



11229<sup>1</sup>  
4

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

DETERMINACIÓN DE DIFERENCIAS EN LA  
FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO  
IZQUIERDO (F.E.V.I.) POR RADIONÚCLIDOS Y  
ECOCARDIOGRAFÍA PRE Y POST TRATAMIENTO  
CON ANTRACICLINAS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO  
DEL CENTRO MÉDICO "LA RAZA"

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIZACIÓN EN

MEDICINA NUCLEAR

PRESENTA:

DR. HO-CHI ERNESTO VERAS RODRÍGUEZ

ASESOR DE TESIS:  
DR. EMILIO GARCÍA NICACIO

México D.F.

MARZO 2003

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**Dr. Jesús Arenas Osuna**  
Jefe de Educación e Investigación Médicas

CENTRO DE ESPECIALIDADES G.M.A. TLAHUACALPAN  
IMSS  
EDUCACION E INVESTIGACION MEDICAS

**Dr. Ho-chi Ernesto Veras Rodríguez**  
Alumno

**2002-690-0199**  
No. Definitivo de Protocolo

*[Handwritten signature]*  
DIRECCIÓN  
DE GRADO  
DE TESIS

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## DICATORIA Y AGRADECIMIENTO

Le doy gracias a Dios por darme la oportunidad de realizar una meta mas en mi vida y brindar su mano de protección a mí y toda mi familia.

Agradezco y dedico este trabajo, a mis padres por darme la vida y ese apoyo especial que han ofrecido durante toda mi existencia. Gracias por ser como son.

Agradezco y dedico de todo corazón, a Natascha por ser excelente amiga, esposa y madre, por su precioso apoyo, por compartir y crecer conmigo. Agradezco a Dios por colocarnos en el mismo camino.

Agradezco y dedico este trabajo de manera especial a mi adorado hijo Arturo por ser fuente inspiradora en la realización de esta meta al obsequiarme su cariño como medicina de fuerza, lucha y felicidad.

Agradezco a mis hermanos por ser para mí ejemplos de responsabilidad, dedicación y competitividad sana.

Agradezco a mis hermanos no de sangre, Radovich, Miguel Faña, Nidio y Víctor José por compartir conmigo gran parte de mi crecimiento como persona.

Eternamente agradecido de dos personas que se han comportado como hermanos, mil gracias por su apoyo; miguel y karlina.

No importa todo lo que se diga de los suegros , la única queja que puedo tener de ustedes es que no están en persona para agrádeseles lo que han hecho por nosotros. Un millón de gracias.

Mil gracias a mi asesor de tesis y amigo, Dr. Garcia por el apoyo especial que siempre a brindado así por su preocupación por mi asistencia.

Muchas gracia al Dr. Arena por ser tan recto en su trabajo y tratarme como amigo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Muchas gracias a personal médico de Oncopediatría, Dra. Aguilar, Dra. Higuera, Dra. Rosas Gómez y Dr. Barajas así como el Dr. Carpio de Cardiopediatría; por comportarse tan amables y cooperadores hacia mi persona.

Gracias a mis amigos Raúl Mendoza, Manuel Escobar y Manuel Velásquez por brindarme su sincera amistad y apoyo durante estos últimos años.

Gracias a mis compañeros de especialidad Aarón, Liliana, Isafas, Erika y Vicente.

De manera especial quiero agradecerte a ti Pilar, sin tu gentileza de apoyo se hubiera hecho muy difícil elaborar este trabajo.

Gracias a los médicos nucleares y personal del servicio de medicina nuclear que ayudaron a la formación de mi especialidad.

Dedico este trabajo con todo el cariño y agradeciendo de todo corazón a los niños y familiares de éstos que aceptaron participar en el desarrollo de esta investigación.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**ÍNDICE**

<b>I.</b>	<b>TÍTULO.....</b>	<b>6</b>
<b>II.</b>	<b>RESUMEN.....</b>	<b>7</b>
<b>III.</b>	<b>ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....</b>	<b>9</b>
<b>IV.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>16</b>
<b>V.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>24</b>
<b>VI.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>26</b>
<b>VII.</b>	<b>CONCLUSIÓN.....</b>	<b>28</b>
<b>VIII.</b>	<b>GRÁFICOS.....</b>	<b>29</b>
<b>IX.</b>	<b>TABLAS.....</b>	<b>34</b>
<b>X.</b>	<b>HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....</b>	<b>38</b>
<b>XI.</b>	<b>HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....</b>	<b>39</b>
<b>XII.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>40</b>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**I. TÍTULO**

**"Determinación de diferencias en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo por ecocardiografía y radionúclidos, pre y post tratamiento con antraciclinas en pacientes pediátricos oncológicos del Centro Médico La Raza"**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## II. RESUMEN

### **Determinación de diferencias en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por radionúclidos y ecocardiografía pre y post tratamiento con antraciclinas en pacientes pediátricos con diagnóstico oncológico del Centro Médico La Raza.**

**Objetivo:** Determinar los cambios en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mediante radionúclidos en población pediátrica bajo tratamiento con antraciclinas y correlacionarlo con la ecocardiografía.

**Material y métodos:** Se estudiaron 41 pacientes con un rango de edad de 3 a 14 años, con diagnóstico de neoplasia y recibiendo tratamiento con antraciclinas. Se les realizó ecocardiograma 3D y angiocardiograma con radionúclidos antes y después de la administración de antraciclinas para determinar los cambios en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

**Resultados:** En la población estudiada no se observaron cambios significativos en el electrocardiograma, ecocardiograma y angiocardiografía con radionúclidos posterior a la administración de antracíclicos durante el tiempo de seguimiento (2 meses).

**Conclusiones:** En nuestro estudio el tratamiento con antraciclinas no produjo cambios significativos en el electrocardiograma y la FEVI determinada por ecocardiografía y angiocardiografía con radionúclidos tanto la técnica de primer paso como en la de en equilibrio. La correlación de la FEVI determinada por ecocardiografía y angiocardiografía en equilibrio y clasificando a los pacientes por la dosis recibida fue alta.

**Palabras claves:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), angiocardiografía en equilibrio y primer paso, ecocardiograma.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**SUMMARY****Left ventricular ejection fraction in pediatric patients with oncology diagnostic pre and post treatment with anthracycline radionuclide angiocardiology and echocardiogram correlation.**

**Objective:** To correlate the left ventricular ejection fraction determine by radionuclide angiocardiology and echocardiography in pediatric patients under anthracycline treatment.

**Material and methods:** 41 patients were studied with range age from 3 to 14 years, with oncology diagnostic that were treated with anthracycline. Radionuclide angiocardiology and echocardiography were performed before an after anthracycline administration to determine the changes in the left ventricular ejection fraction.

**Results:** Anthracycline treatment caused no changes in the electrocardiography, echocardiogram and radionuclide angiocardiology.

**Conclusions:** In our study anthracycline treatment caused no changes in the electrocardiography, echocardiography and both radionuclide angiocardiology techniques, first-pass and equilibrium. A high correlation was obtaining when left ventricular ejection fraction is compared between radionuclide angiocardiology and echocardiogram.

**Key words:** Left ventricular ejection fraction (LVEF), anthracycline, echocardiography and radionuclide angiocardiology first pass and equilibrium techniques.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### III. ANTECEDENTES

En los últimos decenios, el progreso de la medicina ha sido muy significativo, en particular el de la oncología; esto se debe al mejor conocimiento de la biología del cáncer y a su tratamiento multidisciplinario. En el campo de la oncología, las modalidades de tratamiento más importante son la intervención quirúrgica, la radioterapia y la quimioterapia. El tratamiento farmacológico de los tumores malignos es una modalidad terapéutica incorporada recientemente con éxito al tratamiento curativo de algunos tumores humanos (1,2).

Aunque posiblemente la primera administración de sustancias químicas en el tratamiento del cáncer tenga más de 100 años (por ejemplo colchicina, arsénico, uretano), los primeros agentes eficaces comenzaron a utilizarse durante la década de 1940. Durante este periodo se reconoció tanto la toxicidad tardía como las complicaciones a largo plazo (1,3).

La quimioterapia es el uso de productos farmacológicos antineoplásicos con actividad citotóxica (4). Los medicamentos antineoplásicos se aplican con la intención de aprovechar diferencias sutiles en la biología celular maligna y la normal (2).

La mayor parte de los agentes citostáticos actúan al afectar la síntesis o función del ácido desoxirribonucleico (DNA) de las células en fase de proliferación o síntesis o de las fases inmediatamente previas a ésta, pero sin afectar células en la fase de reposo (3,4).

Desde el punto de vista farmacológico, la acción de los citostáticos se relaciona con la concentración del medicamento y con el tiempo de exposición a éste. De acuerdo con su actividad en el ciclo celular los medicamentos antineoplásicos se clasifican en no cicloespecíficos, que incluyen los que actúan independientemente del momento biológico en el que se encuentra la célula, y ciclo específico que comprende los medicamentos que actúan en las células que se encuentran en diferentes fases del ciclo celular G1, S, G2, M. Desde el punto de vista de su

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

acción sobre el ciclo celular, los agentes antineoplásicos se clasifican en fármacos específicos y no específicos; estos agentes se pueden subdividir en cinco grupos:

1. Alcaloides
2. Alquilantes
3. Antibióticos
4. Antimetabolitos
5. Varios

Quizás ninguna familia de agentes quimioterapéuticos ha sido tan rápidamente aceptada en el tratamiento de pacientes con cáncer, como lo han sido las antraciclinas (5). Existen diferentes compuestos como doxorubicina, daunorubicina, zorrubicina, carrubicina, idarrubicina y epirubicina, las cuales han sido estudiadas ampliamente solas o en combinación y hoy en día se utilizan en el tratamiento efectivo de leucemia aguda, linfoma no Hodgkin, cáncer de mama, enfermedad de Hodgkin y en varios tumores sólidos pediátricos como son el tumor de Wilms, neuroblastoma, hepatoblastoma y sarcomas de tejidos blandos(5).

Mecanismo de acción. Las antraciclinas producen un amplio rango de efectos bioquímicos que tienen consecuencias potencialmente tóxicas para las células humanas; en el presente se conocen tres mecanismos de acción de las antraciclinas: intercalación con el DNA, unión a membrana y peroxidación de lípidos (5). La primera acción descrita de estos agentes y ciertamente la mejor estudiada es su interacción con el DNA. Una vez que la unión con el DNA ocurre, varias consecuencias pueden producirse, como son, bloqueo de la síntesis del DNA, RNA y proteínas, fragmentación del DNA (6). Se ha visto que ciertas antraciclinas se unen a las membranas celulares y alteran la función de la membrana en o por debajo de las concentraciones que afectan la función del DNA. Aunque no todos los lugares de unión de la membrana se han identificado, la unión a la espectrina y cardioplipina ha sido demostrado (7). La cardioplipina es de sumo interés debido a que un incremento en el contenido de cardioplipina en membranas parece ser una característica compartida de células malignas y

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

mitocondrias cardíacas, lo que para muchos representa el por que las antraciclinas destruyen las células tumorales y producen daño al tejido cardíaco (8).

La habilidad de las antraciclinas de disparar la formación de radicales de oxígeno fue notada por primera vez por Sato y colaboradores (9,10), quienes demostraron que la enzima microsomal P450 reductasa era hábil para catalizar la reducción de la daunorrobicina y daunorrobicina a un radical libre de semiquinona; subsecuentemente, otra oxidoreductasa dependiente de flavin fue presentada como productora de una reducción similar de doxorrobicina a un radical libre de semiquinona, con una asociada producción de radical de oxígeno (11,12).

La primera evidencia de que las reacciones de radicales libres pueden ser causa de algunos de los efectos de las antraciclinas fue reportada por vino de Myers y colaboradores (13); observaron que un neutralizador de radicales libres como el alfa-tocoferol (vitamina E), se pierde en el daño del músculo cardíaco producto de la administración de la doxorrobicina. Esta observación condujo la propuesta de que el daño a la membrana en tejido cardíaco mediado por radicales libres de oxígeno era el mecanismo de la cardiomiopatía de las antraciclinas (13). Subsecuentemente, diversas evidencias han sido presentadas donde se muestra que la doxorrobicina estimula la formación de radicales libres en eritrocitos (14) y plaquetas(15). Diversas pruebas a favor de este mecanismo vienen de estudios de la toxicidad cardíaca producida por los análogos de las antraciclinas. La formación de radicales por las antraciclinas parece depender de la función que ejerce la hidroquinona y quinona en los anillos B y C, respectivamente (16,17).

Las evidencias expuestas arriba sugieren que la formación de radicales libres puede tener un rol en la mutagenicidad y cardiotoxicidad de estas antraciclinas. No obstante no existe evidencia que relacione este rol con la destrucción de las células tumorales. La principal toxicidad limitrofe de dosis de las antraciclinas es el desarrollo de cardiomiopatía. No obstante, la alta incidencia de náusea, vómito, mielosupresión y alopecia son también las principales preocupaciones para los oncólogos y los pacientes. La supresión de la médula ósea está relacionada a la

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

dosis y se refleja principalmente como neutropenia, la trombocitopenia y la anemia ocurren con menos frecuencia (18,19).

La incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes recibiendo antraciclina es proporcional a la dosis total administrada; el daño cardíaco causado por las antraciclina produce cambios patológicos únicos (20,21, 24-26).

Usando un ratón como modelo, Myers y colaboradores contrastaron las defensas en el tejido cardíaco contra las del hígado (27,28). Las antraciclina han presentado unión a una variedad de lugares en la membrana, incluyendo la cardiolipina y el espectrin. Se ha visto que esta unión causa alteraciones en la estructura de la membrana y en el transporte de iones. Además la unión a membrana puede provocar alteraciones en el metabolismo del ión calcio (29).

La incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva inducida por la cardiotoxicidad de las antraciclina correlaciona con la dosis total administrada; se ha observado que ésta se desarrolla a una dosis total de  $>450$  mg/m<sup>2</sup> y se incrementa con una dosis total  $>550$  mg/m<sup>2</sup> (30). No obstante, algunos autores han reportado insuficiencia cardíaca en algunos pacientes que recibieron una dosis total menor, mientras que otro grupo de investigadores reportan que dosis hasta de 5,000 mg/m<sup>2</sup> algunas veces no causa cardiotoxicidad. Por lo anterior los factores que influyen en el desarrollo de la alteración cardíaca producida por las antraciclina aún no están bien definidos(30).

Se ha utilizado monitoreos seriados de la estructura y función cardíaca para determinar los límites seguros en la terapia con antraciclina. Debido a que la disfunción cardíaca puede aparecer varios meses después de la terapia con antraciclina, las técnicas de monitoreo deberían de continuarse aún después de finalizado el tratamiento, a expensas de si exista o no deterioro cardíaco; la evaluación periódica facilita la intervención terapéutica temprana en caso de descompensación cardíaca, con lo cual se logra disminuir la severidad de los síntomas (31).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Varias técnicas han sido utilizadas para el monitoreo y cuantificación de la toxicidad cardiaca. Algunas de estas técnicas son limitadas por su seguridad, disponibilidad, precio y de lo práctico que sean para pacientes de diferentes edades y tamaño. Las técnicas de monitoreo o evaluación mas frecuentemente utilizadas actualmente son:

#### Electrocardiografía seriada:

La incidencia de las anomalías electrocardiográficas causadas por la terapia con antraciclinas está reportada en 11.6-29.2%. Las alteraciones del electrocardiograma consisten en cambios inespecíficos de la onda ST-T, taquicardia sinusal y extrasístoles ventriculares; son frecuentemente transitorias y no pueden ser etiquetadas como específicas para antraciclinas (31); también se ha reportado que una prolongación del intervalo QTc y una disminución de la amplitud del segmento QRS son hallazgos electrocardiográficos relativamente característicos en pacientes que reciben antraciclinas; sin embargo todos los cambios son inespecíficos, por lo que no esta aceptada universalmente (30,31).

Las Ecocardiografías de modo 2D y M han sido utilizados en varios centros para mostrar el deterioro preclínico de la función cardiaca, permitiendo una modificación exitosa de la dosis y reduciendo la incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva(31).

Los efectos reportados de las antraciclinas identificados por eco cardiografía en modo M incluyen la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el acortamiento de la velocidad promedio de la fibra circunferencial; en muchas ocasiones estas alteraciones no presentan cambios significativos posterior a la administración del tratamiento, por lo que varios autores consideran que son poco útiles debido a baja sensibilidad y especificidad (30). La disminución de la función diastólica determinada por ecocardiograma Doppler como un indicador de cardiotoxicidad por antraciclicos se ha reportado como un hallazgo más temprano que la disfunción sistólica en el estudio de modo M. La relación de la onda de llenado diastólica temprana y la onda de llenado atrial (E/A relación) es

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

considerada como uno de los mejores índices diastólicos cardíacos; no obstante, la frecuencia cardíaca, la precarga del ventrículo izquierdo y la edad son factores que la pueden alterar, por lo que la eco cardiografía parece tener sus limitaciones en detectar daño miocárdico asociado con antraciclínicos(31).

La biopsia endomiocárdica ventricular derecha permite la cuantificación anatómica e histopatológica de la toxicidad cardíaca (31).

Ninguna de las técnicas de monitoreo puede identificar la causa de la disminución de la contractilidad en una sola evaluación; la biopsia endomiocárdica está indicada si las pruebas fisiológicas no invasivas presentan parámetros de que la función cardíaca está consistentemente debajo de los límites normales y especialmente si hay síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (31). Aunque la biopsia endomiocárdica es el método disponible más específico para la evaluación de la cardiomiopatía por antraciclínicos, el costo y la morbilidad en manos no experimentadas excluye su amplio uso en el monitoreo cardíaco (32,33).

Angiocardiografía con radionúclidos. Estas técnicas han sido utilizadas para mostrar el deterioro preclínico de la función cardíaca. La sensibilidad, especificidad y la seguridad predictiva para predecir la cardiotoxicidad por antraciclínicos son variables. La seguridad y reproducibilidad de la fracción de eyección ventricular izquierda por radionúclidos en adultos ha sido bien estudiada y constituye el método de elección para evaluar las alteraciones cardíacas tempranas; comparativamente con la eco cardiografía provee datos más precisos y exactos de la función ventricular (31).

La detección de la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por angiocardiografía con radionúclidos ha sido reportada como un indicador de la cardiotoxicidad de las antraciclínicos y ha sido sugerido como un procedimiento diagnóstico útil. Además de la fracción de expulsión global obtenida en ml/min, el análisis de la curva volumétrica aporta datos complementarios como son la velocidad de llenado ventricular, el tiempo de llenado máximo y el tiempo de

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

vaciamiento; se ha observado que el cálculo de estos diferentes parámetros puede tener significancia en los cambios tempranos de la alteración de la función ventricular (30).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

El presente protocolo se realizó en el Departamento de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza (HECMNR), Región 2 Noreste; previa aceptación del comité local de investigación. Los pacientes fueron referidos por el servicio de oncología pediátrica del Hospital General de La Raza.

Se diseñó un estudio observacional, prospectivo, comparativo y longitudinal, bajo los siguientes criterios:

##### **Criterios de inclusión**

- Pacientes afiliados al Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Pacientes comprendidos entre 3 y 16 años.
- Sexo masculino o femenino.
- Con consentimiento previo informado para participar en el estudio.
- Pacientes con neoplasias candidatos a tratamiento con antraciclinas.
- Pacientes que pertenezcan a la región zona norte 2 Noreste.
- Sin antecedentes de cardiopatías.
- Pacientes sin antecedentes previos de tratamiento con antraciclinas.

##### **Criterios de no inclusión:**

- Pacientes con antecedentes de cardiopatía.
- Pacientes con edad mayor o menor a la establecida.
- Que no acepten participar en el estudio.
- Con antecedentes de tratamiento previo de antraciclinas.
- Pacientes con tratamiento adicional a las antraciclinas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes con estudios incompletos.
- Pacientes con esquema de tratamiento incompleto.
- Que decidieron abandonar el estudio
- Con efectos adversos al material
- Pacientes con signos de toxicidad a la droga.
- En quienes se presenten errores técnicos.
- Pacientes que durante el estudio lleguen a fallecer.

**Fórmulas estadísticas:**

Tamaño de la muestra:  $d = \delta / \sqrt{2\sigma^2}$ , probable error tipo II

Error  $\alpha = 0.05$

Error  $\beta = 0.2$

Valores criterios de la distribución normal.

Cuando  $\alpha$  es de 0.05  $Z_{\alpha/2} = 1.96$

Cuando  $\beta$  es de 0.2  $Z_{\beta} = 0.84$

**Medidas de tendencia central**

Promedio  $X = \Sigma X_i / N$

Moda **Mo**= Valor que más se repite en una serie.

Mediana **Mdn**= Valor que divide a la mitad una serie.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Medida de dispersión

$$\text{Varianza } S^2 = \frac{\Sigma(X_n - Y_n)^2}{n - 1}$$

Desviación estándar

$$S = \sqrt{\frac{\Sigma(X_n - Y_n)^2}{n - 1}}$$

Correlación

Coeficiente de correlación de Pearson

$$r = \frac{\Sigma XY - n \bar{X} \bar{Y}}{\sqrt{(\Sigma X^2 - n \bar{X}^2)(\Sigma Y^2 - n \bar{Y}^2)}}$$

$$\text{Error estándar: } E.E = S_d / \sqrt{n}$$

$$\text{Prueba t Student } t = \frac{\bar{d}}{E.E.} \text{ donde } \bar{d} = \frac{\Sigma(X_n - Y_n)}{n - 1}$$

Para interpretar el coeficiente de Pearson, Colton dió los siguientes lineamientos:

- Valor de r de 0 a 0.25      Nula correlación entre ambas variables.
- Valor de r de 0.25 a 0.50      Baja correlación entre ambas variables.
- Valor de r de 0.50 a 0.75      Moderada correlación entre ambas variables
- Valor de r de 0.75 a 1      Alta correlación entre ambas variables.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Definición de las variables:****VARIABLES INDEPENDIENTES**

Antraciclina.

**VARIABLES DEPENDIENTES**

Fracción de eyección en equilibrio de ventrículo izquierdo por radionúclidos

Fracción de expulsión de 1er paso por radionúclidos.

Fracción de Expulsión de Ventrículo Izquierdo por Ecocardiografía

**DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES:****Antraciclina:**

Son drogas anticancerígenas comúnmente usadas debido a su amplio espectro de actividad contra tumores humanos. Aunque la eficacia de estos agentes terapéuticos ha sido demostrada en varios tipos de tumores, su uso es con frecuencia restringido por su cardiotoxicidad, conduciendo a un daño miocárdico difuso culminando en cardiomiopatía irreversible.

Escala de medición. : nominal, medida en miligramos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Fracción de Expulsión en equilibrio de Ventrículo izquierdo por radionúclidos:**

Es el porcentaje del volumen sanguíneo que es expulsado al final de la sístole por ventrículo izquierdo. (FE = cuentas al final de la diástole (cuentas FD) – cuentas al final de la sístole (cuentas FS) / cuentas al final de la diástole (cuentas FD), FE =  $CFD - CFS / CF \times 100$ ).

Escala de medición: normal 54.5% +/-14.0% (VLFD 90.3 ml +/- 41.3ml y VLFS 45.9 ml +/-33.1ml) . Escala de medición: mililitros en Porcentaje

**Fracción de Expulsión por Ecocardiografía:**

Es la determinación de la cantidad de sangre expulsada a través del ventrículo izquierdo en cada ciclo cardíaco.

**Fracción de expulsión de 1er paso por radionúclidos**

Es la fracción de expulsión obtenida mediante la administración la administración endovenosa del radiotrazador fraccionada en milésimas de segundo y calculada mediante diferencias de volumen entre las diferentes cavidades cardíacas para lo cual se requiere la descomposición de la curva sincronizada a un electrocardiograma.

Escala de medición: Nominal en por ciento.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **Metodología**

En la presente investigación, se estudiaron a 50 pacientes (27 masculinos y 23 femeninos), con rango de edad entre 3 y 14 años (edad promedio de 5.3 +/- 2 años), quienes fueron tratados con antraciclinas.

La dosis de antracíclicos fue calculada en base al protocolo de 50-60 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, siendo la dosis promedio de 204 +/- 102 mg/m<sup>2</sup> y la duración del seguimiento del tratamiento fue de 2 meses.

Estudios realizados:

### **Electrocardiograma**

A cada paciente antes y después del tratamiento con antracíclicos se les practicó un electrocardiograma, donde se determinaron los siguientes parámetros: intervalo PQ, duración y amplitud del QRS y depresión del segmento ST.

### **Ecocardiografía**

A todos los pacientes se les realizó previo a dicho tratamiento, determinación de Fracción de Expulsión por medio de Ecocardiografía en el servicio de Ecocardiografía del H.G.C.M.N.R. Se utilizó un equipo SONOS 5500 con un transductor 4 y 8-MHz (ambos de Hewlett- Packard, MA), realizándose un ecocardiograma Doppler a color y Modo M, los cuales se adquirieron en posición lateral izquierda. Se procedió a realizar una ecocardiografía modo -M para medir la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la dimensión del fin diástole del ventrículo izquierdo, dimensión de fin sístole del ventrículo izquierdo y dimensión atrial izquierda.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **Angiocardiografía con radionúclidos en primer paso y en equilibrio**

Todos los pacientes recibieron un frasco de pirofosfato estañoso vía intravenosa, ofreciendo un excelente medio dentro de los glóbulos rojos para que el  $^{99m}\text{Tc}$  se fije en ellos, 20 minutos después se administró por vía intravenosa una dosis de 300 a 400  $\mu\text{Ci}/\text{kg}$  peso de  $\text{Tc}^{99\text{m}}$ , adquiriéndose en forma sincronizada con la administración del embolo con el equipo en programa list mode, sincronizado a registro electrocardiográfico. Este protocolo se utilizó para determinar la fracción de expulsión de ventrículo derecho en primer paso.

Inmediatamente después se adquirió la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en equilibrio bajo la siguiente técnica:

Posición de decúbito supino con la cabeza de la cámara lo más próximo posible al tórax del paciente en proyección oblicua anterior izquierda a  $30^{\circ}$ - $45^{\circ}$ , buscando la angulación más adecuada para obtener la mejor separación de ambos ventrículos. Con objeto de mejorar la discriminación entre aurículas y ventrículos se inclinó caudalmente la cabeza de la cámara unos 5 a 10 grados, colocando los miembros superiores flexionados sobre la cabeza (opcionalmente, sólo el miembro izquierdo).

Se Utilizó colimador de alta resolución para bajas energías, alta resolución y huecos paralelos.

Analizador de pulsos con ventana de 20% centrada en el fotopico para tecnecio.

Número de imágenes: 16.

Tiempo total de adquisición: 300 segundos.

Matriz: 64 x 64 word.

Zoom: 1.5

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Sincronización con electrocardiógrafo, centrado de frecuencia cardiaca.**

La determinación de la fracción de expulsión se realizó mediante programas previamente validados automatizados, en los cuales se obtuvo el porcentaje de fracción de expulsión global y regional, curva volumétrica, derivada de Fourier y representación esquemática de los diferentes ciclos cardiacos.

#### **Análisis Estadísticos**

Los datos son expuestos como promedio +/- desviación estándar. La prueba de t de Student fue utilizada para comparar los valores basales y post tratamiento en cada grupo y un p valor de  $< 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo. Se determinó media, mediana y desviación estándar.

#### **Facultad y Aspectos éticos**

El presente protocolo se ajusta al procedimiento de la ética y buena práctica de la Medicina y de la Investigación basado en la Declaración de Helsinki con sus modificaciones y revisiones de y al código de salud de la república mexicana.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## V. RESULTADOS

Del total de 50 pacientes, se excluyeron 9 por estudios incompletos. Finalmente, se estudiaron 41 pacientes, de los cuales 24 fueron del sexo masculino representando el 59% y 17 del sexo femenino representando el 41% (Gráfico 1) con un rango de edad de 3 y 14 años (Gráfico 2), siendo el promedio de edad de 5.2 +/- 2 años. La dosis de antraciclina administrada a la población estudiada se distribuyó de la siguiente manera: 90-130 mg/m<sup>2</sup> (56%), 150-200 mg/m<sup>2</sup> (34%) y 230-310 mg/m<sup>2</sup> (10%) (Gráfico 3).

En el electrocardiograma realizado a todos los pacientes antes del tratamiento con antraciclinas el promedio del intervalo PQ que se obtuvo fue de 0.15 +/- 0.01 seg. , siendo el del post tratamiento de 0.14 +/- 0.01 seg. La duración promedio del complejo QRS fue de 0.07 segundos tanto en el estudio basal como en los estudios posteriores al tratamiento; la amplitud promedio del complejo QRS se registró en 2.10 +/- 0.02 mV antes de la aplicación de antracíclicos y 2.11 +/- 0.02 mV posterior al tratamiento. El estudio basal mostró una depresión promedio del segmento ST de 0.36 +/- 0.88 mm y de 0.40 +/- 0.90 mm post administración de antraciclinas (Tabla 1).

Al realizar el ecocardiograma basal en los pacientes incluidos en el estudio se registró que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) promedio fue de 62.0 +/- 2.1 % (Tabla 1) con una moda de 62.3 y una mediana de 61.7 (Tabla 2) y los estudios post administración de antraciclinas mostraron una FEVI promedio de 60.2 +/- 2.0 % (Tabla 1) con una moda de 61.1 y una mediana de 59.1 (Tabla 3).

Realizando la relación de dosis recibida y FEVI por ecocardiografía se obtuvo que los pacientes que recibieron una dosis promedio de 90-130 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal presentaron una fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 61.4 +/- 2.1 % y una FEVI de 60.2 +/- 2.0 % post tratamiento con antraciclinas (Gráfico 4). La FEVI promedio presentada por los pacientes que recibieron una dosis de 150-200 mg/m<sup>2</sup> sc fue de 62.3 +/- 2.2 % y 60.4 +/- 2.2 % en estudios posteriores al

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

tratamiento (Gráfico 5). Los pacientes que recibieron una dosis promedio de 230-310 mg/m<sup>2</sup> sc reportaron una FEVI basal de 62.4 +/- 2.1 % y una FEVI post tratamiento de 60.1 +/- 2.0 % (Gráfico 6).

El angiocardiógrama de primer paso con radionúclidos calculado pre tratamiento presentó una fracción de eyección del ventrículo derecho (FEVD) promedio de 38.2 +/- 2.4 %, siendo de 38.1 +/-2.7 % en los estudios posteriores. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) promedio realizada con radionúclidos en equilibrio fue de 55.2 +/-1.5 % en el estudio basal (Tabla 1) con una moda de 56.2 y una mediana de 55.3 (Tabla 4) y los estudios post tratamiento presentaron una FEVI promedio de 53.7 +/- 1.2 % (Tabla 1) con una moda y mediana de 55.0 (Tabla 5)

Con relación a la dosis recibida de antraciclinas y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo calculada con radionúclidos, se obtuvo que los pacientes que recibieron una dosis promedio de 90-130 mg/m<sup>2</sup> (56%) de superficie corporal presentaron una FEVI basal de 55.2 +/- 1.7 % y de 54.8 +/- 1.4 % en los estudios posteriores (Gráfico 4) La FEVI reportada en los pacientes antes de recibir una dosis promedio de 150-200 mg/m<sup>2</sup> sc (14%) fue de 55.4 +/- 1.4 %, siendo de 53.3 +/- 1.2 % después de recibir la administración de antracíclicos (Gráfico 5). Un 10% de los pacientes estudiados recibieron una dosis promedio de 230-310 mg/m<sup>2</sup> sc, los cuales reportaron una fracción de eyección del ventrículo izquierdo basal de 55.2 +/- 1.5 % y una FEVI promedio de 53.1 +/- 1.1 % en los estudios posteriores al tratamiento (Gráfico 6).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## VI. DISCUSIÓN

Los hallazgos observados en esta investigación mostraron que el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) determinada por ecocardiograma y angiocardiograma en equilibrio con radionúclidos, se observó una diferencia de 5.9 % (Tabla 6), obteniéndose una adecuada correlación de  $r = 0.78$  (Tabla 4) con una  $p < 0.05$  entre ambos valores, basal y post tratamiento con antraciclinas con una desviación estándar calculada de 4.96 y una desviación estándar por tablas de 1.66 (Tabla 6) por lo que consideramos que ambos estudios son de gran valor pronóstico, resultados similares en cuanto a la correlación de los dos estudios fueron obtenidos por el estudio realizado por Jun Suzuki et al (30).

La disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ha sido reportada como un indicador de la cardiotoxicidad de las antraciclinas (31). En nuestro trabajo se detectó una ligera disminución de la FEVI tanto por medicina nuclear como por ecocardiografía, pero no de manera significativa ( $p < 0.05$ ) después de la administración de las antraciclinas. Estos cambios no significativos en cuanto a la dosis recibida y la alteración en el porcentaje de la FEVI pueden estar con relación a que la cardiotoxicidad de las antraciclinas es dosis-dependiente y raramente se presenta toxicidad importante en los pacientes que se administra una dosis  $\leq 450$  mg/m<sup>2</sup>, como lo han reportado otros estudios realizados por Jun Suzuki et al (30) y Laurel J Steinherz et al (31). La dosis mayor de antraciclina administrada en nuestra población de estudio fue de 310 mg/m<sup>2</sup>.

La prolongación del intervalo QT y la disminución de la amplitud del QRS han sido reportada como hallazgos característicos del electrocardiograma en pacientes que reciben antraciclinas (30); sin embargo, en la muestra estudiada por nosotros no se observó ningún cambio en estos parámetros (30). Los resultados del electrocardiograma obtenidos por este estudio van acordes con lo expuesto por otras investigaciones como la de Jun Suzuki et al, en la que concluyeron que es

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

difícil detectar cardiotoxicidad por antraciclinas en base a los mínimos cambios que presenta el electrocardiograma, aún en adultos y a mayor dosis (30).

Del mismo modo la fracción de eyección del ventrículo derecho (FEVD) no presentó cambios significativos posterior a la administración de antracíclicos.

Los resultados obtenidos en este estudio son similares a los descritos por Jun Suzuki et al. (30) en el que muestra que el electrocardiograma, la FEVI calculada tanto por ecocardiograma y angiocardiograma con radionúclidos no muestran cambios significativos posterior a la administración de antracíclicas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## VII. CONCLUSIONES

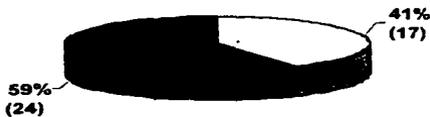
1. No se observaron cambios estadísticamente significativos en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) determinada en la población pediátrica estudiada bajo tratamiento con antraciclinas, en el seguimiento a dos meses.
2. Aunque la relación entre la dosis de antraciclina y las alteraciones de la FEVI calculada con radionúclidos en equilibrio presenta una ligera disminución de la misma con el aumento de la dosis, no muestra diferencia estadística significativa.
3. La correlación del porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) obtenida por ecocardiograma y angiocardiografía con radionúclidos fue alta (0.78).
4. Un adecuado seguimiento de la cardiotoxicidad de las antraciclinas evaluando los cambios del porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por angiografía con radionúclidos en equilibrio es una técnica seriada incluyendo valores basales.
5. La angiocardiografía con radionúclidos es una técnica no invasiva y fácil de realizar que es útil en el seguimiento de este tipo de pacientes, ya que provee información precisa de la toxicidad cardiaca de las antraciclinas.
6. Se requiere un periodo de seguimiento mayor al estudiado para poder tener datos más precisos de la evolución de la enfermedad.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## VIII. GRÁFICOS

GRÁFICO 1

## DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO

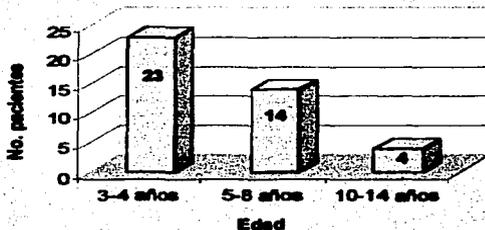


□ Femenino ■ Masculino

GRÁFICO 2

## Rango de edad en la población en estudio

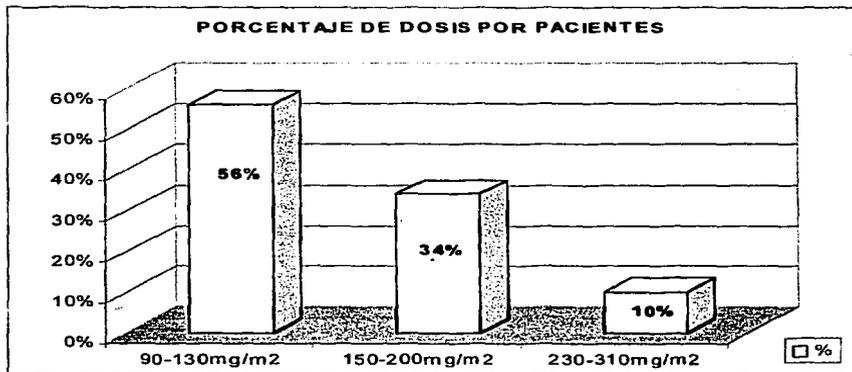
N=41



□ Pacientes

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

GRÁFICO 3

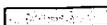
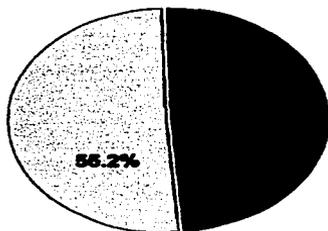


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## GRÁFICO 4

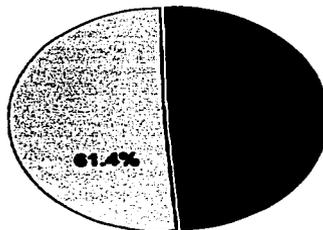
## FEVI EN DOSIS DE 90-130 Mg/M2

## Medicina Nuclear



Basal

## Ecocardiograma



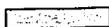
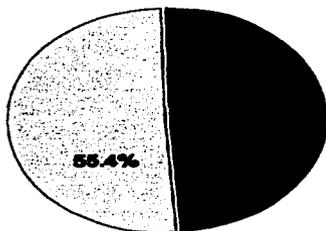
Post-Tx

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## GRÁFICO 5

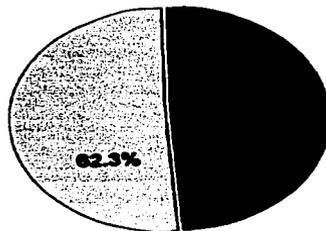
## FEVI EN DOSIS DE 150-200 Mg/M2

## Medicina Nuclear



Basal

## Ecocardiograma



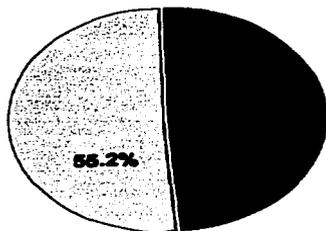
Post-Tx

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## GRÁFICO 6

## FEVI EN DOSIS DE 230-310 Mg/M2

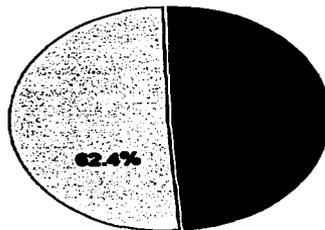
## Medicina Nuclear



■ Basal

■ Post-Tx

## Ecocardiograma



■ Basal

■ Post-Tx

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## IX. TABLAS

**Tabla 1. Datos Electrocardiográficos, Ecocardiográficos y Angiocardiográficos con radionúclidos en pacientes tratados con Antraciclinas**

	<b>BASAL</b>	<b>POST TX</b>	<b>VALOR P</b>
<b>EKG</b>			
<b>Intervalo PQ</b>	<b>0.15 ± 0.01 seg</b>	<b>0.14 ± 0.01 seg</b>	<b>NS</b>
<b>Duración QRS</b>	<b>0.07 ± 0.01 seg</b>	<b>0.07 ± 0.01 seg</b>	<b>NS</b>
<b>Amplitud QRS</b>	<b>2.10 ± 1.02 mV</b>	<b>2.11 ± 0.02 mV</b>	<b>NS</b>
<b>Depresión ST</b>	<b>0.36 ± 0.88 mm</b>	<b>0.40 ± 0.90 mm</b>	<b>NS</b>
<b>ECO</b>			
<b>F.E.V.I.</b>	<b>62.0 ± 2.1 %</b>	<b>60.2 ± 2.0 %</b>	<b>NS</b>
<b>ANGIO RADIO</b>			
<b>F.E.V.I.</b>	<b>55.2 ± 1.5 %</b>	<b>53.7 ± 1.2 %</b>	<b>NS</b>
<b>ANGIO 1° PASO</b>			
<b>F.E.V.D.</b>	<b>38.2 ± 2.4 %</b>	<b>38.0 ± 2.6 %</b>	<b>NS</b>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Resultados de las medidas de tendencia central con respecto al porcentaje de la F.E.V.I por ecocardiograma antes (basal) y después del tratamiento con antraciclinas.**

**Tabla 2. F.E.V.I. ECOCARDIOGRAMA (%): BASAL**

<b>Prueba</b>	<b>X</b>	<b>MO</b>	<b>MDN</b>
<b>Población Total</b>	<b>62.0</b>	<b>62.3</b>	<b>61.7</b>

**Tabla 3. F.E.V.I. ECOCARDIOGRAMA (%): POST TX**

<b>Prueba</b>	<b>X</b>	<b>MO</b>	<b>MDN</b>
<b>Población Total</b>	<b>60.2</b>	<b>61.1</b>	<b>59.6</b>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Resultados de las medidas de tendencia central con respecto al porcentaje de la F.E.V.I por angiocardiografía con radionúclidos antes (basal) y después del tratamiento con antraciclinas.**

**Tabla 4. F.E.V.I. ANGIOCARDIOGRAFÍA CON RADIONÚCLIDOS (%):  
BASAL**

<b>Prueba</b>	<b>X</b>	<b>MO</b>	<b>MDN</b>
<b>Población Total</b>	<b>55.9</b>	<b>56.2</b>	<b>55.3</b>

**Tabla 5. F.E.V.I. ANGIOCARDIOGRAFÍA CON RADIONÚCLIDOS (%):  
POST TX**

<b>Prueba</b>	<b>X</b>	<b>MO</b>	<b>MDN</b>
<b>Población Total</b>	<b>55.1</b>	<b>55.0</b>	<b>55.0</b>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Tabla 6. Resultados del coeficiente de correlación de Pearson y valores de t de Student calculada y por tablas.**

<b>Prueba</b>	<b>R</b>	<b>T cal</b>	<b>T tablas</b>
<b>Población Total</b>	<b>0.78</b>	<b>4.96</b>	<b>1.664</b>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**X. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA  
MEDICINA NUCLEAR**

México, Distrito Federal \_\_\_\_\_ del mes de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Por medio de presente acepto que mi hijo(a) participe en el proyecto de investigación titulado "Determinación de diferencias en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo por ecocardiografía y radionúclidos, pre y post tratamiento con antracilinas en pacientes pediátricos oncológicos del Centro Médico La Raza", registrado en el comité local de investigación con el número 690, cuyos investigadores principales son el Dr. Emidio García Nicacio y el Dr. Ho-chi Ernesto Veras Rodríguez.

El objetivo de la investigación es establecer si existen diferencias de la fracción del ventrículo izquierdo determinada por ventriculografía con radionúclidos y eco cardiografía en pacientes que reciben antracilinas.

Se me ha explicado que la participación de mi hijo(a) consistirá en la realización del mismo estudio que solicita su médico tratante. Declaro que se me ha informado ampliamente sobre el estudio que se le va a realizar, el cual no involucra ningún riesgo adicional y al cual se le administrarán por vía endovenosa una dosis de material radiactivo y de un compuesto llamado pirofosfatos, los cuales no ocasionan efectos adversos, salvo la molestia del sitio de la inyección.

La dosis de radiación a que se expondrá mi hijo(a) es de bajo nivel y no ocasiona efectos en el organismo. Comprendo que los resultados que se obtengan son para buscar el beneficio de una alternativa que permita un diagnóstico más preciso y oportuno de los efectos cardiológico del medicamento que se utiliza en el tratamiento de este padecimiento.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier duda que le planteé acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier asunto relacionado con la investigación o con mi estudio diagnóstico.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del instituto.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y Firma del paciente o Tutor  
Teléfono \_\_\_\_\_

Nombre, Matricula y Firma Investigador  
Principal. Teléfono 53000195

Testigo

Testigo

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## XI. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE RESULTADOS

<b>NOMBRE:</b>	<b>SEXO:</b>
<b>N.S.S.</b>	<b>EDAD:</b>
<b>NÚMERO SECUENCIAL:</b>	<b>DX:</b>

#### FEVI CON RADIONÚCLIDOS

VARIABLES	DOSIS	FEVI 1 P PRETX	FEVI EQUI PRE TX	FEVI 1 P POST TX	FEVI EQUI POST TX
ANTRACICLINA					

#### FEVI POR ECOCARDIOGRAFÍA

VARIABLES	DOSIS	FEVI 1 P PRET	FEVI EQUI PRE TX	FEVI 1 P POST TX	FEVI EQUI POST TX
ANTRACICLINA					

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**XII. BIBLIOGRAFÍA.**

- 1- Balis FM, Holcemberg JS, Poplack D. General principles of chemotherapy. Principles and practices of pediatric oncology. 1997: 215.
- 2- En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg S (eds). Principles of chemotherapy. Principles and practice of oncology. 1989:276.
- 3- Weiss GR. Quimioterapia. Oncología clínica. 1997: 123.
- 4- Chabner Ba, Myers CE. Clinical pharmacology of cancer chemotherapy. Principles and practice of oncology. 1989:287.
- 5- Young RC, Ozols RF, Myers CE, et al: The anthracycline antineoplastic drugs. N Engl J Med. 1981. 305,139-153.
- 6- Pigram WI, Fuller W, Hamilton LD. Stereochemistry of intercalation: interaction of daunomycin with DNA. Nature (New Biol). 1972.233,17-19.
- 7- Mikkelsen RB, Lin P-S, Wallach DFH. Interaction off adriamycin with human and blood cells: a bioquimical and morphological study. J Mol Med. 1997. 2, 33-40.
- 8- Tritton TR, Murphree SA, Sartorelli AC. Adriamycin: a proposal on the specificity of drug action. Biochem Biophys Res Commun. 1978. 84, 802-808.
- 9- Handa K, Sato S. Generation of free radicals of quinone group- containing anticancer chemicals in NADPH- microsome system as evidenced by initiation of sulfite oxidation. Gann. 1975. 67, 523-528.
- 10- Sato S, Iwaizumi M, Handa K, Tamura Y. Electron spin resonance on the mode of generation of free radicals of daunomycin, adriamycin, and carboquone in NAD(P) H- microsome system. Gann. 1977. 68, 603-608.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 11- Pann SS, Bachir NR. Xanthine oxidase catalyzed reductive glycosidic cleavage and free radical formation of anthracycline antibiotics. *Fed Proc.* 1979. 38, 663.
- 12- Myers CE, Antitumor antibiotics, Anthracyclines. *Cancer chemotherapy.* 1980. 2, 61-83.
- 13-Myers CE, McGuire WP, Liss RH, Ifrin I, Grotzinger K, Young RC. Adriamycin: the role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response. *Science.* 1977. 197, 165-169.
- 14- Henderson CA, Metz EN, Balcerzak SP, Sagone AL Jr. Adriamycin and daunomycin generate reactive oxygen compounds in erythrocytes. *Blood.* 1978. 52, 878-85.
- 15-Stuart MJ, de Alarcon PA, Barvinchark MK. Inhibition of adriamycin induced human platelet lipid peroxidation by Vitamin E. *Am J Hematol.* 1978. 5, 297-303.
- 16-Komiyama M, Oki T, Inui T, Takeuchi T, Umezawa H. Reduction of anthracycline glycoside by NADPH-cytochrome P-450 reductase. *Gann.* 1979. 70, 403-410.
- 17- Umezawa K, Sawamura M, Matsushima T, Sugimura T. Mutagenicity of aclacinomycin A and daunomycin derivatives. *Cancer Res.* 1978. 38, 1782-1785.
- 18-Blum RH, Carter SK. Adriamycin: a new anthracycline drug with significant clinical activity. *Ann Intern Med.* 1974. 80, 249-259.
- 19-Benjamin RS, Wiernik PH, Bachur NR. Adriamycin chemotherapy - efficacy, safety, and pharmacological basis of intermittent single high dosage schedule. *Cancer.* 1974. 33, 19-20.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 20-Villani F, Piranini, Mirelli P, Favalli L. Influence of adriamycin on calcium exchangeability in cardiac muscle and its modification by ouabain. *Biochem Pharmacol.* 1978. 27, 985-987.
- 21-Olson HM, Young DM, Prieur DL, LeRoy AF, Reagen RL. Electrolyte and morphologic alterations of myocardium in adriamycin treated rabbits. *Am J Pathol.* 1974. 77, 439-454.
- 22-Doroshow JH, Locker Gy, Myers CE. The prevention of doxorubicin cardiac toxicity by N-acetyl – L-cysteine. *Proc Am Assoc Cancer Res AM Soc Clin Oncol.* 1979. 20, 253.
- 23-Olson RD, MacDonald JS, Harbison RD, et al. Altered myocardial glutathione levels: a possible mechanism of adriamycin toxicity. *Fed. Proc.* 1977. 36, 303.
- 24-Sonneveld P. Effect of a-tocopherol on the cardiotoxicity of adriamycin in the rat. *Cancer Treat Rep.* 1978.62,1033-1035.
- 25-Wang YM, Madanat FF, Kimbill JC, et al. Effect of vitamin E against adriamycin-induced toxicity in rabbits. *Cancer Res* 1980. 40, 1022-1027.
- 26-Herman Eh, Ferrans VJ. Effect of vitamin E on the chronic doxorubicin toxicity in miniature swine. *Fed Proc.* 1980. 65, 128-35.
- 27-Doroshow JH, Locker GY, Myers CE. Enzymatic defenses of the mouse heart against reactive oxygen metabolites: alterations produced by doxorubicin. *J Clin Invest.* 1980. 651, 28-35.
- 28-Katki AG, Myers CE. Membrane –Bound glutathione peroxidasa-like activity in mitochondria. *Biochem Biophys Res Commun.* 1980. 96, 85-91.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 29-Revis. NW, Marusic N . Glutathione peroxidasa activity and selenium concentration in the hearts of doxorubicin-treated rabbits. J Mol Cell Cardiol. 1978. 10, 945-951.
- 30- Suzuki Jun, Yanagisawa Atsuo. Early Detection of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity by Radionuclide Angiocardiography. 1999. 50, 37-45.
- 31- Laurel J Steinherz, Grahamm Thomas. Guidelines for Cardiac Monitoring of Children During and After Anthracycline Therapy: Report of Cardiology Committee of the Children's Cancer Study Group. 1992. 89, 942-949.
- 32-Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, Daniels JR: Doxorubicin cardiomyopathy: Evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy, and cardiac catheterization. Ann Intern Med. 1978. 88, 168-171.
- 33- Bristow MR, Lopez MB, Mason J, Billingham ME, Winchester MA: Efficacy and cost of cardiac monitoring in patients receiving doxorubicin. Cancer. 1982. 50, 3

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN