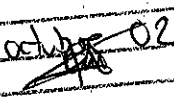


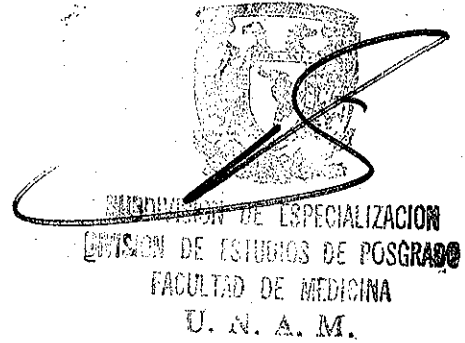
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

11237

135

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Ana Luisa Giron Vargas

FECHA: 09 octubre 02
FIRMA: 



INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MIOCARDIOTOXICIDAD EN PACIENTES PEDIATRICOS CON ENFERMEDADES NEOPLASICAS TRATADAS CON FARMACOS ANTRACICLICOS.

DRA. LYDIA RODRIGUEZ HERNANDEZ *
DR. MARIO ENRIQUE RENDON MACIAS**
DRA. ANA LUISA GIRON VARGAS***

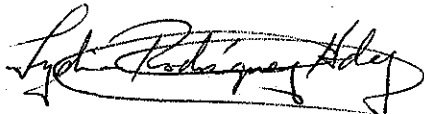
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Esp. Pediatría Médica

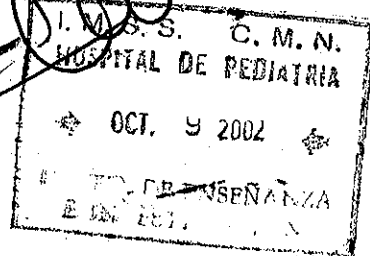
***Investigador principal Cardióloga pediatra jefe del servicio de cardiología pediátrica Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional SXXI.**

**** Asesor metodológico. Pediatra maestro en ciencias unidad de investigación en epidemiología Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional SXXI.**

***** Médico residente de cuarto año de pediatría médica, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional SXXI**



2002





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.

ANTECEDENTES

Los antracíclicos son antibióticos citostáticos sintetizados por el hongo *Streptomyces peucetius* variedad *caesius* con anillos estructurales de tetraciclina y azúcar daunosamina, poseen estructuras que les permiten funcionar como agentes aceptores y dadores de electrones. Actúan incorporándose en el DNA por ruptura de cadenas mediada por la enzima topoisomerasa II (1). Y reaccionan con el citocromo P450 reductasa en presencia de fosfato de nicotinamida adenina dinucleótido (NADPH) para generar aniones superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales hidróxilo (1, 2, 3).

La doxorubicina es una potente droga antineoplásica usada en el tratamiento de cáncer de mama, esófago, osteosarcomas, sarcoma de Kaposi, sarcomas de tejidos blandos, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, cáncer gástrico, hepático, de vías biliares, páncreas y endometrio; la daunorrubicina es otro agente ampliamente conocido empleado en el tratamiento de las leucemias agudas, sin embargo reportes de efectos cardiotoxicos fatales han disminuido el entusiasmo por éste grupo de fármacos. El mecanismo de la miocardiotoxicidad no es claro pero la mayoría de las evidencias involucran radicales libres, pérdida de antioxidantes endógenos y daño subcelular miocárdico secundario con pérdida de miofibrillas y vacuolización de células miocárdicas (4).

En un estudio retrospectivo de 399 pacientes, se estableció que la miocardiopatía y falla cardíaca congestiva fueron EFECTOS DOSIS DEPENDIENTES, su incidencia fue inaceptablemente alta cuando la dosis acumulativa del fármaco superó los 550mg/m² de superficie corporal (SC), se reportó del 4% de los pacientes que recibieron de 500 a 550mg/m² de SC, en 18% de los que recibieron 551 a 600mg/m² de SC y cerca del 36% de los que recibieron 601mg/m² de SC. A pesar de las variaciones de los pacientes y su tolerancia a los antracíclicos, la dosis empírica límite de doxorubicina de 550mg/m² se ha sugerido por Lefrak como estrategia para minimizar el riesgo de miocardiotoxicidad (5). La dosis tope de epirubicina se ha establecido en 990mg/m² de superficie corporal (6).

Entre los factores de riesgo identificados además de la administración de una dosis acumulativa alta, están la disminución mayor del 30% el voltaje del complejo QRS con respecto al basal durante el curso de tratamiento con doxorubicina, y la existencia de hipertensión arterial sistémica descontrolada (7).

Otro estudio retrospectivo de factores de riesgo en 4018 pacientes determinó una incidencia del 2.2% de insuficiencia cardíaca inducida por antracíclicos, la cual fue aparente a una media de 33 días posterior a la última administración de la droga, siendo letal en el 60% de los pacientes. El principal factor de riesgo encontrado para el desarrollo de la miocardiopatía fue la dosis acumulativa total, siendo menor la incidencia con los esquemas de administración de dosis únicas pequeñas cada 3 semanas, en relación a los tratamientos de tres dosis diarias consecutivas cada 3 semanas y los bolos semanales. También se encontró mayor incidencia de falla cardíaca al aumentar la edad. Las variables de estado socioeconómico, sexo, raza y tipo de tumor no modificaron la tolerancia cardíaca a la doxorubicina y no se pudieron sacar conclusiones respecto a enfermedad cardíaca o radioterapia mediastinal previas ni uso de quimioterapia concomitante (8).

Otros investigadores han encontrado alteraciones más severas y frecuentes en pacientes femeninos como un factor de riesgo independiente a la dosis acumulativa total de antracíclico recibido para desarrollar falla cardíaca, posiblemente relacionadas a las diferencias del estrés oxidativo con respecto al sexo masculino y a un volumen de distribución diferente de los antracíclicos en las mujeres en relación a que su depuración se reduce cuando aumenta la grasa corporal, por lo que dosis equivalentes alcanzan mayores concentraciones en tejido no adiposo (9,10).

Otras revisiones sugieren que el riesgo de toxicidad ocurre a dosis menores en niños pequeños (siendo para los grupos de 2-5 años y de 6-10 años del rango de 480mg/m²) y que el uso de otros agentes quimioterápicos como ciclofosfamida y la radioterapia mediastinal son factores que tienen una influencia aditiva a la dosis acumulativa de antracíclicos para desarrollar miocardiotoxicidad (11).

También se ha observado que el efecto cardiotóxico de la doxorubicina ocurre a dosis menores cuando se administra en condiciones de hipertermia debido a la liberación de epinefrina y norepinefrina que sinergizan dicho efecto al aumentar la irritabilidad ventricular (12).

Es importante observar que la miocardiotoxicidad es un efecto idiosincrático y se ha descrito tan tempranamente como en el primer o segundo curso de tratamiento y a dosis tan bajas como a 60mg/m², manifestándose por pericarditis, disfunción miocárdica, insuficiencia cardíaca e infarto al miocardio (13). En algunos pacientes se ha identificado

un retraso en el desarrollo de la miocardiotoxicidad inducida por antracíclicos con daño evidente 4 a 20 años después de concluido el tratamiento (reportada con una incidencia del 23%) por lo que se requiere seguimiento cardíológico posterior a concluir los protocolos de quimioterapia ya que la naturaleza insidiosa del daño cardíaco hace que éstos pacientes requieran vigilancia durante toda su vida (14).

DIAGNOSTICO

El estándar clínico para monitorizar la miocardiotoxicidad por antracíclicos incluye una valoración cardíológica basal previo al inicio del tratamiento con electro y ecocardiograma y de ser posible, una angiocardiografía radioisotópica. El monitoreo debe continuar idealmente al menos tres semanas después a la última dosis de antracíclicos y una semana previa a la siguiente dosis utilizando el ecocardiograma cuando cada curso subsecuente con antracíclicos sea a una dosis acumulativa total menor de 300mg/m² y la angiocardiografía para cada curso adicional por arriba de los 300mg/m² o si se ha recibido radioterapia mediastinal a una dosis mayor de 1000cGy. En ausencia de radioterapia mediastinal se deberá realizar angiocardiografía radioisotópica por cada curso por arriba de los 400mg/m² de dosis acumulativa total. Al completar el tratamiento deberá realizarse un ecocardiograma cada 3, 6 y 12 meses y un electrocardiograma y angiografía radipoisotópica 1 año después (15).

MANIFESTACIONES CLINICAS

En casos tempranos son confiables para establecer el diagnóstico la exploración física y el monitoreo electrocardiográfico, sin embargo los signos de miocardiotoxicidad por antracíclicos como acortamiento de la respiración, derrame pleural, estertores pulmonares, ritmo de galope, taquicardia, distensión de la vena yugular, edema maleolar y hepatomegalia son comunes en otras patologías y no específicas de daño cardíaco por antracíclicos. El establecimiento de novo de ritmo de galope e ingurgitación yugular en pacientes tratados con antracíclicos puede considerarse un signo de inicio del desarrollo de ésta complicación (15).

Los cambios inducidos por toxicidad antracíclica pueden ser agudos o crónicos, e incluyen disfunción ventricular, pericarditis, alteraciones electrocardiográficas como depresión del voltaje del complejo QRS, prolongamiento del intervalo QT, inversión de la onda T,

elevación o depresión del segmento ST y arritmias ventriculares. Aunado a ésta toxicidad la irradiación cardiaca causa aterosclerosis coronaria acelerada.

ELECTROCARDIOGRAFIA

En un estudio de cambios electrocardiográficos registrados por Holter realizado en 134 niños expuestos a antracíclicos con una media de 5 años después de completado el tratamiento quimioterápico se encontró que 66% no tuvieron alteraciones, ritmo atrial ectópico en 6%, aumento del intervalo QTc en 14% (como un sustrato de inestabilidad eléctrica), aumento de la amplitud de la onda T en 3%, aplanamiento de la onda T en 2%; y trastornos como ritmo de la unión en 3.7% , bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz I en 16%, tipo Mobitz II en 5%, arritmias supraventriculares en 1.5% y contracciones ventriculares prematuras en 6%. La mayor incidencia de éstas anormalidades se encontró en niños que recibieron simultáneamente antracíclicos y radioterapia cardiaca (16), sin embargo, ninguno de éstos hallazgos es específico de daño cardiaco por antracíclicos por lo que no se debe depender de ellos para establecer el diagnóstico.

ECOCARDIOGRAFIA Y ANGIOCARDIOGRAFIA

Se ha observado que la medición ecocardiográfica seriada es un método sensible, no invasivo, relativamente fácil y de bajo costo para la detección primaria y seguimiento de miocardiotoxicidad por antracíclicos. En un estudio realizado en niños con cáncer sometidos a 10 esquemas diferentes de tratamiento con antracíclicos, se realizó seguimiento ecocardiográfico digitalizado en modo M previo al tratamiento y antes de cada curso comparando los estudios subsecuentes de cada paciente con su basal, pudiendo determinar a un nivel de corte de 70mg/m² de doxorubicina deterioro significativo en la fracción de acortamiento, velocidad ventricular izquierda en diástole, insuficiencia ventricular izquierda sistólica e insuficiencia ventricular izquierda diastólica, determinando sensibilidad del 100%, 75%, 75% y 100% respectivamente, especificidad del 82%, 91%, 91% y 73% y valor predictivo del 67%, 75%, 75% y 57% respectivamente para predecir miocardiopatía con esta modalidad ecocardiográfica. Además de recomendar una reducción del 7% en la fracción de eyección, y no del 10% como es habitual, sensible de toxicidad (17). En adultos, con ecocardiografía Doppler se ha detectado miocardiotoxicidad temprana rastreando la dinámica de llenado diastólico del ventrículo izquierdo al aumentar el periodo de relajación isovolumétrica y la velocidad de flujo pico auricular, e

identificando desaceleración del pico E (18). Una ventaja del eco sobre la angiocardiografía es que no expone al paciente a radiación ionizante.

También ha sido ampliamente difundida la medición de fracción de eyección por angiocardiografía con radionúclidos como indio 111 y anticuerpos monoclonales antimiosina para detectar necrosis de las células miocárdicas y anormalidades regionales de la motilidad de la pared asociada a enfermedades como cardiomiopatía dilatada, infarto al miocardio y miocarditis. En toxicidad por antracíclicos el incremento de la radiodensidad a los anticuerpos antimiosina es proporcional a la dosis acumulativa y fracción de eyección; la sensibilidad es muy alta, pero la especificidad baja ya que detecta células necróticas independientemente de la causa de la necrosis. Sin embargo en pacientes con función cardíaca basal normal, detectar necrosis después de la administración de antracíclicos debe considerarse inducida por los mismos (19, 20, 21, 22).

BIOPSIA ENDOMIOCARDICA

Constituye la prueba diagnóstica de mayor sensibilidad y especificidad, muestra cambios histopatológicos típicos incluyendo pérdida de miofibrillas, distensión del retículo sarcoplásmico y vacuolización del citoplasma. Estos marcadores histopatológicos se emplean para graduar el daño en una escala de 1 a 3: muestras con cambios típicos en menos del 5% de las células se da como grado 1, en aquellos con cambios en 5-15%, 16-25%, 26-35% y más del 36% de las células, se gradúan como 1.5, 2, 2.5 y 3 respectivamente. Una biopsia con grado de daño de 2.5 o mayor es indicación para suspender el tratamiento (4, 5). Hasta no dilucidar todas las implicaciones de los hallazgos histológicos debe actuarse con cautela al usar ésta guía para continuar o suspender el tratamiento. La desventaja del procedimiento es ser invasivo y no estar disponible en todos los centros hospitalarios.

MANEJO

a) PREVENCIÓN

Especialmente por ser una enfermedad insidiosa el objetivo deber ser su prevención, así aunque el diagnóstico temprano y cese de administración de antracíclicos parezca mejorar la función cardíaca durante los primeros meses, ello no puede ser considerado indicador de resultados positivos. Las estrategias encaminadas a prevenir la miocardiopatía por antracíclicos son uso de análogos de doxorubicina, limitar la cantidad de droga a utilizar,

métodos alternativos de administración del fármaco y administrar antracíclicos simultáneamente con agentes cardioprotectores, pero todas éstas estrategias tienen éxito limitado. A pesar de los riesgos, los antracíclicos continúan incluidos en la mayoría de los esquemas quimioterápicos por su eficacia y amplio espectro antitumoral (4).

Además se ha sugerido que niños que reciban concomitantemente radioterapia mediastinal o en quienes existan arritmias o cardiopatías congénitas previas limitar la dosis acumulativa a 500mg/m² (23).

b) TRATAMIENTO

La miocardiopatía por antracíclicos tiene pocas opciones terapéuticas, típicamente la falla cardíaca es refractaria al tratamiento convencional, la digoxina tiene efecto temporal, se ha demostrado que los beta bloqueadores a bajas dosis son útiles en el tratamiento de las miocardiopatías dilatadas incluyendo la inducida por antracíclicos. Se han descrito resultados favorables en niños que reciben tratamiento para falla cardíaca y metoprolol, ya que al iniciar éste fármaco disminuyen los síntomas y las anormalidades eco y angiocardiográficas. La única opción terapéutica reconocida con éxito es el trasplante cardíaco (4).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los antracíclicos son fármacos utilizados para el tratamiento del cáncer, todas las drogas antineoplásicas tienen efectos indeseables, uno de los más importantes del grupo de los antracíclicos es la miocardiotoxicidad.

Existen publicaciones sobre miocardiotoxicidad secundaria a antracíclicos, pero han sido realizados principalmente en adultos y no en pacientes en edad pediátrica, por este motivo surgen las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es la incidencia de miocardiotoxicidad en los pacientes pediátricos con cáncer tratados con antracíclicos en el HP de CMN SXXI?
2. ¿Cuáles son los factores de riesgo que se asocian al desarrollo de miocardiotoxicidad en los niños con cáncer tratados con antracíclicos en el HP CMN SXXI?

OBJETIVOS

1. Determinar la incidencia de miocardiotoxicidad en pacientes pediátricos con cáncer tratados con antracíclicos en el HP CMN SXXI durante el periodo de noviembre de 1990 a septiembre del 2002.
2. Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de miocardiotoxicidad en niños con cáncer tratados con antracíclicos en el HP CMN SXXI.

HIPOTESIS

HIPÓTESIS NULA.

- 1.- La incidencia de miocardiopatía inducida por antracíclicos en pacientes pediátricos en el HP CMN SXXI es igual o menor a 2% de acuerdo a lo reportado en la literatura internacional.
- 2.- Los pacientes pediátricos con neoplasias malignas tratados con antracíclicos no desarrollan miocardiotoxicidad secundaria cuando la dosis acumulativa total recibida de daunorrubicina es menor de 550mg/m² de superficie corporal, o de epirrubicina menor de 990mg/m² de superficie corporal independientemente de los factores edad, sexo, estado nutricional, tipo de neoplasia, y uso de radioterapia o ciclofosfamida concomitantemente a antracíclicos.

HIPÓTESIS ALTERNA

- 1.- La incidencia de miocardiopatía inducida por antracíclicos en pacientes pediátricos en el HP CMN SXXI es mayor al 2%.
- 2.- Los pacientes pediátricos con neoplasias malignas tratados con antracíclicos desarrollan miocardiotoxicidad secundaria cuando la dosis acumulativa total recibida de daunorrubicina supera los 550mg/m² de superficie corporal, o de epirrubicina mayor de 990mg/m² de superficie corporal independientemente de los factores edad, sexo, estado nutricional, tipo de neoplasia, y uso de radioterapia o ciclofosfamida concomitantemente a antracíclicos.

OBJETIVOS

1. Determinar la incidencia de miocardiotoxicidad en pacientes pediátricos con cáncer tratados con antracíclicos en el HP CMN SXXI durante el periodo de noviembre de 1990 a septiembre del 2002.
2. Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de miocardiotoxicidad en niños con cáncer tratados con antracíclicos en el HP CMN SXXI.

HIPOTESIS

HIPÓTESIS NULA.

- 1.- La incidencia de miocardiopatía inducida por antracíclicos en pacientes pediátricos en el HP CMN SXXI es igual o menor a 2% de acuerdo a lo reportado en la literatura internacional.
- 2.- Los pacientes pediátricos con neoplasias malignas tratados con antracíclicos no desarrollan miocardiotoxicidad secundaria cuando la dosis acumulativa total recibida de daunorrubicina es menor de 550mg/m² de superficie corporal, o de epirrubicina menor de 990mg/m² de superficie corporal independientemente de los factores edad, sexo, estado nutricional, tipo de neoplasia, y uso de radioterapia o ciclofosfamida concomitantemente a antracíclicos.

HIPÓTESIS ALTERNA

- 1.- La incidencia de miocardiopatía inducida por antracíclicos en pacientes pediátricos en el HP CMN SXXI es mayor al 2%.
- 2.- Los pacientes pediátricos con neoplasias malignas tratados con antracíclicos desarrollan miocardiotoxicidad secundaria cuando la dosis acumulativa total recibida de daunorrubicina supera los 550mg/m² de superficie corporal, o de epirrubicina mayor de 990mg/m² de superficie corporal independientemente de los factores edad, sexo, estado nutricional, tipo de neoplasia, y uso de radioterapia o ciclofosfamida concomitantemente a antracíclicos.

JUSTIFICACION.

Debido al uso frecuente de antracíclicos en pacientes con cáncer, se han identificado efectos deletéreos secundarios a su uso, uno de los más graves a largo plazo es la miocardiotoxicidad, que consiste en la pérdida de miofibrillas y vacuolización de células miocárdicas siendo una condición clínica crónica, irreversible, habitualmente refractaria a tratamiento y letal.

La mayor parte de los estudios se han efectuado en adultos, por lo que es necesario realizar estudios que nos muestren la incidencia de miocardiotoxicidad por antracíclicos en la edad pediátrica y los factores que la condicionan, para poder establecer medidas para su detección oportuna y tratamiento.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MATERIAL Y METODOS.

LUGAR.

Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional SXXI, hospital pediátrico de tercer nivel del Instituto Mexicano del Seguro Social que atiende pacientes procedentes de los estados de Guerrero, Chiapas, Querétaro, Morelos, y zona sur del distrito federal.

DISEÑO.

Estudio de cohorte retrospectivo.

GRUPO DE ESTUDIO.

Niños de ambos sexos, menores de 17 años, con diagnóstico inicial de enfermedad neoplásica maligna, sin enfermedad cardíaca previa, con fracción de eyección basal normal o normal a la primera valoración postquimioterapia; que hayan recibido tratamiento con antracíclicos conjuntamente o no con otros quimioterápicos y/o radiación mediastinal y referidos al servicio de cardiología para monitoreo de efectos adversos por antracíclicos durante el periodo de noviembre de 1990 y hasta septiembre del 2002, cuyo expediente clínico se encuentre disponible en el archivo del HP CMN SXXI.

CRITERIOS DE INCLUSION.

- 1.- Niños menores de 17 años.
- 2.- Ambos sexos.
- 3.- Diagnóstico de cáncer.
- 4.- Que el tratamiento antineoplásico recibido sea con antracíclicos conjuntamente o no con otros quimioterápicos.
- 5.- Que cuenten con valoración cardiológico basal normal realizada previa al inicio de antracíclicos o postquimioterapia.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- 1.- Pacientes con enfermedades asociadas que puedan favorecer miocardiopatía
- 2.- Pacientes con insuficiencia renal

3.- Pacientes que previamente hayan recibido tratamiento con antracíclicos en alguna otra institución y en quienes no se pueda determinar con precisión la dosis acumulativa de antracíclicos al momento de la evaluación cardiológico inicial en el HP CMN SXXI o la fracción de eyección basal previa al inicio de quimioterapia o posterior a la misma.

CRITERIOS DE ELIMINACION.

1.- Cardiopatía previa al inicio del tratamiento con antracíclicos

DEFINICION DE VARIABLES DEPENDIENTES

VARIABLE	TIPO	ESCALA	Categoría	DEFINICION OPERACIONAL	DEFINICION CONCEPTUAL
EDAD	Nominal	Años		Tiempo cronológico transcurrido desde el nacimiento hasta un momento determinado.	La registrada en la nota de ingreso de primera vez del expediente clínico.
SEXO	Nominal	Cualitativa binaria	Masculino Femenino	Característica fenotípica que distingue al ser humano en género	El registrado en expediente de acuerdo a características fenotípicas de los pacientes.
ESTADO NUTRICIONAL	Ordinal	Cualitativa	Eutrófico Desnutric I Desnutric II Desnutric III Sobrepeso Obesidad	Condición orgánica determinada por el peso del paciente en relación a su talla y edad de acuerdo a tablas de referencia para población pediátrica mexicana.	Se determinó de acuerdo a peso para la talla registrados en nota de ingreso en el expediente clínico.
TIPO DE NEOPLASIA	Nominal	Cualitativa	1.Leucemias 2.Linfomas 3.Tumores de SNC 4.Tumores de SNP 5.Retinoblastoma 6.Renales 7.Hepáticos 8.Oscos 9.Teidos blandes 10.Germinales 11.Carcinomas 12.No específicos	Determinada por la variedad histopatológica del cáncer de acuerdo al reporte oficial emitido por el servicio de anatomía patológica o la lectura del aspirado de médula ósea por los servicios de Hematología y Oncología	La registrada en el expediente clínico y de acuerdo a clasificación de tumores en la infancia vigente de la OMS.
TIPO DE MEDICAMENTO ANTRACICLICO RECIBIDO	Nominal	Cualitativa	Epirrubicina Daunorrubicina Idarrubicina Doxorrubicina	En relación a la composición bioquímica del fármaco antraciclco recibido.	Se determinará de acuerdo a lo registrado en las indicaciones de quimioterapia en el expediente clínico.
DOSIS ACUMULATIVA DE FARMACO ANTRACICLICO AL FINAL DEL TRATAMIENTO O SEGUIMIENTO		Cuantitativa	Mg/m2 de SC	Miligramos por metro cuadrado de superficie corporal (en relación al peso) total recibidos.	Se obtendrá de la sumatoria total de la dosis recibida referida en el expediente clínico, entre la superficie corporal del paciente en relación a su peso al recibir el medicamento antraciclco.
ADMINISTRACION SIMULTANEA DE CICLOFOSFAMIDA	Nominal	Cualitativa binaria	SI NO	Se considerará si se administró simultáneamente ciclofosfamida con antracíclicos.	De acuerdo a lo referido en las indicaciones de quimioterapia del expediente clínico.
RADIOTERAPIA MEDIASTINAL	Nominal	Cualitativa binaria	SI NO	Se considerará la administración de radioterapia mediastinal previa, durante o después del tratamiento antineoplásico con antracíclicos	Se determinará de acuerdo a lo referido en el expediente clínico

VARIABLE INDEPENDIENTE

VARIABLE	TIPO	ESCALA	CATEGORIA	DEFINICION OPERACIONAL	DEFINICION CONCEPTUAL
MIOCARDIOTOXICIDAD	Nominal	Cualitativa binaria	Presente Ausente	Efecto tóxico de algún agente externo sobre el miocardio	Se definirá en pacientes sin alteraciones cardiovasculares previas y que posterior a la administración de antracíclicos presenten datos clínicos, electrocardiográficos, radiológicos y ecocardiográficos de falla cardíaca, o gamagráficos de miocarditis.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

1. Análisis descriptivo con medidas de tendencia central o dispersión según la distribución de las variables.
2. Cálculo de riesgo relativo para cada una de las variables independientes con determinación de intervalos de confianza del 95%; y para la significancia estadística Chi cuadrada de Mantel y Haenzel o t de student.
3. Construcción de curvas de sobrevida Kaplan-Meier y prueba de logaritmo de rango para diferencias.
4. Análisis multivariado para riesgos proporcionales de Cox.

TAMAÑO DE MUESTRA.

En relación a los expedientes disponibles en el archivo clínico de los pacientes hemato oncológicos del HP CMN SXXI referidos al servicio de cardiología para monitoreo de miocardiotoxicidad por antracíclicos de noviembre de 1990 a septiembre del 2002.

DESCRIPCION GENERAL DE ESTUDIO.

Se captaron todos los pacientes de 0 a 16 años de ambos sexos que fueron referidos al servicio de cardiología por los servicios de oncología y hematología pediátricas, en los que se había establecido el diagnóstico de cáncer y en quienes se solicitó valoración para el inicio o continuación de cursos de quimioterapia con antracíclicos conjuntamente o no con otros agentes farmacológicos antineoplásicos y/o radioterapia, durante el periodo de noviembre de 1990 a septiembre del 2002. Se buscaron los expedientes de dichos pacientes en el archivo clínico del Hospital y de cumplir los criterios de inclusión se llenó la hoja de recolección de datos determinando nombre, afiliación, fecha de diagnóstico oncológico, edad, sexo, tipo de neoplasia, fecha de valoración cardiológica inicial con FE, FA y hallazgos clínicos y paraclínicos basales; somatometría y superficie corporal, así como estado nutricional al ingreso (tomando en cuenta la relación peso/talla con las tablas del Dr. Ramos Galván), fármacos antracíclicos recibidos, fecha de administración, dosis por curso y acumulativa de los mismos (la cual se obtuvo al realizar la sumatoria de los miligramos totales recibidos de antracíclico por curso de quimioterapia, entre la superficie corporal del paciente al momento de recibir los fármacos), uso de ciclofosfamida concomitantemente con antracíclicos, uso de radioterapia, dosis y región anatómica radiada, condición actual del paciente. Si falleció, en qué fecha y por qué causas y si se realizó estudio de necropsia. Además de valoraciones cardiológicas subsecuentes para determinar miocardiotoxicidad en relación a datos clínicos, electrocardiográficos, radiológicos, ecocardiográficos, y/o gammagráficos cuando éstos se tuvieran disponibles.

Se tratarán de identificar los factores de riesgo para el desarrollo de miocardiotoxicidad con un enfoque retrospectivo siendo los casos los pacientes expuestos y que desarrollaron la enfermedad y los controles los pacientes expuestos que no la desarrollaron. Se medirán riesgos relativos de las variables edad, sexo, estado de nutrición, diagnóstico oncológico, fármaco antracíclico utilizado, dosis acumulativa total del mismo, uso concomitante de ciclofosfamida y radioterapia.

RESULTADOS

Se reunió una cohorte de 100 pacientes, de los cuales se eliminaron a cuatro niños ya que uno cursó con daño cardíaco previo al inicio de la quimioterapia, y los tres restantes tuvieron su primera valoración cardiológica anormal, la cual se llevó a cabo posterior a recibir quimioterapia con antracíclicos por lo que no se pudo determinar si eran sanos previos a la quimioterapia. Por lo tanto, el análisis de los datos se realizó con 96 pacientes. Las características de los pacientes se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Características de la cohorte de seguimiento (96 pacientes)

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Sexo		
Masculino	50	52.1
Femenino	46	47.9
Edad		
Menor de 1 año	14	14.6
De 1 a 4 años	27	28.1
De 5 a 9 años	28	29.2
Mayor de 10	27	28.1
Servicio		
Oncología	53	55.2
Hematología	43	44.8
Tipo de neoplasia		
Leucemias	43	44.8
Linfomas	15	15.6
Tumores del SNC	0	0
Tumores del SNP	4	4.2
Retinoblastomas	3	3.1
Tumores renales	5	5.2
Tumores hepáticos	4	4.2
Tumores Óseos	10	10.4
Tumores de partes blandas	4	4.2
Tumores germinales	4	4.2
No diferenciados	4	4.2
Antracíclicos (pacientes que recibieron)		
Epirrubicina	60	62.5
Daunorrubicina	44	45.8
Idarrubicina	4	4.2
Doxorrubicina	1	1
Número de antracíclicos utilizados por paciente		
Uno	84	87.5
Dos	11	11.5
Tres	1	1

**Condición ventricular izquierda
prequimioterapia**

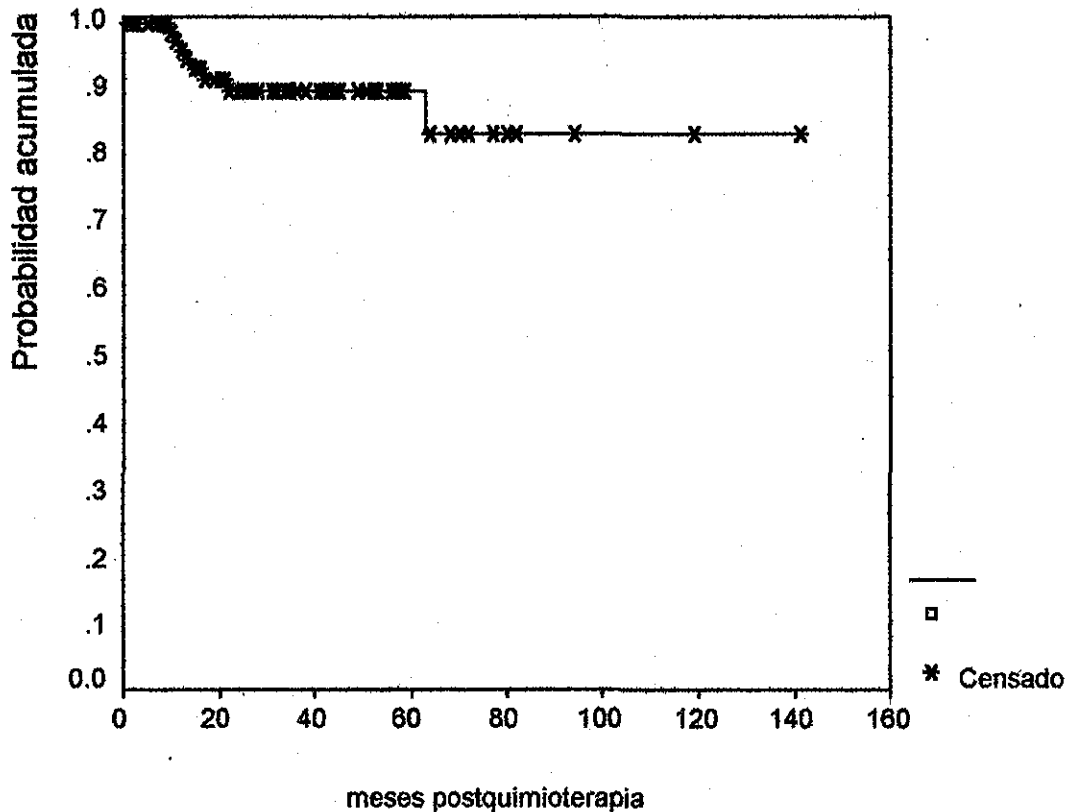
media (+/- ES)	73	(0.89)
Fracción de eyección	35.6	(0.94)
Fracción de acortamiento		

Donde se observa leve predominio del sexo masculino, la mayoría con edades escolares entre 5 y 9 años. Predominaron las leucemias y no existieron niños registrados por tumores del sistema nervioso central. La mayoría recibió sólo un tipo de antracíclico y el más frecuentemente utilizado fue la epirrubicina.

Todos los pacientes tuvieron una función ventricular izquierda normal en la primera valoración cardiológico como se puede ver en esta misma tabla.

Gráfica 1.

Sobrevida sin miocardiopatía por antracíclicos



La incidencia global de casos nuevos de miocardiopatía postquimioterapia con antracíclicos fue de 9.3% de los casos, con un promedio de seguimiento de 122 meses (IC al 95% de 109 a 135 meses). La tasa de presentación promedio fue de 1.6 % por cada 10 meses. La totalidad de los eventos se presentaron durante los primeros 5 años.

En cinco pacientes de los 59 (8.4%) a quienes se les administró epirrubicina se superó la dosis máxima recomendada (990mg/m²sc), así como para 3 de los 44 (6.8%) que recibieron daunorrubicina (550mg/m²sc). En ningún paciente de los que recibieron doxorubicina e idarrubicina se sobrepasó la dosis máxima recomendada.

Tabla 2. Asociación entre uso de antracíclico a dosis máxima y desarrollo de miocardiotoxicidad , n (%)

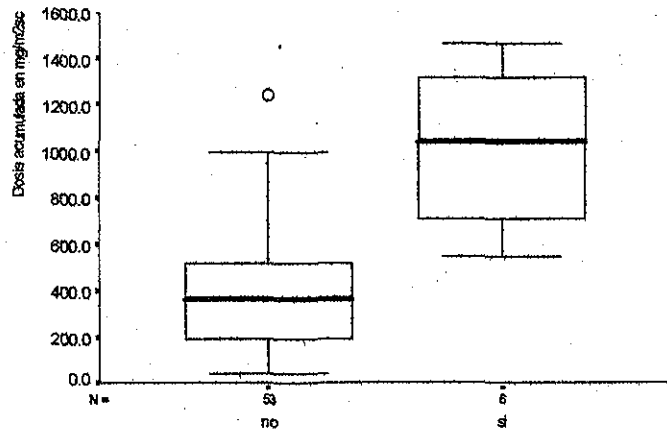
Exposición a Antracíclico a dosis máxima	Desarrollo de miocardiotoxicidad		OR (IC _{95%})	X ² , p
	Si	No		
Epirrubicina	3/6 (50)	2/53 (3.8)	25.5 (3.02 - 215.6)	14.8 ; 0.002
Daunorrubicina	1/3 (33.3)	5/41 (12.2)	3.6 (0.27 a 47.3)	1.06; 0.30

En la tabla 2 se observa el riesgo para desarrollar miocardiotoxicidad al superar la dosis máxima recomendada de antracíclico, considerada tanto para epirrubicina como para daunorrubicina este riesgo es importante, aunque sólo fue estadísticamente significativo para la primera, probablemente con relación al tamaño muestral. Al considerar el tiempo los riesgos fueron para dosis máxima de epirrubicina: Hazard ratio 13.09 (2.6 – 66.45 IC 96%) y para daunorrubicina 1.4 (0.12 – 18.08).

En las gráficas 2a y b, se observa que la distribución de dosis acumulativa de estos antracíclicos fue diferente en los pacientes que desarrollaron y no miocardiotoxicidad.

La media en mg/m²sc del grupo con epirrubicina que hizo miocardiotoxicidad fue de 1015 vs 384.5 mg/m²sc del grupo que no la hizo, con diferencia de medias de -630.9 (IC95% - 851.9 a -409.9). Para la daunorrubicina la media fue de 418.7 vs 227.14 mg/m²sc, con diferencia de medias de -191.5 (IC95% -1556.7 a 1173.6).

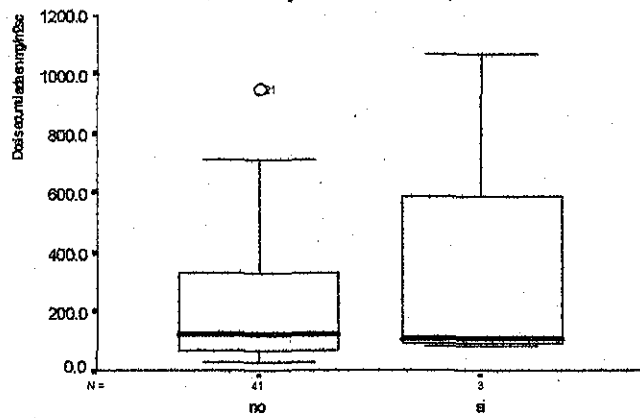
Dosis acumulada de Epirrubicina en pacientes con y sin miocardiopatía



Gráfica 2 a

U de Mann Whitney 18.5, p = 0.00

Dosis acumulada de Daunorrubicina en pacientes con y sin miocardiopatía

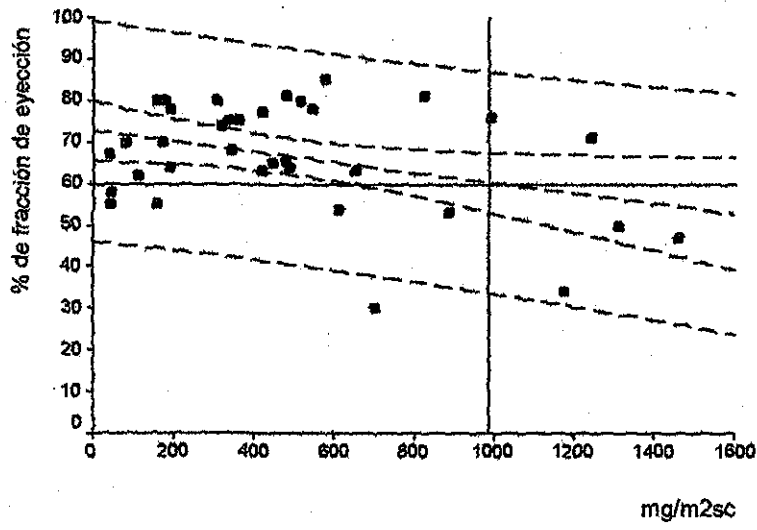


Gráfica 2b

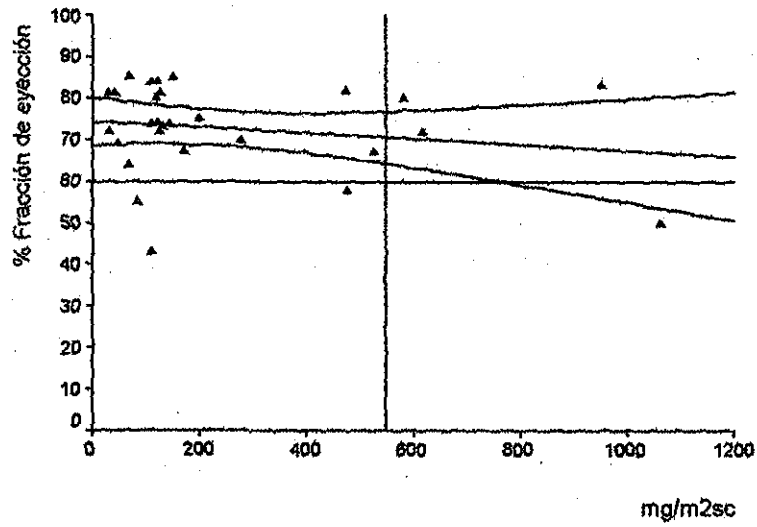
Prueba de U de Mann Whitney 54, p = 0.73.

Las dosis acumulativa de epirrubicina no se correlacionaron estadísticamente con la disminución de la fracción de eyección ni de acortamiento ($r = -0.085$ $p=0.52$, y $r = -0.077$, $p = 0.49$ respectivamente), gráfica 3a y 4a. Para la daunorrubicina existió una pobre correlación negativa en estos parámetros (FE $r = -0.27$, $p=0.07$, FA $r = -0.28$, $p=0.08$), gráficas 3b y 4b.

Gráfica 3 Correlación entre dosis acumulativa de epirubicina y fracción de eyección ventricular-izquierda

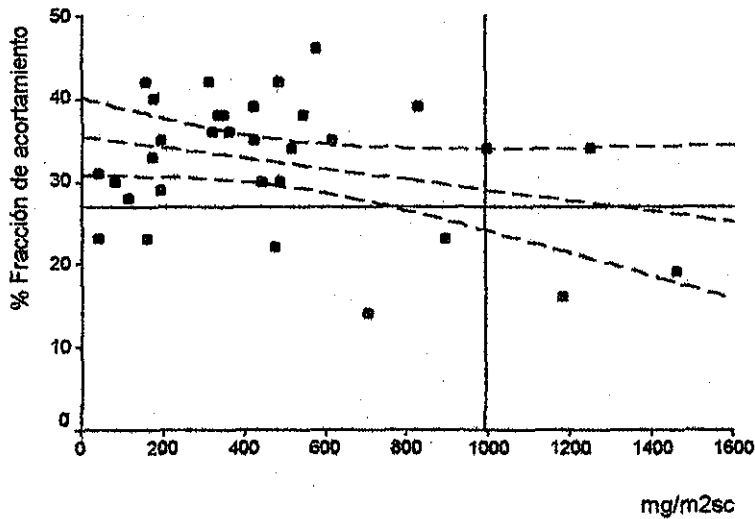


Gráfica 3b Correlación entre dosis acumulativa de daunorubicina y la fracción de eyección ventricular izquierda

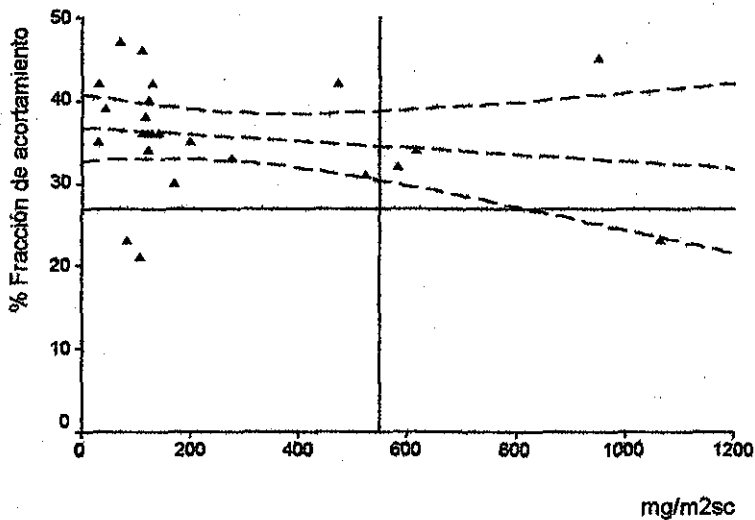


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 4a Correlación entre dosis acumulativa de
epirrubicina y la fracción de acortamiento del VI

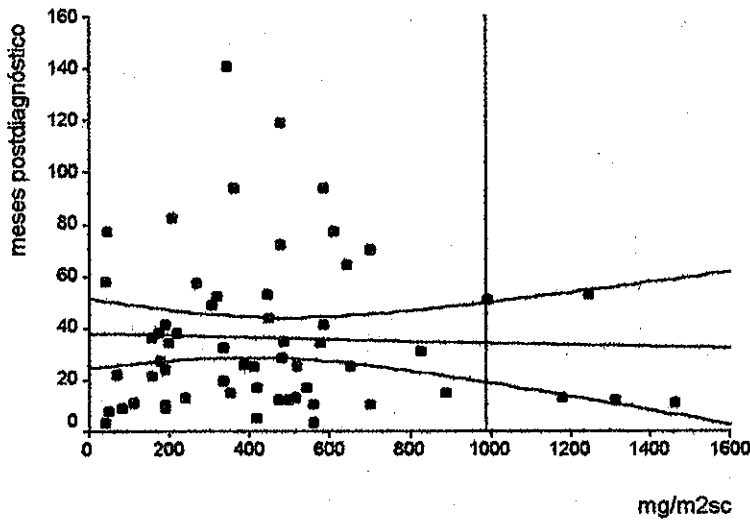


Gráfica 4b Correlación entre dosis acumulativa de
daunorrubicina y la fracción de acortamiento del VI

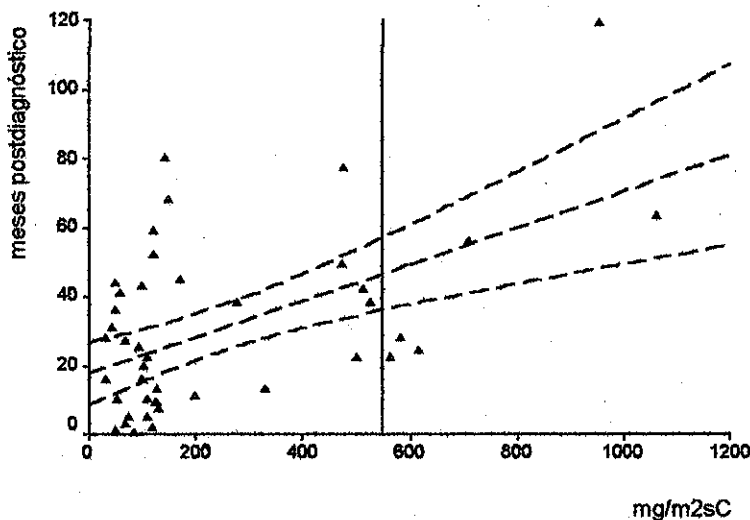


El efecto de la dosis acumulativa en la función ventricular, se observó tanto en quienes alcanzaron las dosis tóxicas como en quienes no se alcanzó. También se observó que el tiempo en meses para llegar a dichas dosis fue muy variado, pero en general se alcanzó a pocos meses de iniciada la quimioterapia. (Gráficas 5a y 5b)

Grafica 5a Correlación entre la dosis acumulativa de epirubicina y el tiempo de seguimiento



Gráfica 5b Correlación entre dosis acumulativa de daunorrubicina y el tiempo de seguimiento



Cuando se analizó en forma bivariada se observan en la tabla 3, que los niños mayores de 4 años de edad, los desnutridos y los que llegaron a dosis máximas de epirubicina incrementaron su riesgo de presentar miocardiotoxicidad por antraciclos, así mismo se observó un efecto protector en los que se les agregó ciclofosfamida. Sin embargo, al realizar el ajuste por los factores significativos se encontró que el factor pronóstico más importante fue el estado de desnutrición.

Tabla 3. Factores Pronóstico potenciales para miocardiotoxicidad por antracíclicos.

Factores (N)	OR (IC _{95%})	^ε p	OR ajustado	^{εε} p
Sexo femenino (46)	1.49 (0.4 a 5.6)	0.55	-	
Edad:				
>10 años (27)	5.44 (0.45 a 65.6)	0.18	-	
5 a 10 años (28)	13.8 (1.5 a 127.6)	0.02	-	
0 a 4 años (41)	1			
Estado nutricional				
Eutrófico (77)	1			
Desnutrido (13)	7 (1.75 a 28.17)	0.006	10.2 (1.5 a 70.3)	0.018
Obeso o sobrepeso (6)	2.84 (0.31 a 25.5)	0.35	1.8 (0.15 a 23.3)	0.63
Asociación con Ciclofosfamida (52)	0.22 (0.046 a 1.06)	0.06	0.44 (0.02 a 8.8)	0.59
Asociación con radioterapia (28)	0.17 (0.2 a 1.4)	0.104	-	
Dosis máxima Epirrubicina (5)	13 (2.6 a 66.16)	0.002	5.15 (0.2 a 131)	0.32
Dosis máxima Daunorrubicina (6)	1.5 (0.124 a 18)	0.75	-	

^εAnálisis bivariado por regresión de Cox.

^{εε}Análisis multivariado por regresión de Cox, ajustado.

Por último en la tabla 4 se observan las características clínicas y evolución de los pacientes que realizaron miocardiotoxicidad por antracíclicos.

Tiempo de presentación	Manifestaciones clínicas	Hallazgos EKG	Hallazgos Rx	Hallazgos Ecocardiograf.	Tratamiento	Desenlace
12 meses post-quimioterapia.	Taquicardia, edema distal, hepatomegalia.	Estudio no realizado	Estudio no realizado	Disminución del 27.3% de la FE basal, contractilidad disminuida.	Digoxina	Muerte por choque cardiogénico 24 horas posterior al diagnóstico.
13 meses post-quimioterapia	Taquicardia, galope, hepatomegalia, ingurgitac. yugular.	Taquicardia sinusal, hipertrofia ventricular izquierda.	Cardiomegalia global.	Disminución en 48% de la FE basal, movimiento septal disminuido, dilatación cavidades izquierdas, HAP por IT de 36mmHg.	Digoxina, furosemide, espirolactona.	Muerte 2 meses posterior al diagnóstico por choque mixto (séptico y cardiogénico)

18 días post-quimioterapia	Taquicardia, galope, hepatomegalia.	Taquicardia, AQRS +120 grados.	Estudio no realizado.	Disminución en 24% de la FE basal, hipocinesia de septum, mínimo derrame pericárdico anterior, Engrosamiento pericárdico.	Digoxina, furosemide, Espironolactona.	Se desconoce, última nota 2 años después del diagnóstico.
22 meses post-quimioterapia	Taquicardia, componente pulmonar 2º ruido intenso, hepatomegalia.	Estudio no realizado.	Estudio no realizado.	Disminución en 35% de la FE basal, derrame pericárdico laminar 162ml.	Dobutamina, dopamina, furosemide y digoxina.	Muerte por choque mixto (séptico y cardiogénico) 2 meses posterior al diagnóstico.
63 meses post-quimioterapia.	Disnea de medianos esfuerzos.	Estudio no realizado.	Estudio no realizado.	Disminución de la FE en 28.5% respecto al basal.	Ninguno	Vivo.
11 meses post-quimioterapia.	Taquicardia, galope, disnea y hepatomegalia.	AQRS + 10 grados, hipertrofia de cavidades izquierdas.	Cardiomegalia global y derrame pleural.	Disminución en 33% de la FE basal, dilatación ventricular izquierda, derrame pericárdico mínimo, HAP por IT de 35mmHg.	Digoxina, furosemide, captopril.	Vivo.
10 meses post-quimioterapia.	Taquicardia, galope, disnea, reforzamiento del componente pulmonar 2º ruido.	AQRS -150 grados, hemibloqueo anterior izquierdo, R embrionaria V1-V6, P mitral DIII y VI.	Cardiomegalia global	Disminución del 59% de la FE basal, hipocinesia septum, derrame pericárdico, dilatación cavidades izquierdas, insuf. tricuspídea.	Dobutamina, dopamina, furosemide; posteriormente digoxina, espironolactona, hidralazina, captopril.	Muerte por choque cardiogénico 3 años después al diagnóstico.
17 meses post-quimioterapia.	Asintomático.	QS en VI, progresión de vector paulatina en precordiales, R alta en V6.	Normal.	FE normal pero dilatación ventricular izquierda.	Ninguno.	Se desconoce, última nota 3 meses después al diagnóstico.
12 meses post-quimioterapia.	Soplo mesosistólico mitral.	Normal.	Normal.	Disminución en 13% de la FE basal, hipocinesia generalizada, adelgazamiento tabique interventricular, dilatación VI.	Digoxina, captopril.	Vivo.

DISCUSION

En estudios previos se han determinado factores de riesgo para el desarrollo de miocardiotoxicidad durante el tratamiento quimioterápico con fármacos antracíclicos, identificando desde 1973 que la dosis acumulativa superior a la máxima recomendada es el principal factor que condiciona disfunción miocárdica (5), en el presente estudio sólo ésta variable fue estadísticamente significativa para epirubicina cuando se superó la dosis de 990mg/m² de SC en el tratamiento antineoplásico, probablemente en relación al tamaño muestral en los pacientes que desarrollaron miocardiopatía y recibieron daunorrubicina. Las variables edad, sexo, estado nutricional, tipo de neoplasia, tipo de medicamento antracíclico recibido, administración simultánea de ciclofosfamida y radioterapia mediastinal no modificaron la tolerancia a los antracíclicos, ya que al ajustarse por las diferentes variables estas perdieron su significado estadístico.

Se ha establecido también desde 1992 la guía de monitorización pediátrica durante y después del tratamiento con antracíclicos en función de detectar las alteraciones subclínicas de miocardiotoxicidad, modificar los esquemas de quimioterapia y reducir las secuelas clínicas a largo plazo (15), sin embargo sólo 40 pacientes de la cohorte de los 96 (41.6%) contaban con una valoración cardiológica basal prequimioterapia, y al resto se les realizó posterior a recibir antracíclicos, aunque la primera determinación de función ventricular en los 96 pacientes de la cohorte fue normal.

En tres pacientes que se excluyeron de la cohorte, la dosis media de antracíclicos recibidos a la primera valoración cardiológica fue de 215.7mg/m² de SC de daunorrubicina y de 607.2mg/m² de SC para epirubicina sin poder determinar si el daño cardiaco con que cursaron fue secundario a antracíclicos ya que no contábamos con valoración cardiológica basal, sus fracciones de expulsión y acortamiento se determinaron en 50 y 25%, 25 y 11% y 46 y 19% respectivamente.

La incidencia global de miocardiotoxicidad por antracíclicos se reportó en 9.3% en éste estudio, lo cual es 4.2 veces lo reportado en la literatura internacional (8) y la probabilidad aumentó de manera proporcional al aumento de la dosis acumulativa de los mismos. Dentro de los factores causales probablemente estén la falta de registro consecutivo de la dosis acumulativa en cada ciclo de quimioterapia recibida en el seguimiento de los pacientes en los expedientes clínicos y el no someter a los pacientes a monitorización cardiológica de

acuerdo a la guía establecida por el comité cardiológico de vigilancia de niños con cáncer (15).

De los pacientes que desarrollaron miocardiopatía sólo dos de ellos lo hicieron de modo idiosincrático ya que la falla cardíaca se presentó a dosis acumulativas tan pequeñas como 83.7mg/m² de SC y 108.5mg/m² de SC de daunorrubicina; tres pacientes presentaron miocardiopatía a dosis intermedias de daunorrubicina y cuatro desarrollaron falla cardíaca al superar dosis máxima permitida de epirubicina.

Este trabajo mostró un factor no considerado en estudios previos, tal es la desnutrición, posiblemente por la baja frecuencia de la misma en estudios realizados en países desarrollados. La desnutrición implica una alteración tanto en la absorción, distribución y eliminación de los diferentes fármacos, por lo que no es de extrañar que este factor bien pueda explicar la alta prevalencia de esta complicación en nuestros pacientes. Si las condiciones de un corazón desnutrido influyen en su vulnerabilidad a los antracíclicos es necesario explorarlo.

Las características de los pacientes hemato-oncológicos del HP CMN SXXI, obliga al seguimiento estricto y protocolario de esta posible complicación con el fin de establecer medidas para su detección oportuna y tratamiento, de preferencia inmediatamente después de concluida la fase intensiva, ya que estudios a largo plazo han mostrado que la probabilidad de miocardiotoxicidad con los años va disminuyendo (24), aunque la dinámica cardíaca posterior a recibir antracíclicos siempre se afecta.

CONCLUSIONES

1. La incidencia de miocardiotoxicidad por antracíclicos en nuestros pacientes es 4.2 veces más alta que la reportada en otros estudios.
2. La mayor incidencia fue en pacientes que recibieron epirrubicina y sobretodo si se alcanzaron dosis acumulativas máximas.
3. La miocardiotoxicidad fue en general un evento temprano y en varias ocasiones no asociada a dosis acumulativa máxima.
4. Los niños escolares entre 5 y 9 años tuvieron un riesgo mayor de miocardiotoxicidad.
5. El factor pronóstico más importante para la miocardiotoxicidad fue la desnutrición.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Goodman G, Rall Tries A, Benjam P. Las bases farmacológicas de la terapéutica, ed. Interamericana 1991: 1202.
2. Di Marco A. Epirubicin: mecanisim of action at the cellular level. Advances in anthracycline quemotherapy epirubicine, ed Bonadona Masson Italia, Milán 1984: 41-47
3. Yonug CW, Weenen. Pharmacology of epirubicin. Advances in anthracycline quemotherapy epirubicin, ed Bonadona Masson Italia, Milán 1984:51-59.
4. Singal P, Iliskovic N. Current Concepts: Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy, New Eng J Med 1998, 339:900-5.
5. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of Adriamycin cardiotoxicity. Cancer 1973: 302-14.
6. Shanholtz C, Acute life-Threatening toxicity of cancer treatment. Crit Care Clin 2001:483-502.
7. Minow RA, Benjamin RS, Lee EF, Gotlieb JA. Adramycin cardiomiopathy, risk factors. Cancer 1977: 1937-402.
8. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P. Risk factors of Doxorubicin-induced congestive heart failure. Ann Intern Med 1979:710-7.
9. Lipshultz SE, Lipshultz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, Orav EJ, Gelber RD, Colan SD. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. New Eng J Med 1995, 332:1738-42.
10. Silber JH, Jakacki RI, Larsen RL, Goldwein JW, Barber G. Increased risk of cardiac dysfunction after anthracyclines en Girls. Med Ped Oncol 1993; 21:477-9.
11. Pratt CB, Ransom JL, Evans WE. Age-Related Adryamicin Cardiotoxicity in children. Cancer Treatment Report 1978; 62:1381-5.
12. Kim YD, Lees DE, Lake CR, Whang-Peng J, Schuette W, Smith R, Bull J. Hyperthermia potencies doxorubicin-related cardiotoxic effects. JAMA 1979;241: 1816-7.
13. Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, Mason JW, Billingham ME, Harrison DC. Early anthracycline cardiotoxicity, Am J Med 1978:823-32..
14. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CTC, Heller G, Murphy M: Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy, JAMA 1991:1672-77.
15. Steinhertz L, Graham T, Hurtwitz R, Williams R. Guidelines for cardiac monitoring of childrens during and after anthracycline therapy : report of cardiology committee of the childrens cancer study group. Pediatrics 1992: 942-49.
16. Larsen R, Jakacki R, Vetter V, Meadows A, Siber J, Barber G. Electrocardiografic Changes and Arrhythmias After Cancer Therapy in childrens and Yong Adults, Am J Cardiol 1992: 73-7.
17. Sandor G, Puterman M, Rogers P, Chan K, Pritchard S, Popov R. Early prediction of anthracycline cardiomyopathy using Standard M-mode and digitized echocardiography. Am J Ped Hematol Oncol 1992:151-57.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

78

18. Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, Doyen c, Weynants P, Kremer R, Pouleur H. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: Interest of Doppler echocardiografic analysis of left ventricular filling dynamics, *Am Heart J* 1989:92-8.
19. McKillop JH, Bristow MR, Goris ML, Billingham ME, Bockemuhl K: Sensivity and specificity of radionuclide ejection fractios in doxorubicin cardiotoxicity. *Am Heart J* 1983: 1048-1056.
20. Piven S, Marchetti D, Parthasarathy K, Bakshi S, Reese T. Doxorubicin hydrochloride (adriamycin) cardiotoxicity evaluated by sequential radionuclide angiocardiology. *Cancer*, a985: 76-81
21. Suzuki J, Yanagiasawa A, Shigeyama T, Tsubota J, Yasumura T, Shimoyama K, Ishikawa K: Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity by radionuclide angiocardiology. *Angiology*, 1999:37-45.
22. Singer J, Thorning D, Sorensen S, Hamilton G. Anthracycline cardiotoxicity clinical and Patology outcome assessed by Radionuclide ejection fraction. *Cancer*, 1980: 1109-16.
23. Gilladoga AC, Manuel C, Tan CT, Wollner N, Stemberg SS, Murphy ML, The cardiotoxicity of Adriamycin and Daunomycin in childrens, *Cancer* 1976:Suppl 1070-8.
24. Postma A, Elzenga NJ, Haaksma J, Schasfoort-Van Leeuwen MJ, Kamps WA, Bink-Boelkens MT. Cardiac Status in Bone Tumor Survivors Up to Nearly 19 Years After Treatment With Doxorubicin: A Longitudinal Study, *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 86-92.