

132  
200. 11237



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
Hospital General Centro Médico "La Raza"  
Instituto Mexicano del Seguro Social

"DURACION DE LA MIELOSUPRESION SECUNDARIA  
A ANTRACICLICOS.  
ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA ADRIAMICINA Y  
EPIRUBICINA".

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA  
P R E S E N T A :

DRA. SILVIA MARGARITA MONTEMIRA JERONIMO

ASESOR DE TESIS:  
DRA. MARTHA AGUILAR MARTINEZ



IMSS

MEXICO, D. F.

ENERO, 1991

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **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 .

Título.....	1
Resumen.....	2
Introducción.....	3
Objetivos.....	4
Antecedentes científicos.....	5
Planteamiento del Problema.....	8
Hipótesis.....	9
Tipo de estudio.....	10
Material y Método.....	11
- Universo de trabajo	
- Metodología	
- Criterios de inclusión	
- Criterios de no inclusión	
- Criterios de exclusión	
- Identificación de variables	
- Método estadístico	
Consideraciones éticas.....	14
Resultados.....	15
Discusión.....	19
Conclusiones.....	21
Tablas y Gráficas.....	22
BIBLIOGRAFIA .....	31

T I T U L O :

" MIELOSUPRESION SECUNDARIA A ANTRACICLI-  
COS. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE ADRIAMI  
CINA Y EPIRUBICINA."

## RESUMEN .

Se estudiaron 79 pacientes oncológicos de la población cautiva en un mes de la consulta externa del Serv.Oncología Pediátrica del Hosp.Gral.Centro Médico La Raza y que dentro de su esquema -- quimioterapéutico se encontró presente un antracíclico.

El objetivo fué tratar de determinar si existía en realidad una mayor mielotóxicidad con adriamicina que con epirubicina como se encuentra referido en la literatura internacional. Se analizaron las biometrias hemáticas y plaquetas previas y posteriores a cada ciclos de quimioterapia en la fecha esperada de recuperación medular. Se compararon las Hb, los leucocitos y las plaquetas tanto en los pacientes que recibieron adriamicina como en los que recibieron epirubicina; para fines de análisis de la mielosupresión se tomo cada ciclo de quimioterapia de cada paciente como dato independiente. Se investigó si la dosis acumulada del antracíclico (ADR o EPI) se encontraba relacionada con el grado de leucopenia y con los valores de neutrófilos absolutos.

Los resultados mostraron que la DA de ambos antracíclicos no modificaba en forma significativa el grado de leucopenia y los niveles de NA. Se observó que con ambos medicamentos la serie que más se afectaba era la blanca (leucocitos) en forma significativa. La disminución en los niveles de Hb solo fué significativa en el grupo que recibió ADR, no siendo así en el grupo que recibió epirubicina. Las plaquetas no se modificaron significativamente en ninguno de los grupos (ADR o EPI).

Se encontró que la toxicidad al menos para los leucocitos en forma comparativa entre ADR y EPI difiere totalmente de lo reportado en la literatura ya que se observó que la EPI fué mas mielotóxica que la ADR en forma significativa ( $P < 0.025$ ).

## INTRODUCCION

Las neoplásias malignas en los niños representan del 1 al 2% de las neoplásias que ocurren en la población total.

Dentro del manejo y tratamiento de éstos niños se encuentra el uso de la quimioterapia, que actualmente junto con la cirugía y la radioterapia su propósito primordial es la erradicación del proceso patológico.

Dentro del manejo quimioterapéutico de los pacientes pediátricos es muy frecuente el uso de un grupo de antibióticos conocidos como antracíclicos, siendo los más utilizados en la actualidad la adriamicina la cual fué aislada en 1969 del *Streptomyces peucetius v. caesius*, y la epirubicina derivado análogo de la primera. Desde que aparecen en el mercado han sido ampliamente estudiadas y se conoce que dentro de sus efectos tóxicos se encuentra principalmente su citotoxicidad anivel cardíaco y a nivel medular, el primero ha sido ampliamente estudiado, no así el segundo. Se ha referido en la literatura internacional que los efectos tóxicos de la adriamicina son mayores que los originados por la epirubicina, viéndose primeramente afectada la serie blanca de los elementos sanguíneos y siguiendo en orden de frecuencia la hemoglobina y finalmente las plaquetas, por lo que en la actualidad tiende a usarse con menor frecuencia la adriamicina.

Debido a este grupo de antibióticos son comunmente utilizados en éste grupo de niños, es importante que el pediatra general tenga conocimiento del comportamiento de la mielosupresión secundaria a éstos medicamentos y sepa establecer prioridades en el cuidado y vigilancia en éste tipo de pacientes.

O B J E T I V O S :

- 1.-Determinar cuales elementos sanguíneos estan involucrados en la mielosupresión, secundaria a los dos antracíclicos-más utilizados: Adriamicina y Epirubicina.
- 2.-Establecer si existe relación directa entre la dosis acumulada de antracíclico y la mielosupresión ocasionada.
- 3.-Establecer que droga (adriamicina o epirubicina), es menos mielotóxica con respecta a la otra.

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

Dentro del manejo quimioterapéutico de los pacientes pediátricos con enfermedades neoplásicas malignas es frecuente el uso de los antracíclicos (antibióticos) y de éstos los más utilizados han sido la Adriamicina y la Epirubicina.

La Adriamicina es un antibiótico antimitótico y citotóxico -- aislado en 1969 del *streptomyces peucetius v. caesius*, ha sido utilizada en la terapia de leucemias agudas linfoblásticas y mieloblasticas, varios tumores sólidos como el carcinoma de mama y pulmón, sarcomas de tejidos blandos y osteogénicos, neuroblastomas, carcinoma de ovario, carcinoma de células transicionales de la vejiga, Tumor de Wilms, sarcoma de Ewing, hepatoma, Carcinoma de tiroides, Enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin (1,2).

Su acción citotóxica es debida a varios mecanismos: a) Alterando al DNA, esto es porque se intercala entre la doble cadena de dicho ácido originando daño local e inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos; b) Formando radicales libres al originar disminución de enzimas reductoras en la membrana, estos pueden causar el rompimiento del DNA, se ha pensado que pueden ser los responsables de la actividad antitumoral, así como de la toxicidad cardíaca y efectos mutágenos; c) Por daño directo sobre la membrana celular (2,3).

Dentro de sus efectos tóxicos se mencionan la estomatitis, -- así como síntomas gastrointestinales tales como las náuseas, vómito y diarrea, tromboflebitis en el sitio de administración, siendo los más importantes su cardiotóxicidad y la mielosupresión (3,4,5)

La dosis recomendada es de 60 mg/m<sup>2</sup>SC cada 3 semanas ó bien de 15 a 20 mg/m<sup>2</sup>SC semanalmente por vía endovenosa, con una dosis tope de 450 mg/m<sup>2</sup>SC (3).



La Epirubicina es un análogo de la adriamicina (Doxorubicina), con un espectro antitumoral clínico similar. Presenta un cambio estructural del grupo hidroxilo (OH) en la posición C4 (ecuatorial - en lugar de axial) del aminoazúcar, dicho cambio produce una disminución de los efectos tóxicos principalmente a nivel de corazón. Se ha reportado que muestra la misma actividad antitumoral en las neoplasias que son sensibles a la adriamicina (2,6,7,8).

Su mecanismo de acción es a diferentes niveles al igual que la adriamicina: puede dañar directamente la membrana celular alterando su función, debido al tamaño de su estructura plana su intercalación entre los filamentos de la doble hélice del DNA es más fácil e inhibe la síntesis del mismo al actuar sobre la DNA-polimerasa, puede originar ruptura directa del DNA a través de los radicales libres y últimamente se ha tratado de explicar su acción cardiotoxicidad relacionada con el deterioro en la captación de los iones de calcio (2,6,7).

Los efectos tóxicos son los mismos que los de la adriamicina pero se refiere que en menor severidad y duración (3,6,7,9).

La dosis recomendada es de 85 a 100 mg/m<sup>2</sup>SC cada 3 semanas y con una dosis tope de 900 mg/m<sup>2</sup>SC. También administrada por vía intravenosa (2,3,6,7,8,10).

La Mielosupresión es una alteración hematológica debida a agentes antiproliferativos que como se sabe carecen de selectividad de acción, es considerada como una de las manifestaciones tóxicas más importante de la terapia con antracíclicos. Pueden afectar las 3 series de manera aislada o en forma global, la leucopenia es el efecto más frecuentemente observado, la trombocitopenia y la anemia son menos comunes. El nadir en el recuento de los glóbulos blancos y plaquetas se alcanza en 10 a 15 días después de administrado el medicamento regresando a los valores normales después de

21 días a partir de la fecha de administración, éste efecto no es acumulativo ya que si se permite el intervalo adecuado (21 días) - entre las aplicaciones, los recuentos de leucocitos y plaquetas regresan a la normalidad (1,2).

La mortalidad directamente relacionada con la MIELOSUPRESION- que ha sido reportada es baja y ha sido debida a sepsis y episodios hemorrágicos de difícil control (5).

Estudios comparativos entre la epirubicina y la adriamicina - al parecer han mostrado que la epirubicina es menos tóxica, alrededor de 2.9 veces, que la adriamicina tanto a nivel miocárdico como a nivel medular (2,9).

Ambas drogas se eliminan principalmente por vía hepato-biliar del 40-45% para la epirubicina y del 30-50% para la adriamicina de la dosis administrada (2,3,6,7,8,10).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Se ha mencionado en la literatura universal que la mielosupresión debida a la adriamicina es más frecuente y severa que la originada por la epirubicina, y que no tiene relación con la dosis acumulada del antracíclico si se permite el intervalo adecuado entre su aplicación secuencial (21 días) y que su efecto mielotóxico mayor es sobre los leucocitos; dado que en el servicio de Oncología Pediátrica del Hosp. Gral. Centro Médico La Raza se tiene la impresión de que la epirubicina es más mielotóxica que la adriamicina. Por lo que surge la inquietud de valorar los elementos sanguíneos, dosis y mielosupresión después de la aplicación del antracíclico y así corroborar o no lo establecido por la literatura.

## H I P O T E S I S :

- H nula-1: Todos los elementos sanguíneos (leucocitos, neutrófilos absolutos, hemoglobina y plaquetas) se ven afectados por la mielosupresión secundaria a la administración de antracíclicos (Adriamicina ó Epirubicina).
- H alt.-1: La serie blanca (leucocitos y neutrófilos absolutos) son los únicos elementos afectados por la mielosupresión secundaria a la administración de antracíclicos (ADR ó EPI)
- H nula-2: La dosis acumulada (DA) de antracíclico - - (ADR ó EPI) no incrementa el efecto tóxico sobre la serie blanca (leucos. y NA).
- H alt.-2: La DA de antracíclico (ADR ó EPI) incrementa el efecto tóxico sobre la serie blanca - (leucocitos y NA).
- H nula-3: La mielotoxicidad secundaria a la administración de adriamicina ó epirubicina es igual.
- H alt.-3: La mielotoxicidad secundaria a la administración de epirubicina es mayor a la de adriamicina.

T I P O   D E   E S T U D I O :

Es un estudio retrospectivo, observacional,  
transversal y comparativo.

## MATERIAL Y METODO:

### - Universo de trabajo:

El expediente clínico de los pacientes pediátricos con neoplasia maligna que hayan recibido en algún momento ó etapa de su tratamiento manejo con adriamicina y/o epirubicina, en la población cautiva del Servicio de Oncología Pediátrica - del Hospital General Centro Médico La Raza.

### - Metodología:

De cada expediente se obtuvo: nombre completo del paciente- número de afiliación, sexo, edad al momento del diagnóstico, número de estudio histopatológico, estado actual del paciente, número de ciclos recibidos con epirubicina y/o adriamicina, dosis individual y acumulada de dichos antibióticos, -biometría hemática completa con recuento plaquetario previa y posterior a cada ciclo de quimioterapia, para determinar-hemoglobina, plaquetas así como el número de neutrófilos ab solutos y leucocitos, se calcularon las diferencias entre - las hemoglobinas, plaquetas y leucocitos de una y otra BHC- (pre y postquimioterapia). Los datos fueron registrados en un formato especialmente diseñado para su concentración.

- Criterios de inclusión:

- Expediente de pacientes de uno u otro sexo.
- Edad comprendida entre los 0 y 16 años.
- Con diagnóstico de neoplásia maligna.
- Que haya recibido tratamiento con adriamicina ó epi rubicina.
- Paciente del Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza.

- Criterios de No Inclusión:

- Pacientes mayores de 16 años de edad.
- Que no hayan recibido en algún momento de su manejo tratamiento con epirubicina ó adriamicina.

- Criterios de Exclusión:

- Expedientes de los pacientes en los que no se encontraron biometrías previas o posteriores a los ciclos con antracíclicos.

- Identificación de variables:

- Variable Dependiente: MIELOSUPRESION. Con disminución de 1 ó más elementos sanguíneos, identificándose cuando las cifras de Hb se encontraron por\_ abajo de los valores considerados como normales para cada grupo de edad, cuando existió leucopenia la cual se clasificó como sigue:

Grado I	3000 - 3999
Grado II	2000 - 2999
Grado III	1000 - 1999
Grado IV	- 1000

- Variable Independiente: ADRIAMICINA. Antibiótico - antracíclico utilizado a dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>SC, con ciclos secuenciales diferentes de acuerdo a la patología de fondo.

EPIRUBICINA. Antibiótico - antracíclico análogo de la adriamicina, utilizado a dosis de 85 a 100 mg/m<sup>2</sup>SC, con ciclos secuenciales de administración de acuerdo a la patología de fondo.

- Método Estadístico:

Para el análisis de los datos generales se utilizó la Estadística Descriptiva, en el análisis de las variables involucradas se utilizó la t-Student pareada y la correlación lineal. Para la comparación entre las cifras de leucocitos en las biometrías control (a los 21 días) entre los dos antracíclicos (ADR y EPI) se utilizó la t-Student para muestras independientes.



CONSIDERACIONES ETICAS:

La información se utilizó confidencialmente y sólo para fines de investigación. Dado que no requirió de métodos invasivos, no modificó el tratamiento y no puso en peligro la integridad del paciente no fué necesaria la autorización por escrito de los familiares.

## RESULTADOS .

Se analizaron los expedientes clínicos de la población cautiva en un mes en la consulta externa del Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Gral. Centro Médico La Raza que fueron manejados con antracíclicos (Adriamicina ó Epirubicina).

De 240 pacientes vistos en la consulta externa, 79 (32.9%) recibieron dentro de su quimioterapia manejo con un antracíclico: Adriamicina ó Epirubicina. De cada uno de ellos se revizaron los ciclos recibidos, los cuales variaron en un rango de 1 a 21 ciclos - con una media de 6.58 ciclos para la epirubicina, y un rango de 1 a 17 ciclos con una media de 6.66 ciclos para la adriamicina.

Se encontraron 50 pacientes del sexo masculino (63.3%) y 29 - pacientes del sexo femenino (36.7%), con una relación masculino:femenino (M:F) de 1.72:1 (cuadro No.1).

La distribución de acuerdo al grupo de edad reportó una mayor frecuencia en el rango de 0-4 años en el que encontramos 30 pacientes (37.9%), siguiéndole el grupo de edad de 10-14 años con 24 pacientes (30.4%), el grupo de 5-9 años con 22 pacientes (27.9%) y - el grupo para mayores de 15 años sólo con 3 pacientes (3.8%). El - rango de edad fué de 6 meses a los 15 años con una media de  $7.9 \pm 4.7$  años (cuadro No.2).

Los padecimientos involucrados en orden de frecuencia fueron: osteosarcoma con 22 pacientes (27.9%), linfomas no Hodgkin con 15-pacientes (18.9%), el nefroblastoma (Tumor de Wilms) con 10 pacientes (12.7%), la Enfermedad de Hodgkin con 8 pacientes (10.1%), el rhabdomyosarcoma y el retinoblastoma con 6 pacientes cada uno (7.6%) el neuroblastoma con 4 pacientes (5%), hepatoblastoma con 3 pacientes (3.7%) y el sarcoma renal, schwannoma, meduloepiteloma, his-

tiocitosis y tumor neuroectodérmico con 1 paciente cada uno (1.3%) (cuadro No.3).

Para fines de análisis de la mielosupresión se utilizó cada ciclo de quimioterapia de cada paciente como dato independiente, encontrando que la distribución de acuerdo al grado de leucopenia secundaria a la administración de epirubicina fue: con grado 0 198 casos (70%), con grado I 59 casos (20.8%), grado II con 21 casos (7.4%), grado III con 5 casos (1.8%) y ningún caso llegó al grado IV de leucopenia (Cuadro No.4).

La leucopenia mostrada por la adriamicina fue: grado 0 con 220 casos (75.0%), grado I con 42 casos (14.4%), grado II con 26 casos (8.9%), grado III con 5 casos (1.7%) y ningún caso llegó al grado IV de leucopenia (Cuadro No.5).

Se estudiaron las biometrías hemáticas (BHC) previas a la aplicación de quimioterapia y el control de la misma a los 21 días de haberse administrado la dosis de antracíclico.

Se utilizó la prueba t-Student pareada en el análisis de la hemoglobina previa y posterior a quimioterapia, de los casos a los que se les administró adriamicina, siendo significativa con una  $P < 0.01$  lo cual nos indica que si existió una disminución en las cifras de Hb secundaria a la aplicación del antracíclico, aún cuando ya había transcurrido el tiempo necesario de recuperación medular y por lo tanto la serie roja si se vió afectada por el antibiótico.

En el análisis de la serie blanca también se utilizó la prueba de t-Student pareada con las cifras de leucocitos previas y posteriores a la administración de ADR, resultando significativa con una  $P < 0.005$  por lo que ésta serie también se vió afectada mostrando una disminución en las cifras de leucocitos en los controles posteriores a la administración del antracíclico a pesar de haber-

transcurrido el tiempo requerido de recuperación medular.

En el caso de las plaquetas, también se utilizó la prueba de t-Student pareada la cual no fué significativa ya que mostró una  $P > 0.05$  lo que nos indica que las plaquetas no tuvieron un descenso importante en los estudios controles en la fecha esperada de recuperación medular.

Se hizo un análisis entre la dosis acumulada por m2SC de adriamicina y los neutrófilos absolutos, obteniéndose un coeficiente de correlación lineal de  $-1 \times 10^{-1}$ , ésto nos indica que sí existió una disminución en el número de neutrófilos absolutos a medida que se incrementaba la dosis acumulada (DA) del antracíclico, pero que no fué estadísticamente significativa, ver gráfica No. 1.

También se obtuvo el coeficiente de correlación lineal entre la DA/m2SC de la adriamicina y el grado de leucopenia, siendo de  $7.195 \times 10^{-3}$  lo que nos indica que sí existió cierto grado de leucopenia a medida que se incrementaba la DA del antracíclico pero que no fué estadísticamente significativo, ver gráfica No.2.

En los pacientes que recibieron tratamiento con epirubicina, también fueron valoradas las biometrias hemáticas (BHC) previas y posteriores a la administración del antracíclico en la fecha esperada de recuperación medular.

Para el análisis de las Hb previas y posteriores a quimioterapia se utilizó la prueba de t-Student pareada, la cual no fué significativa por una  $P > 0,05$  lo que indica que no hubo una disminución importante en las cifras de Hb secundarias a la administración del antracíclico durante el tiempo de recuperación medular, por lo tanto la serie roja no se vió afectada.

En la serie blanca también se utilizó la t-Student pareada utilizando las cifras de leucocitos previas y posteriores a quimioterapia, obteniéndose una  $P < 0.02$  la cual es estadísticamente significativa y nos indica que sí hubo una disminución importante en las cifras de los leucocitos posterior a la administración de epirubicina aún cuando ya había transcurrido el tiempo requerido de recuperación medular, por lo tanto la serie blanca si se vió afectada por el antracíclico.

En el análisis de las plaquetas también fué utilizada la prueba de t-Student pareada, la cual mostró una  $P > 0.05$  y por lo tanto no significativa ya que el descenso de plaquetas no fué importante durante el transcurso de recuperación medular.

También se hizo el análisis entre la dosis acumulada/m2SC de la epirubicina con las cifras de neutrófilos absolutos obteniéndose un coeficiente de correlación lineal de  $-8.03 \times 10^{-3}$  indicándonos que la disminución de los NA a medida que se incrementó la DA del antracíclico no es importante y por lo tanto no significativa desde el punto de vista estadístico, ver gráfica No.3.

Se obtuvo el coeficiente de correlación lineal entre la DA de epirubicina por m2SC y el grado de leucopenia en las BHC a los 21 días de haberse administrado el antracíclico, siendo de  $-1.4 \times 10^{-1}$  no significativo, sin embargo en valores absolutos existe una leve disminución en el grado de leucopenia contrario a lo esperado.

Para la comparación entre las cifras de leucocitos en las biometrias posteriores a la quimioterapia entre los 2 antracíclicos, se utilizó la t-Student para muestras independientes obteniéndose una  $P < 0.025$  siendo estadísticamente significativa e indicándonos que la epirubicina es más mielotóxica que la adriamicina por lo menos para los leucocitos.

## DISCUSION .

En el presente estudio realizado en 79 pacientes de la población cautiva en un mes de la consulta externa del Servicio de Oncología Pediátrica del Hosp.Gral. Centro Médico La Raza, podemos observar que la frecuencia de neoplasias malignas en niños obtenida por grupo de edad, la cual fué mayor en el rango de 0-4 años(37.9%) es similar a la referida por la literatura internacional (11).

La distribución por sexo que fué mayor en el sexo masculino -- (63.3%) en comparación con el femenino (36.7%), al igual que la relación entre M:F que fué de 1.72:1, también fué similar a lo reportado por la literatura (11).

Los padecimientos involucrados en el estudio fueron principalmente el osteosarcoma (27.9%), los linfomas no Hodgkin (18.9%), el nefroblastoma o Tumor de Wilms (12.7%), la Enfermedad de Hodgkin - (10.1%), los rhabdomyosarcomas y el retinoblastoma (7.6% cada uno)- el neuroblastoma (5%), el hepatoblastoma (3.7%), el sarcoma renal, schwannoma, meduloepitelioma, histiocitosis y tumor neuroectodérmico (1.3% cada uno); todos ellos referidos en la literatura como -- sensibles a la acción de los antracíclicos (1,2,6).

El número de ciclos que recibieron los pacientes estuvo en el rango de 1 a 21 ciclos ( $\bar{x}$ =6.58) para la epirubicina; y de 1 a 17 - ciclos ( $\bar{x}$ =6.66) para la adriamicina, los cuales fueron similares a los referidos en estudios comparativos previos para cada patología (2,6,7,8).

Se ha referido en la literatura que el grado de mielosupresión es mayor con la administración de adriamicina que con la de epirubicina, siendo principalmente afectada la cifra de leucocitos y secundariamente los valores de hemoglobina y plaquetas; en nues-

tro estudio observamos que el orden en que se vieron afectados los componentes sanguíneos para cada uno de los antracíclicos fué -- igual al referido en estudios previos. Los leucocitos tanto con adriamicina como para epirubicina obtuvieron una significancia estadística, con una  $P < 0.005$  y  $P < 0.02$  respectivamente; para los valores de Hb sólo fueron significativos ( $P < 0.01$ ) para el grupo de pacientes que recibieron adriamicina y la disminución de plaquetas no fué significativa para ninguno de los 2 grupos ( $P > 0.05$ ).

Así mismo encontramos que la toxicidad para los leucocitos en forma comparativa entre adriamicina y epirubicina difiere totalmente de lo reportado en la literatura universal, ya que observamos que la epirubicina es más mielotóxica que la adriamicina en forma significativa ( $P < 0.025$ ).

## CONCLUSIONES .

- 1.-Todos los elementos sanguíneos (leucocitos, neutrófilos absolutos, hemoglobina y plaquetas) se ven afectados por la mielosupresión secundaria a la administración de antracíclicos (adriamicina ó epirubicina) siendo más evidente a nivel de los leucocitos.
- 2.-El efecto tóxico sobre el grado de leucopenia no se vé modificado en forma significativa en base a la dosis acumulada de antracíclico (ADR ó EPI).
- 3.-El efecto tóxico sobre los neutrófilos absolutos de la dosis acumulada de adriamicina (ADR) se vé incrementado en forma absoluta, aunque no en forma significativa.
- 4.-El efecto tóxico sobre los neutrófilos absolutos de la dosis acumulada de la epirubicina no se vé modificado en forma significativa.
- 5.-La mielotoxicidad representada en los leucocitos secundaria a la administración de epirubicina es mayor que la representada por la adriamicina.



DISTRIBUCION POR SEXO DE 79 PACIENTES  
ONCOLOGICOS.

SEXO	No. CASOS.	%
Masculinos	50	63.3
Femeninos	29	36.7
T O T A L	79	100.0

M:F = 1.72:1

Cuadro No. 1

DISTRIBUCION POR GRUPO DE EDAD DE 79  
PACIENTES ONCOLOGICOS.

Grupo de edad.	No. de casos.	%
0 - 4 años	30	37.9
5 - 9 años	22	27.9
10 - 14 años	24	30.4
Mayor 15 años	3	3.8
T O T A L	79	100.0

$$\bar{X} = 7.29 \pm 4.37 \text{ años}$$

Cuadro No. 2

DISTRIBUCION POR PADECIMIENTOS DE 79  
PACIENTES ONCOLOGICOS.

Padecimiento	No. Casos	%
Osteosarcoma	22	27.9
Linfoma No Hodgkin	15	18.9
Nefroblastoma	10	12.7
Enf. de Hodgkin	8	10.1
Rabdomiosarcoma	6	7.6
Retinoblastoma	6	7.6
Neuroblastoma	4	5.0
Hepatoblastoma	3	3.7
Sarcoma Renal	1	1.3
Schwannoma	1	1.3
Meduloepitelioma	1	1.3
Histiocitosis	1	1.3
Tumor neuroectodérmico	1	1.3
TOTAL:	79	100.0

Cuadro No. 3

DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON  
EPIRUBICINA POR GRADO DE LEUCOPENIA.

Grado de Leucopenia	No. Casos	%
0	198	70.0
I	59	20.8
II	21	7.4
III	5	1.8
IV	0	0.0
TOTAL :	283	100.0

Cuadro No. 4

DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON  
ADRIAMICINA POR GRADO DE LEUCOPENIA.

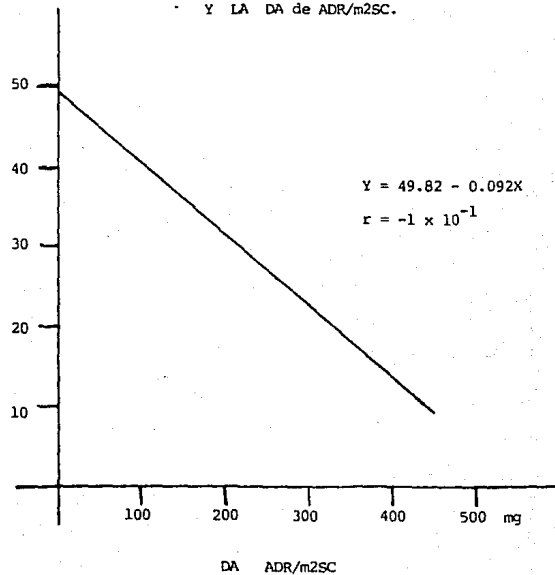
Grado de Leucopenia	No. Casos	%
0	220	75.0
I	42	14.4
II	26	8.9
III	5	1.7
IV	0	0.0
TOTAL :	293	100.0

Cuadro No. 5

COEFICIENTE DE CORRELACION LINEAL ENTRE NEUTROFILOS ABSOLUTOS

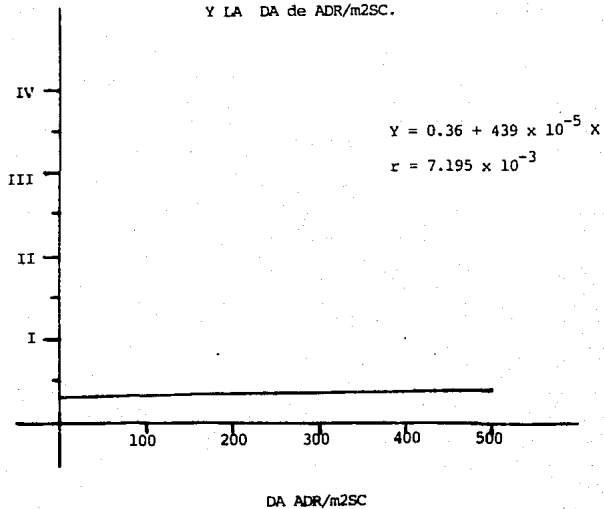
Y LA DA de ADR/m2SC.

NEUTROFILOS  
ABSOLUTOS  
(NA)



Gráfica No. 1

COEFICIENTE DE CORRELACION ENTRE EL GRADO DE LEUCOPENIA  
Y LA DA de ADR/m2SC.

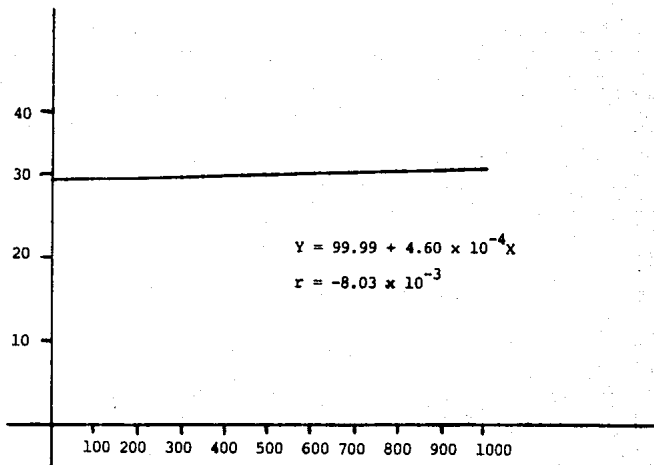


Gráfica No. 2

COEFICIENTE DE CORRELACION LINEAL ENTRE NEUTROFILOS ABSOLUTOS

Y LA DA de EPI/m2SC.

NEUTROFILOS  
ABSOLUTOS  
(NA).



DA EPI/m2SC

Gráfica No. 3

- 29 -

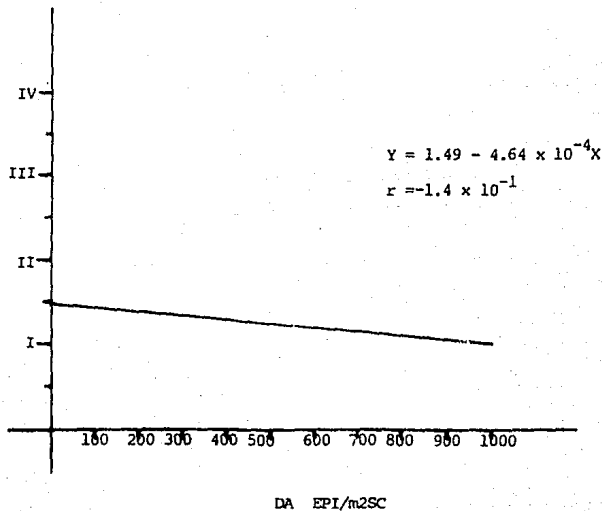
ESTA  
TESTS  
NO DEBE  
SALIR DE LA  
BIBLIOTECA



COEFICIENTE DE CORRELACION LINEAL ENTRE EL GRADO DE  
LEUCOPENIA Y LA DA de EPI/m2SC.

- 30 -

GRADO DE  
LEUCOPENIA



Gráfica No. 4

B I B L I O G R A F I A .

- 1.-Bonadonna G, Robustelli G: Manual de Oncología Médica. Ed.Masson Italia. Barcelona. 1983. 881-89.
- 2.-Adriamicina. Monografía. Farmitalia Carlo Erba.1978. 1-60.
- 3.-Chachoua A, Hochster H, Mujjia F: Doxorubicin en, Droz J, Cvitkovic E, Armand J, Khoury S: Handbook of chemotherapy in clinical oncology. Ed.F.I.I.S. Paris. 1988.125-32.
- 4.-Benjamin R, Wiernik P, Bachur N: Adriamycin Chemotherapy-Efficacy and Safety and Pharmacological Basis of an Intermittent Single High-Dose Schedule. Cancer. 1974. 33:19-27.
- 5.-Wang J, Cortes E, Sinks L, Holland J: Therapeutic effect and --toxicity of adriamycin in patients with neoplastic disease. Cancer. 1971. 29:837-43.
- 6.-Farmorubicin. Monografía. Farmitalia Carlo Erba.1984.1-60.
- 7.-Bonadonna G: Advances in anthracycline chemotherapy: Epirubicin Ed.Masson Italia. Milano. 1984. 1-193.
- 8.-Robert J, Vrignaud P, Nguyen-Ngoc, et al: Comparative Pharmacokinetics and Metabolism of Doxorubicin and Epirubicin in Patients with Metastatic Breast Cancer. Cancer Treat.Rep. 1985.69:633-40
- 9.-Brambilla C, Rossi A, Bonadonna G, et al: Phase II Study of Doxorubicin versus Epirubicin in Advanced Breast Cancer. Cancer --- Treat.Rep.1986. 70:261-66.
- 10.-Broggini M, Colombo T, Martini A, et al: Studies on the comparative distribution and biliary excretion of doxorubicin and 4'--epi-doxorubicin in mice an rats. Cancer Treat.Rep. 1980.64:897-904.
- 11.-Lanzkowsky P: Pediatric Oncology. A treatise for the clinician. Mc-Graw Hill Book Co. U.E.A. 1983. 1-345.