



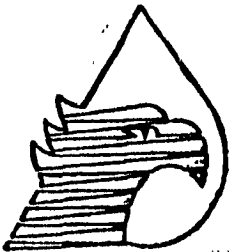
11227
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

129
249

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
Hospital Central Sur de Alta Especialidad
P E M E X

"EVALUACION DE LA GARDIOTOXICIDAD DE LA
ANTRACICLINA EN INFUSION CONTINUA VS
INYECCION EN BOLO."

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A:
DR. GUILLERMO WILSON GOMEZ



TUTOR DE LA TESIS:
DR. MIGUEL A. DELGADO TOLEDANO

MEXICO, D. F. MARZO DE 1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1996

TESIS CON
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 esta 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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

**HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
PETRÓLEOS MEXICANOS**

**"Evaluación de la cardiotoxicidad de la antraciclina en infusión continua vs
inyección en bolo."**

Autor de la tesis:

Dr. Guillermo Wilson Gómez.

Residente del tercer año de la especialidad de:

MEDICINA INTERNA

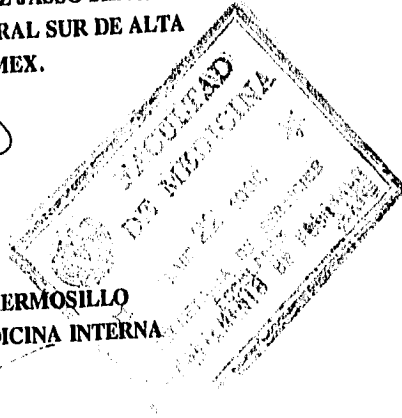
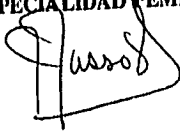
TUTOR:

Dr. Miguel A. Delgado Toledano

ASESOR:

Dr. Patricio Azaola Espinosa

DR. JOSÉ DE JESÚS GONZÁLEZ JASSO SILVA
DIRECTOR DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA
ESPECIALIDAD PEMEX.



DR. JESUS CABALLERO HERMOSILLO
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA



DRA. LAURA MORENO ALTAMIRANO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN



DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA



DR. MIGUEL A. DELGADO TOLEDANO
TUTOR DE LA TESIS



DEDICATORIA

A mis maestros que sin su valiosa ayuda nada hubiera sido posible

Dr. Miguel A. Delgado Toledano

Dr. Patricio Azaola Espinosa

Dr. Alejandro Arce Salinas

Dr. Franz Pérez Ancona

Dr. Jesús A. Caballero Hermosillo

Dr. Arturo Ballesteros Amozurrutía

Dr. Samuel Guizar Flores

A mis compañeros por el ánimo, amistad y comprensión durante 3 años.

Dr. Juan Manuel Torres Salazar

Dr. Carlos B. González Sánchez

Dr. Fredy Dominguez Sosa

Dra. Adela Flores Espinosa

Dra. Guadalupe Avila Camacho

Dr. Gerardo Franco Cárdenas

Una mención muy especial para:

Mis padres: Santiago y María

**Mis hermanos: Carlos, Luis Enrique, Santiago, Norma, Rubén Arturo †,
Walter, Estrella, Guillermo †, Bertha María, Ivan y Ruth María †.**

**A mi compañera inseparable, por su cariño y comprensión: María
Lourdes Hernández.**

INTRODUCCION.

Las antraciclina son antibióticos aromáticos, policíclicos, pigmentados de rojo, aislados del hongo *Streptomyces actinomiceto*¹ dentro de las drogas antitumorales, estas son las que poseen mayor espectro de actividad en neoplasias humanas ².

Di Marco en Italia, y Dubost de París en 1964, aislaron por primera vez la daunomicina y la rubidomicina como originalmente se le llamó a lo que hoy conocemos como daunorrubicina^{3,4}. El nombre de antraciclina fué creado por Brockman al final de la década de los cincuenta por la presencia de un antraquinona cromófoya y el sistema de anillo policíclico en la estructura química, que es similar a las tetraciclinas.

En 1969, Arcamone sometió al *Streptomyces* a los efectos mutagénicos del N-nitroso-n-metyl uretano y de esto se derivó un antibiótico pigmentado de rojo diferente al que le llamó adriamicina y posteriormente doxorrubicina ⁵. La doxorrubicina es hoy en día el agente antitumoral con mayor espectro de actividad, incluyendo la daunorrubicina, como lo demostró Di Marco en 1969^{2,6}. Existen más de 2000 análogos de antraciclina pero únicamente se dispone de 5 de estos para su uso, la idarrubicina junto con las dos originales son las únicas disponibles en Estados Unidos, ninguno de estos análogos tiene mayor eficacia antitumoral que la daunorrubicina y doxorrubicina aunque algunas han demostrado ser menos tóxicas². El mecanismo de acción principal de las antraciclina es inhibir la síntesis del DNA al intercalar bases pares ocasionando muerte celular⁷. Estos medicamentos juegan un papel muy importante en el tratamiento de neoplasias hematológicas como la leucemia aguda y linfomas, en el carcinoma de mama, pulmón , tiroides y en sarcomas de tejidos blandos y huesos⁸.

En 1976 el grupo de Oncología del suroeste en los Estados Unidos demostró la utilidad de la doxorubicina en combinación con otras drogas (ciclofosfamida, vincristina y prednisona) en el manejo de pacientes con linfoma no Hodgkin de grado alto e intermedio de malignidad, ya que se logró remisión completa en más del 65% de los casos⁹. Durante la década de los setenta, con el uso combinado de daunorrubicina y cytarabina se confirmó la superioridad de éstas dos drogas en el manejo de leucemia aguda mielógena al observar mayor número de remisión^{10,11}. A pesar de su gran utilidad, los efectos cardiotoxicos de las antraciclinas limitan su uso¹². Gottlieb y Lefrak en 1973 reconocieron por primera vez la asociación de cardiotoxicidad por doxorubicina con la dosis acumulada y propusieron que ésta no excediera 550 mg/m² de superficie corporal^{13,14}. Estudios posteriores también mostraron una relación directa entre la aparición de falla cardíaca y la dosis total acumulada de doxorubicina con una frecuencia que varía del 3% con 400 mg/m², al 7% con 550 mg/m² y 18% con 700 mg/m², estas observaciones confirmaron la validez de la recomendación inicial de limitar la dosis total acumulada en menos de 550 mg/m² de superficie corporal^{15,16}.

La cardiotoxicidad por antraciclinas puede presentarse de tres formas ¹⁷: 1.- Efectos agudos, que ocurren durante y poco después (horas) de la administración en bolos y que consisten principalmente de taquiarritmias supraventriculares, cambios electrocardiográficos que ocurren con mayor frecuencia en el segmento ST, disminución del voltaje en los complejos, aplanamiento en la onda T, ectopias atriales y ventriculares. Es poco frecuente observar arritmias ventriculares letales. Estos efectos transitorios suelen afectar al 40% de los pacientes, no parecen depender de la dosis o de la forma de administración y no están relacionadas al desarrollo de cardiomiopatía. A menos que se detecten arritmias ventriculares potencialmente letales el desarrollo de cambios transitorios electrocardiográficos rara vez obliga a la suspensión del medicamento^{18,19,20}.

2.- Efectos subagudos, son aquellos notados durante días o semanas después de la administración en bolos de antraciclina, son aquellos notados durante días o semanas después de la administración en bolos de antraciclina, son raros, consisten en miocarditis tóxica o pericarditis y se han relacionado más con el uso de daunorrubicina^{17,18,21}.

3.- Efectos crónicos, son aquellos que se presentan durante semanas o meses después de la administración de la droga y consisten en daño a la célula miocárdica, en estos casos la cardiotoxicidad está relacionada a la dosis acumulada y puede culminar en insuficiencia cardíaca congestiva. Sin duda, ésta es la forma más importante de cardiotoxicidad por antraciclina. Se han descrito secuelas tardías que ocurren después de cinco años de completar la terapia, pueden culminar en insuficiencia cardíaca y se consideran también efectos crónicos.

La cardiomiopatía por antraciclina puede presentarse con dosis tan pequeñas como 40 mg/m², usualmente la falla cardíaca es ventricular izquierda o biventricular aunque se ha informado disfunción cardíaca derecha en forma selectiva¹⁶.

La patogénesis del daño miocárdico por antraciclina no es bien conocida, sin embargo se considera que es diferente al mecanismo por el cual daña a la célula tumoral²². Entre las causas más importantes se mencionan alteraciones de la membrana celular con sobrecarga de calcio, depleción o inhibición competitiva de Coenzima Q10, alteraciones del metabolismo de carnitina y lo que ha recibido mayor atención la formación de radicales libres de oxígeno con daño del sistema de transporte mitocondrial^{17,23,24}.

Las alteraciones patológicas pueden ser subagudas (24 hrs posterior a la administración de antraciclina) e incluyen hipereosinofilia de los miocitos, acumulación de material hialino, granulación de citoplasma, infiltrado inflamatorio polimorfonuclear²⁵ y alteraciones

crónicas que se caracterizan por pérdida de los elementos contráctiles de los miocitos. Estos cambios son observados principalmente en los estadios tempranos por microscopía electrónica.

La progresión de la cardiotoxicidad puede evaluarse por la escala de Billingham²⁶. Existen condiciones que modifican el riesgo de cardiotoxicidad por antraciclina además de la dosis acumulada:

Dosis más frecuentes y más bajas resultan en menor toxicidad cardíaca sin comprometer su actividad antitumoral^{27,28}. La administración por infusión intravenosa continua de doxorubicina en 48 y 96 horas reduce la cardiotoxicidad por disminución del nivel pico plasmático de la droga sin modificar su actividad antitumoral, la administración de doxorubicina en inyección estándar logra un nivel pico plasmático de 1.34 ug/ml, que es superior al alcanzado con infusión de 24 horas 0.237 ± 0.024 , de 48 horas 0.133 ± 0.012 y de 96 horas 0.097 ± 0.009 ug/ml^{29,30}, infusiones de 6 horas no han mostrado disminución de la cardiotoxicidad³¹.

El uso de depurador de radicales libres de oxígeno se ha intentado como una medida para disminuir la cardiotoxicidad, así la bispiperazinedione ICRF-187 es el único de estos medicamentos que ha demostrado utilidad^{32,33,34}.

La radiación mediastinal ha demostrado incrementar el riesgo de cardiotoxicidad por antraciclina, más de 600 rads en el ápex cardíaco, se considera un factor de riesgo^{16, 19, 35, 36, 37}. La enfermedad cardíaca previa, hipertensión arterial sistémica, edades extremas, desnutrición y uso concomitante de otras drogas cardiotoxícas incrementan el riesgo de toxicidad por antraciclina^{15, 16, 19, 35, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47}.

La falla cardíaca inducida por antraciclinas puede ser precipitada por sobrecarga de volumen, trauma quirúrgico, anestesia general, abuso de alcohol, anemia, hipoproteinemia e infección^{23,24}.

La presentación clínica más frecuente incluye taquicardia, tos no productiva, distensión de las venas del cuello, galope, estertores, edema de miembros inferiores, hepatomegalia y cardiomegalia^{16,48}.

Un punto importante en cuanto a la cardiotoxicidad por antraciclinas son los métodos usados para detectar la alteración en una etapa temprana. Estudios radiográficos de tórax, electrocardiografía, intervalo de tiempo sistólico e intervalo QRS- Korotkoff han demostrado no ser de utilidad^{49,50,51,52,53,54}. La ecocardiografía bidimensional, modo M y doppler son métodos que se emplean para detectar cardiotoxicidad por antraciclinas y su utilidad ya ha sido demostrada (disminución de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica ventricular izquierda, miocardiopatía dilatada y derrame pericárdico)^{51,55,56}. Se ha sugerido que la ventriculografía radionuclear en reposo y más aún, con ejercicio es el método más útil en la evaluación del paciente que recibe antraciclinas y se han propuesto guías para el monitoreo a este respecto^{12,57,58,59}.

La biopsia endomiocárdica de la porción apical del septum ventricular derecho por vía yugular interna derecha se ha evaluado en estos pacientes, se ha intentado por medio de escalas predecir toxicidad, sin embargo, los hallazgos son controversiales^{35,56,60,61}, signos histológicos de toxicidad cardíaca fueron observados en 7 de 20 pacientes (35%) con datos clínicos de toxicidad y en 23 de 44 pacientes (52%) sin toxicidad clínica, se encontraron signos morfológicos de cardiotoxicidad desde leve hasta extensos en un estudio de necropsia⁴⁸.

La falla cardíaca inducida por antraciclina tiene un mal pronóstico, con una mortalidad que va del 27 al 60%^{16,19}, el manejo no difiere del usado para otras formas de falla cardíaca y deben emplearse todas las medidas necesarias ya que la función cardíaca puede mejorar o normalizarse posterior a la suspensión de la antraciclina y al manejo^{16,62}.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA :

Considerando que debido a la cardiotoxicidad que conllevan las antraciclina, su uso se limita a dosis total acumulada de 550 mg/m² SC, de ahí que se han intentado varios métodos con el propósito de poder usar dosis superiores necesarias en muchas neoplasias.

Infusiones prolongadas de la droga en 48 y 96 horas, que disminuyen el nivel pico plasmático ha mostrado ser menos cardiotoxicas, además permiten administrar 30% más de la dosis tope establecida. Sin embargo, la administración en esta forma resulta más compleja por la necesidad del uso de bombas de infusión portátiles y catéter de larga permanencia, además de mayor estancia hospitalaria.

El uso de infusiones en un período más corto que también disminuye el nivel pico plasmático de la droga y es más fácil administración no ha sido evaluada.

Se decidió realizar un estudio comparando la cardiotoxicidad de las antraciclina, evaluada ésta con ecocardiografía bidimensional, Modo M y doppler en padecimientos hematológicos malignos (leucemia aguda y linfoma no Hodgkin) administrando la droga en dos formas diferentes, infusión continua de 24 hrs versus la inyección en bolo en una hora.

OBJETIVO GENERAL:

1. Valorar la incidencia de cardiotoxicidad de acuerdo a dos esquemas diferentes de administración de antraciclinas, uno en bolo de 60 minutos y el otro de infusión continua de 24 hrs, en padecimientos hematológicos malignos.

HIPOTESIS:

Administrar antraciclinas en infusión continua de 24 hrs produce menor cardiotoxicidad que la inyección habitual en bolo.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo, longitudinal y aleatorio.

PACIENTES Y METODOS

Todos los pacientes con leucemia aguda y linfoma no Hodgkin de grado intermedio y alto de malignidad que cumplieron con los siguientes:

Criterios de inclusión:

1. Diagnóstico de leucemia aguda con examen de médula ósea que confirme el diagnóstico.
2. Diagnóstico de linfoma no Hodgkin de grado intermedio o alto de malignidad, confirmado con estudio histopatológico.
3. Edad mayor de 15 años y menor de 65.
4. Que requirieron manejo con antraciclinas en forma semanal, mensual o bimensual por un período de 6 a 12 meses.
5. Se incluyeron pacientes que recibieron otras drogas antitumorales conjuntamente sin efectos cardiotoxicos y usados en este tipo de neoplasias hematológicas.

Criterios de Exclusión :

1. Uso previo de antraciclinas.
2. Enfermedad cardíaca previa al inicio de antraciclinas (incluyendo cardiopatía isquémica y miocardiopatías de cualquier etiología).
3. Hipertensión arterial sistémica.
4. Uso de otras drogas cardiotoxicas.
5. Radiación mediastinal con más de 600 Rads al ápex cardíaco.

Los pacientes se dividieron en dos grupos en forma aleatoria y recibieron la dosis habitual de antraciclina calculada por metro cuadrado de superficie corporal que se administró en dos formas: el primer grupo; de 8 pacientes (4 mujeres y 4 hombres), con una edad promedio de 30 años (17-60), de los cuales 6 tuvieron leucemia aguda y 2 linfoma, recibieron una dosis promedio de antracíclicos de 500 mg/m² de SC (350 a 950) como inyección en bolo diluido en 200 ml de solución Dextrosa al 5% durante 60 minutos, con un tiempo de seguimiento de 8 meses (2-16). El segundo grupo; de 8 pacientes (5 hombres y 3 mujeres), con una edad promedio de 24 años (17-60), de ellos 6 tuvieron leucemia aguda y 2 linfoma, recibieron una dosis promedio de antracíclicos de 520 mg/m² de SC (375-800), diluido en 200 ml de solución Dextrosa al 5% en infusión continua de 24 hrs y tuvieron un tiempo promedio de seguimiento de 10 meses (2-23)Tabla 1. A todos los pacientes se les realizó ecocardiograma bidimensional, Modo M y doppler basal, después de haberse confirmado el diagnóstico, al completar 200, 400 y 550 mg/m²SC, se les realizó además electrocardiograma basal, así como antes y después de cada ciclo de tratamiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó la prueba T de student para comparar las variables cuantitativas y la prueba X² para comparar las variables cualitativas.

VARIABLES OPERATIVAS

TOXICIDAD CARDIACA: Se considera cuando el ecocardiograma revela una fracción de expulsión (FE) del ventrículo izquierdo (VI) menor de 53% o cuando existe una disminución del 10% o más asociado a una FE menor o igual a 50%, así como una fracción de acortamiento menor de 24%, para esto se requirió de ecocardiograma basal con índices de función sistólica normales.

DAÑO TEMPRANO DE LA RELAJACION VENTRICULAR: Cuando el TRIV es mayor de 100 ms, reducción en la amplitud de la onda E, incremento en la amplitud de la onda A, porcentaje de velocidad E/A menor de 1 y un tiempo prolongado de desaceleración de la onda E (mayor de 240 ms). Fue requisito contar con ecocardiograma basal con todos los índices de función diastólica dentro de parámetros normales para considerar disfunción diastólica del VI secundario a toxicidad por antraciclina.

ALTERACIONES EN LA MOVILIDAD DEL MIOCARDIO: Si en el ecocardiograma se registra hipocinesia, acinesia o discinesia, y el estudio basal muestra movilidad normal, se considera toxicidad cardíaca por antraciclina.

RESULTADOS

Fueron evaluados un total de 16 pacientes, dos de los pacientes del grupo que recibió la droga en inyección en bolo mostraron una fracción de expulsión (FE) menor del 53% y fracción de acortamiento (FA) menor del 24%. En el grupo que recibió la antraciclina en infusión continua no se presentaron cifras anormales de FE y FA.

Hubo una tendencia en la FE y FA a disminuir en la dosis de $400\text{mg}/\text{m}^2$ de SC en el grupo que se administró la antraciclina en inyección en bolo aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.083$ y $p=0.053$ respectivamente) Gráfica 1 y 2.

En cuatro pacientes del grupo de administración en bolo y en dos del grupo de administración en infusión continua, se documentó alteración de la función diastólica del VI Gráfica 3.

Dos pacientes de cada grupo presentaron anomalía de la movilidad global o segmentaria del VI Gráfica 4.

Se presentaron datos de insuficiencia cardíaca (IC) en dos pacientes del grupo que recibió la droga en inyección en bolo y en 1 paciente del grupo de infusión continua. En total, cuatro pacientes del grupo de inyección en bolo y dos pacientes del grupo de infusión continua cumplieron con los criterios ecocardiográficos establecidos para toxicidad cardíaca ($Z=0.516$, $p=0.606$).

No se presentó alguna complicación asociada a la forma de administrar la droga.

DISCUSION :

La toxicidad cardíaca es la principal limitante para la administración de antraciclina, esto obliga a usar una dosis que no supere entre 450 - 500 mg/m² de SC, a pesar de que en muchos casos se requiere su uso a dosis mayores.

En este estudio se encontró toxicidad cardíaca en 12.5% a dosis de 400 mg/m² SC, 11% con dosis de 550 mg/m² SC y 60% a dosis mayores. Otros autores (Minow y cols., Von Hoff y cols, y Sewa y cols.) han referido de 3.7 a 18% de toxicidad cardíaca a dosis de 400, 550 y más de 550 mg/m² SC de antraciclina. Esta incidencia mayor de toxicidad cardíaca informada en este trabajo probablemente se deba a que los pacientes estudiados en el presente estudio recibieron esquemas de quimioterapia en donde se asocia una antraciclina y un derivado antracíclico, con efectos tóxicos semejantes sobre el músculo cardíaco. Los estudios iniciales que han informado una incidencia menor de cardiotoxicidad se realizaron en pacientes con cáncer de mama y con el uso de una sola antraciclina.

El menor riesgo de toxicidad cardíaca que se observó en el grupo de infusión continua puede estar en relación a la disminución del nivel pico plasmático de la droga.

Esta forma de administración de la droga es segura y no incrementó las complicaciones propias a la forma común de aplicación.

En esta serie, 6 pacientes de cada grupo se encontraron en remisión completa, con un promedio semejante en cada grupo estudiado, por lo que se considera que la actividad antitumoral de la droga no se modifica.

Debido a lo pequeño de la muestra y el tiempo de seguimiento de este estudio, no fué posible definir si la infusión continua de 24 horas permite administrar mayor cantidad de la droga que la infusión habitual en bolo y si el porcentaje de remisión completa y el tiempo de esta que se obtiene con infusión continua en estos pacientes es superior al logrado con la manera habitual de administración de la antraciclina.

CONCLUSIONES:

La administración de antraciclinas en infusión continua en 24 hrs es segura y probablemente produce menor toxicidad cardíaca que la inyección habitual en bolo de 60 minutos. La asociación de 2 antraciclinas o derivados de esta incrementa el riesgo de toxicidad cardíaca.

El uso de nuevos esquemas de quimioterapia en estos padecimientos con el empleo de una sola antraciclina (con menor toxicidad cardíaca), puede ser considerado como terapia alterna en este grupo de pacientes, dada la alta frecuencia de toxicidad cardíaca encontrada en este estudio.

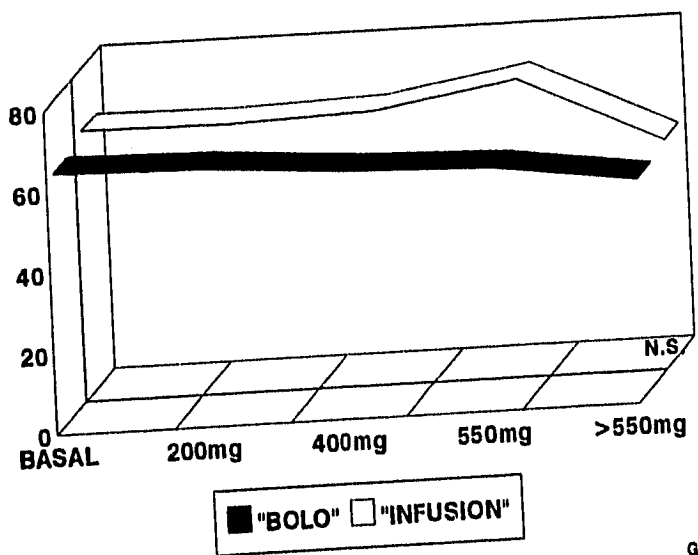
QUIMIOTERAPIA CON ANTRACICLINAS CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON QUIMIOTERAPIA (ANTRACICLINAS)

CARACTERISTICAS	INYECCION EN BOLO	INFUSION CONTINUA
Nº DE PACIENTES	8	8
RELACION HOMBRE/MUJER	4/4	5/3
EDAD PROMEDIO (Rango)	30 (17-60)	24 (17-60)
LEUCEMIA AGUDA	6	6
LINFOMA	2	2
DOSIS PROMEDIO ANTRACICLICOS (mg/m ² SC)	500 (350-950)	520 (375-800)
TIEMPO DE SEGUIMIENTO (meses)	8 (2 - 16)	10 (2 - 23)

TABLA 1

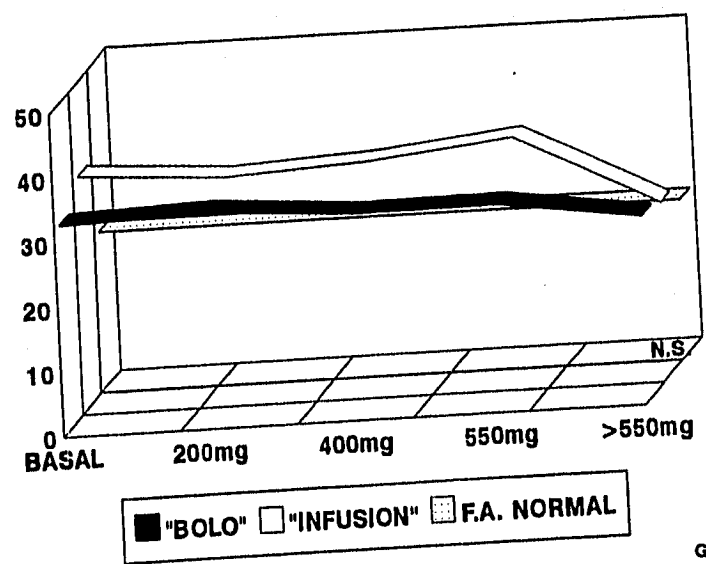
ESTA TESTO NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

**FRACCION DE EXPULSION DE ACUERDO
A DOSIS ACUMULADA DE ANTRACICLICOS**



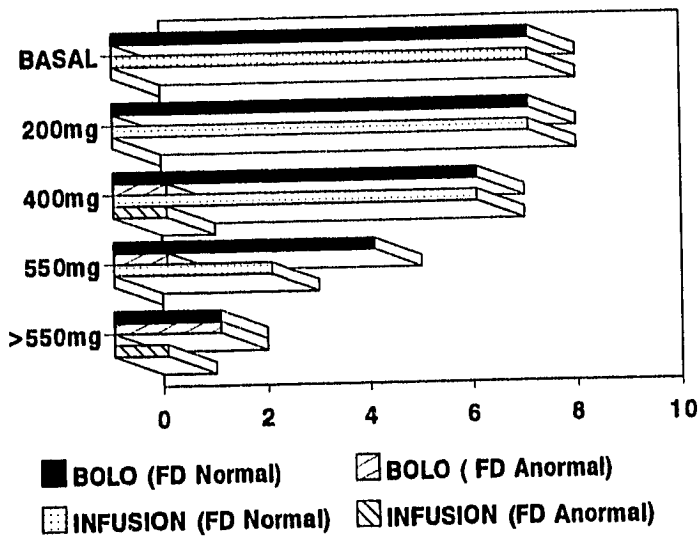
GRAFICA 1

**FRACCION DE ACORTAMIENTO (F A) DE ACUERDO
A DOSIS ACUMULADA DE ANTRACICLICOS**



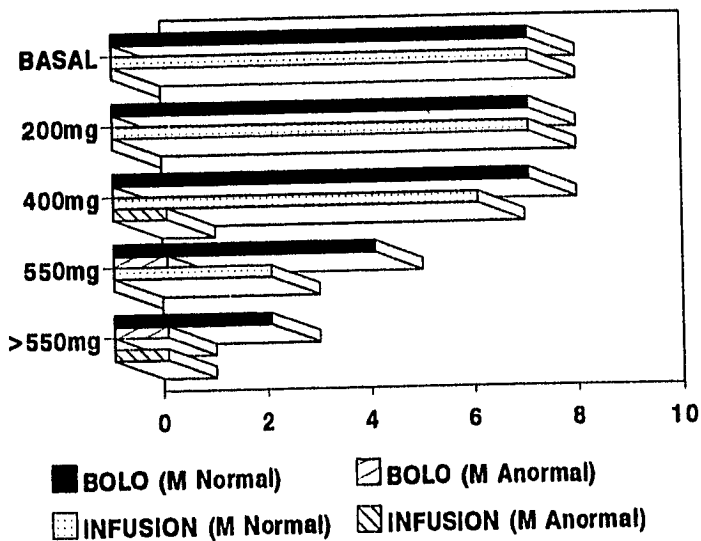
GRAFICA 2

FUNCION DIASTOLICA (F D) DE ACUERDO A DOSIS ACUMULADAS DE ANTRACICLICOS



GRAFICA 3

MOVILIDAD GLOBAL Y SEGMENTARIA (M) DE ACUERDO A DOSIS ACUMULADAS DE ANTRACICLICOS



GRAFICA 4

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Wadler S, Fuks JZ, Wiernick PH. Phase I and II agents in cancer therapy: I. Anthracyclines and related compounds. *J Clin Pharmacol* 1986;26:491-509.
2. Raymond BW. The Anthracyclines. Will we ever find a better Doxorubicin? *Sem Oncol* 1992;19:670-86.
3. Di Marco A, Gaetani M, Orezzi P et al. "Daunomycin", a new antibiotic of the rhodomycin group. *Nature* 1964;201:706-7.
4. Dubost M, Ganter E, Maral R et al. Rubidomycin: A new antibiotic with cytostatic properties. *Cancer Chem Rep* 1964;41:35-6.
5. Arcamone F, Cassinelli G, Fantini G et al. Adriamycin, 14-hydroxydaunomycin, a new antitumor antibiotic from *S. peucetius* var. *caecius*. *Biotechnol Bioeng* 1969;11:1101-10.
6. Di Marco A, Gaetani M, Scarpinato B. Adriamycin (NSC-123,127): A new antibiotic with antitumor activity. *Cancer Chem Rep* 1959;53:33-7.
7. Goodman LS, Gilman A. *Bases Farmacológicas de la Terapéutica* Editorial Interamericana, 5a. Ed 1978, 1080-83.
8. James H, Doroshow. Doxorubicin-induced cardiac toxicity. *N Engl J Med* 1991;324:843-5.
9. Eugene M, McKelvey, Jeffrey A, Gottlieb, Wilson EH, Haut A, et al. Hydroxydaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer* 1976;38:1484-93.
10. Wiernik PH, Serpick AA. A randomized trial of daunorubicin and a combination of prednisone, vincristine, 6-Mercaptopurine and methotrexate in adult acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Res* 1972;32:2023.
11. Ellison RR, Holland DF, Weil M et al. Arabinosyl cytosine: A useful agent in the treatment of acute leukemia in adult. *Blood* 1978;32:507.
12. Ace Allen. The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. *Sem Oncol* 1992;19:529-42.
13. Gottlieb JA, Lefrak EA, O'Bryan RM, Burgess MA et al. Fatal adriamycin

- cardiomyopathy. Fatal adriamycin cardiomyopathy. Prevention by dose limitation. Proc Am Assoc Cancer Res 1973;14:88.
14. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. Cancer 1973;32:302-14.
 15. Minow RA, Benjamin RS, Lee ET, Gottlieb JA. Adriamycin cardiomyopathy: Risk factors. Cancer 1977;39:1397-1402.
 16. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. Ann Int Med 1979;91:710-7.
 17. Bristow MR. Toxic cardiomyopathic due to doxorubicin. Hosp Pract 1982;17:101-11.
 18. Bristow MR, Thompson PD, Martin RP et al. Early anthracycline cardiotoxicity. Am J Med 1978;65:823-32.
 19. Praga C, Beretta G, Vigo PL et al. Adriamycin cardiotoxicity: A survey of 1273 patients. Cancer Treat Rep 1979;63:827-34.
 20. Wortman JE, Lucas VS, Schuster et al. Sudden death during doxorubicin administration. Cancer 1979;44:1588-91.
 21. Bristow MR, Billingham ME, Mason JW et al. Clinical spectrum of anthracycline antibiotic cardiotoxicity. Cancer Treat Rep 1978;6:873-9.
 22. Henderson IC, Frei E. Adriamycin and the heart. N Engl J Med 1979;300:310-2.
 23. Ferrans VJ. Overview of cardiac pathology in relation to anthracycline cardiotoxicity. Cancer Treat Rep 1978;62:955-61.
 24. Mortensen SA, Aabo K, Jonsson T et al. Clinical and non-invasive assessment of anthracycline cardiotoxicity: perspectives on myocardial protection. Int J Clin Pharmacol Res 1986;6:137-50.
 25. Kantrowitz NE, Bristow MR. Cardiotoxicity of antitumor agents. Prog Cardiovasc Dis 1984;27:195-200.
 26. Billingham ME, Mason JW, Bristow MR et al. Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. Cancer Treat Rep 1978;62:865-72.

27. Torti FM, Bristow MR, Howes AE et al. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin delivered on a weekly schedule. Assessment by endomyocardial biopsy. *Ann Int Med* 1983;99:745-9.
28. Weiss AJ. Studies on cardiotoxicity and antitumor effect of doxorubicin administered weekly. *Cancer Treat Symp* 1984;3:914.
29. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Int Med* 1982;96:133-9.
30. Benjamin RS, Riggs CE Jr, Bachur NR. Pharmacokinetics and metabolism of adriamycin in man. *Clin Pharmacol Ther* 1973;14:592-600.
31. Speyer JL, Green WD, Dubin W. Prospective evaluation of cardiotoxicity during a six-hour doxorubicin infusion regimen in women with adenocarcinoma of the breast. *Am J Med* 1985;78:555-63.
32. Legha SS, Benjamin RS, Wang YM et al. Evaluation of alpha-tocopherol against adriamycin cardiotoxicity in humans. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1981:176.
33. Myers CE, Bonow R, Palmeri S et al. A randomized controlled trial assessing the prevention of doxorubicin cardiomyopathy by N-acetylcysteine. *Semin Oncol* 1983;10:53-5.
34. Speyer JL, Green MD, Kramer E, Rey M, Sanger J, Ward C, et al. Protective effect of the bispiperazinedione ICRF-187 against doxorubicin-induced cardiac toxicity in women with advanced breast cancer. *N Engl J Med* 1988;319:745-51.
35. Bristow MR, Mason JW, Billingham ME et al. Doxorubicin cardiomyopathy: Evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy and cardiac catheterization. *Ann Int Med* 1978;88:16875.
36. Billingham ME, Bristow MR, Glatstein E et al. Adriamycin cardiotoxicity: endomyocardial biopsy evidence of enhancement by irradiation. *Am J Surg Pathol* 1977;1:17-23.

37. Dresdale A, Bonow RO, Wesley R et al. Prospective evaluation of doxorubicin-induced cardiomyopathy resulting from postsurgical adjuvant treatment of patients with soft tissue sarcomas. Prospective evaluation of doxorubicin-induced cardiomyopathy resulting from postsurgical adjuvant treatment of patients with soft tissue sarcomas. *Cancer* 1983;52:51-60.
38. Goorin AM, Borow KM, Goldman A et al. Congestive heart failure due to adriamycin cardiotoxicity: its natural history in children. *Cancer* 1981;47:2810-6.
39. Pratt CB, Ransom JL, Evans WE. Age-related adriamycin cardiotoxicity in children. *Cancer Treat Rep* 1978;62:1381-5.
40. Obama M, Cangir A, Van Eys J. Nutritional status and anthracycline cardiotoxicity in children. *South Med J* 1983;76:577-8.
41. Mosijczuk AD, Ruymann FB, Mease AD et al. Anthracycline cardiomyopathy in children. Report of two cases. *Cancer* 1979;44:1582-7.
42. Kushner JP, Hansen VL, Hammar SP. Cardiomyopathy after widely separated courses of adriamycin exacerbated by actinomycin-D and Mithramycin. *Cancer* 1975;36:1577-84.
43. Buzdar MR, Legha SS, Tashima CK et al. Adriamycin and mitomycin C: possible synergistic cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep* 1978;62:1005-8.
44. Villani F, Comazzi R, Lacaita G et al. Possible enhancement of the cardiotoxicity of doxorubicin when combined with mitomycin C. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1985;2:93-7.
45. Bitran JD. Doxorubicin cardiotoxicity and Melphalan. *Ann Int Med* 1981;95:243-4.
46. Smith PJ, Ekert H, Waters KD et al. High incidence of cardiomyopathy in children treated with adriamycin and DTIC in combination chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1977;61:1736-8.
47. Baretta B, Villani F. Cardiomyopathy in adults after combination adriamycin and DTIC. *Cancer Treat Rep* 1980;64:353.

48. Isner JM, Ferrans BJ, Cohen SR et al. Clinical and morphologic cardiac findings after anthracycline chemotherapy. Analysis of 64 patients studied at necropsy. *Am J Cardiol* 1983;51:1167-74
49. Rinehart JJ, Lewis RP, Balcerzak SP. Adriamycin cardiotoxicity in man. *Adriamycin cardiotoxicity in man. Ann Int Med* 1974;81:475-8.
50. Ali MK, Soto A, Maroongroge D et al. Electrocardiographic changes after adriamycin chemotherapy. *Cancer* 1979;43:465-71
51. Fulkerson PK, Talley R, Kleinman D et al. Noninvasive profile in the prospective monitoring of adriamycin cardiomyopathy. *Cancer Treat Rep* 1978;6:881-6.
52. Balcerzak SP, Cristakis J, Lewis RP et al. Systolic time intervals in monitoring adriamycin-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep* 1978;62:893-9.
53. Greco FA. Subclinical adriamycin cardiotoxicity: detection by timing the arterial sounds. *Cancer Treat Rep* 1978;62:901-5.
54. Hrushsky WJM, Vukelich M, Steiner B et al. 24-hour mean pulse. Simple predictor of doxorubicin-induced cardiac damage. *Am J Med* 1984;77:399-406.
55. McKillop JH, Bristow MR, Goris ML et al. Sensitivity and specificity of radionuclide ejection fractions in doxorubicin cardiotoxicity. *Am Heart J* 1983;106:1048-56.
56. Bristow MR, Lopez MB, Mason JW et al. Efficacy and cost of cardiac monitoring in patients receiving doxorubicin. *Cancer* 1982;50:32-41.
57. Steinberg JS, Wasserman AG. Radionuclide ventriculography for evaluation and prevention of doxorubicin cardiotoxicity. *Clin Ther* 1985;7:660-7.
58. Alexander J, Dainiak N, Berger HJ et al. Serial assessment of left ventricular contractility in patients receiving doxorubicin. *Ann Int Med* 1983;99:750-6.
59. Choi BW, Berger HJ, Schwartz PE et al. Serial radionuclide assessment of doxorubicin cardiotoxicity in cancer patients with abnormal baseline resting left ventricular performance. *Am Heart J* 1983;106:638-43.
60. Billingham ME, Bristow MR. Evaluation of anthracycline cardiotoxicity: predictive ability and functional correlation of endomyocardial biopsy. *Cancer Treat Rep*

1984;3:71-6.

61. Bristow MR, Mason JW, Billingham ME et al. Dose-effect and structure-function relationships in doxorubicin cardiomyopathy. Dose-effect and structure-function relationships in doxorubicin cardiomyopathy. Am Heart J 1981;102:709-18.
62. Saini J, Rich MW, Lyss AP. Reversibility of severe left ventricular function due to doxorubicin cardiotoxicity. Report of three cases. Ann Int Med 1987;106:814-6. 63.- Eng-Cecena L. Guía Práctica para el Cardiólogo. 2a. Ed Septiembre 1991:59-62.