientes por medio de la determinación de la fracción de eyección por ecocardiografía que ha demostrado ser un método de diagnóstico no invasivo reproducible fácilmente y que tiene una correlación adecuada con otros métodos diagnósticos invasivos como la angiografía(18).

De acuerdo a diversos estudios, se realizó la determinación de la fracción de eyección por ecocardiografía por el método de los cubos considerándose como valores normales, los reportados entre 64 y 83%, de acuerdo al estudio realizado por Walter y Cols(19)

De los pacientes incluidos en el estudio, 39 fueron del sexo masculino y 17 del sexo femenino que corresponde a un predominio del sexo masculino del 2.3 a 1, con edades entre 1 y 15 años, no encontrando diferencias importante en cuanto a las diversas edades

Diez de los 56 pacientes, lo que corresponde al 17.9% de los casos, tuvieron cuando menos una determinación anormal de fracción de eyección a diferencia de la incidencia global reportada en la literatura que es del 0.4 al 9% si no se toma en cuenta la edad y dosis acumulada del medicamento (23).

Los pacientes a los que se les determino cardiotoxicidad mediante la realización de fracción de eyección por ecocardiografía, tenían edades entre 2 y 13 años, con una edad promedio de 7.4 años, no encontrando diferencia importante en cuanto a sexo y edad, mismo resultado que han encontrado autores como Isner y cols (8).

La dosis acumulada minima de antracíclicos que condiciono cardiotoxicidad fue de 73 mg/m² SC de Adriamicina, mientras que la dosis maxima acumulada que la ocasionó fue de 624 mg/m²SC de Adriamicina. El caso en que hubo datos de cardiotoxicidad con la dosis acumulada mas baja, se presento en una paciente del sexo femenino de 3 años de edad, sin factores de riesgo agregados, quedando pendiente de corroborar si persiste con datos de cardiotoxicidad a largo plazo de acuerdo a evolución clinica y determinaciones periodicas de fracción de eyección, ya que esta bien documentada la presentación de esta alteracion a nivel miocárdico con dosis acumulada baja de antracíclicos y que normalmente revierte en semanas o meses si no hay factores de riesgo agregados como lo ha demostrado el estudio de Rinehart y cols.(9). Debemos mencionar la posibilidad de Idiosincrasia en este caso, sin embargo, a pesar de que se ha sospechado esta, no ha podido ser demostrada en estudios previos (4).

El paciente que presento cardiotoxicidad y que tenia la dosis acumulada de Adriamicina maxima, rebasaba la dosis tope recomendada por los diversos autores (6,8,13,26) y por tanto el riesgo de desarrollar miocardiopatía era elevado.

En los pacientes que habian recibido una dosis acumulada de A

driamicina menor de 550 mg/m²SC, considerada de menor riesgo para desarrollar miocardiopatía, encontramos una incidencia de esta complicación del 17%, por arriba de la incidencia reportada por Von Hoff y cols que es del 2% y de la de otros autores que reportan una incidencia del 0.4 al 9%. mientras que en los pacientes que recibieron más de 550 mg/m²SC de dosis acumulada de Adriamicina encontramos una incidencia del 20%, acorde con lo reportado por estos mismos autores que encuentran una incidencia de hasta el 30% (13,17,24,25).

La conducta que se tomó posterior a contar con una determinación anormal de fracción de eyección, fue la suspensión temporal del antracíclico, solicitándose una nueva fracción de eyección en las siguientes semanas posteriores a la primera determinación, decidiéndose la suspensión definitiva de este medicamento si nuevamente se reportaba la fracción de eyección anormal, aun en ausencia de síntomas, ya que esta bien documentada la presencia de cardiomiopatía asintomática como una de las variables más frecuentes de expresión clínica secundaria al uso de este tipo de medicamentos como lo demuestra el estudio de Ettinghausen y Cols. (12); además debe considerarse la probable reversibilidad de la lesión cardíaca cuando se suspende la droga antes de que haya daño tisular severo, como la ha demostrado Borow y Cols mediante biopsias de músculo cardíaco y observaciones clínicas (6).

En los 3 casos en que además de la fracción de eyección anormal, se encontraron datos clínicos de insuficiencia cardíaca, se suspendió en forma definitiva el antracíclico.

Lo ideal sería realizar una fracción de eyección basal antes de iniciar el tratamiento con antracíclicos y posteriormente cada 3 meses realizar una determinación hasta concluir el tratamiento ya que se ha considerado que decrementos del 15% en relación a la determinación basal reducen cardiotoxicidad aunque la fracción de eyección permanezca dentro de rangos normales (5).

CONCLUSIONES

El porcentaje de pacientes con cardiotoxicidad detectados por Ecocardiografía fue del 17.9 % elevado en relación con los reportes de la literatura.

No se encontro diferencia significativa en la incidencia de cardiotoxicidad en las diferentes edades pediatricas.

La dosis minima acumulada de Epirrubicina que provoco toxicidad cardiaca fue de 146 mg/m²SC y la maxima fue de 1248 mg/m²SC, por lo, que se debiera vigilar en forma mas estrecha con determinaciones de fracción de eyección al llegar a la dosis acumulada de 100 mg/m²SC.

El seguimiento ideal con fracción de eyección en pacientes que reciben tratamiento con antraciclicos es de una determinación inicial antes del tratamiento y posteriormente cada 3 meses hasta llegar a la maxima dosis recomendada, así como una determinación 3 meses despues de la última dosis.

Es indispensable realizar determinación de la fracción de eyección mediante ecocardiografía en todos los pacientes que reciben antraciclicos, por lo que debería implantarse como un estudio de rutina en esta unidad hospitalaria.

Existe la posibilidad de idiosincracia en relación con la cardiotoxicidad en la población estudiada dada la mayor incidencia global de cardiotoxicidad en relación a la reportada por la literatura.

Se estableció que la cardiotoxicidad por antraciclicos estan en relación directa con la dosis acumulada elevada de antraciclicos e intervalo corto entre las aplicaciones de antraciclicos, -

RESUMEN

Hemos realizado un estudio con 56 pacientes en edad pediátrica entre 1 y 16 años de edad con diversas neoplasias de ambos sexos a los que se les administró algún antraciclínico entre marzo de 1987 a noviembre de 1990 con dosis acumulada que varió entre 42 y 730 mg/m²SC de Adriamicina determinándose la fracción de eyección mediante ecocardiografía para detectar cardiotoxicidad por estos medicamentos, el cual es el efecto secundario más grave; considerándose como índice de cardiotoxicidad una fracción de eyección menor del 60%. Esta fue detectada en 10 de los pacientes (17.9%) presentando 3 de ellos datos clínicos de insuficiencia cardíaca mientras que los otros 7 se encontraban asintomáticos al momento del estudio. Se suspendió el tratamiento con Antraciclínicos en todos los pacientes con fracción de eyección anormal. La ecocardiografía es útil para la detección de variaciones en la función ventricular izquierda como índice de cardiotoxicidad por antraciclínicos, constituyéndose en un método de monitorización especialmente indicado en este tipo de pacientes por ser fácilmente reproducible y no invasivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Young RC. Ozols CE: the Antracycline Antineoplastic Drugs. the New England Journal of Medicine. 1981;305: 139-153.
2. Goorin et al. Congestive Heart Failure due t. Adryamicin cardiotoxicity. Cancer 1981;47:2810-2816.
- 3.- Lefrak EA. Pitha J. Rosenheim S. Gottlieb JA. A. Clinicopathologic Analisis of Adriamycin Cardiotoxicity. Cancer. 1976;37: 1070-1078.
4. Gilladoga AG. et al the Cardiotoxicity of Adriamycin and Daunorubicin in Children. Cancer 1976; 32:302-314.
5. Casans I et al. Ventriculografía Isotópica en el seguimiento de la cardiotoxicidad inducida por 4' Epi-Adriamicina. Revista Española de cardiología 1988;41:89-96.
6. Borow KM. et al Assessment of Left Ventricular Contractility in patients Receiving Doxorubicin. Annals of Internal Medicine. 1983;99:750-756.
7. Bristow MR. et al Early Antracycline Cardiotoxicity. The American Journal of medicine 1978;65:823-932.
8. Isner JM. et al Clinical and Morphologic cardiac findings After Antracycline Chemoteraphy. 1983;51:1167-1174.
9. Rinehart JJ. Lewis RP. Balcerzack SP. Adriamycin Cardiotoxicity in man . Annals of Internal Medicine. 1974;81:475-478.
10. Steiberg JS. et al Acute Arrhythmogenicity of doxorubicin Administration. Cancer 1987; 60: 1213- 1218.
11. Schwartz et al . Congestive Hart Failure and Left Ventricular Dysfunction Complicating Doxorubicin Therapy. The American Journal of medicine 1987;82; 1109-1117.
12. Etinghausen SE. et al Prospective Study of Cardiomyopaty Induced by adjuvant Doxorubicin Therapy in patients Whith Soft-Tissue Sarcomas. Archive surgery 1986;121:1445-1451.
13. Von Hoff DD. et al Prospective Risk Factors for Doxorubicin Induced Congestive Heart Failure Annals of internal medicine 1979;91:710-717.
- 14.-Fries GG. et al Effects of first-dose Doxorubicin on cardiac Rhythm as Evaluated by continuous 24 Hours Monitoring Cancer 1985;56:2762-2764.
15. Gooring AM. et al Initial congetive Heart Failure Six to Ten Years After Doxorubicin Chemoteraphy for Childhood Cancer the Journal of Pediatrics 1990;116:144-147.
16. Miniw EA. Benjamin RS Lee ET GottlingB JA. Adriamycin Cardio myopathy- Risk Factors Cancer . 1977;39:1397-1402.

17. Pombo JF, Troy EL, Russell RO. Left Ventricular Volumes and ejection Fraction by Echocardiography. *Circulation*. 1971;43:480-490.
18. Gutgesell HP, Paquet M, Duff DF, Mc Namara DG. Evaluation of left ventricular size and Fraction by Echocardiography. *Results in Normal Children*. *Circulation*. 1977; 56:278-285.
19. Henry WL, et al. Echocardiography Measurements in normal Subjects. Growth-related changes that occur between Infancy and Early adulthood. *Circulation*. 1977; 23:278-285.
20. Sahani DJ, et al. Recommendations Regarding quantitation in M-Mode Echocardiography. Results of survey of Echocardiography Measurements. *Circulations* 1978;58:1072-1082.
21. Lahtinen MU, Usitupa M, Kuikka J, Lansimies E. Non invasive Evaluation of Antracycline-induced Cardiotoxicity in Man. *Acta medica Scandinavica*. 1982;201-206.
22. Broos KR, et al. Echocardiography in Adriamycin Cardiotoxicity. *Cancer*. 1978; 41: 265-269.
23. Von Hoff DD, Rozenzweig M, Piccart M. The Cardiotoxicity of Anticancer Agents. *Seminars in Oncology*. 1982;9:23-33.
24. Bonadona G. *Advances in Anthracycline Chemotherapy Epirubicin*. 1984. Ed Masson Italia Editori. Milano Italia.
25. Gerber MA, Gilbert EM, Chung KJ. Adriamycin Cardiotoxicity in a child with Wilms tumor. *The Journal of Pediatrics*. 1975;87:629-632.
26. Bristow MR, Masson JW, Billingham Me, Daniels JR. Dose-effect and structure-function relationships in doxorubicin cardiopathy. *American Heart Journal*. 1981;21:709-718.
27. Rwy GA, Jones SE, Friedman MJ, Gaines J, Cruze D. Non invasive cardiac Evaluation of patients Receiving Adriamycin. *Cancer Treatment Reports*. 1978;62:915-922.
28. Fulkerson PK et al. Noninvasive prolife in the prospective Monitoring of Adriamycin Cardiomyopathy. *Cancer Treatment reports*. 1978;62:881-885.