

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**"CAMBIOS ELECTROCARDIOGRAFICOS CON EL USO
DE DOXORRUBICINA (ADRIAMICINA)"**

(Estudio prospectivo en 33 pacientes con diagnósticos
hematológicos del período de enero de 1981 a mayo
de 1984 en el Hospital General San Juan de Dios)

ALVARO EDMUNDO MONROY VANEGAS

INDICE

	Página
INTRODUCCION	1
DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	3
REVISION BIBLIOGRAFICA	5
MATERIAL Y METODOS	15
PRESENTACION DE RESULTADOS	17
ANALISIS DE RESULTADOS	23
CONCLUSIONES	25
RECOMENDACIONES	27
RESUMEN	29
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	31
ANEXO	33

INTRODUCCION

La doxorubicina (adriamicina) es un citostático clasificado como antibiótico, el cual se ha empleado para obtener remisiones en varias clases de leucemias y linfomas. 4, 10, 13. Dicho medicamento tiene entre uno de sus efectos secundarios la cardio - toxicidad y tomando en cuenta que en los últimos años se han protocolizado los electrocardiogramas (ECGs) de control con cada dosis de adriamicina, nos ha motivado a realizar la presente investigación, la cual nos lleva a conocer la frecuencia con que se presentan las anomalías ECGs, así como su correlación con la clínica y la dosis de adriamicina utilizada; realizándolo en 33 pacientes de ambos sexos y de diferentes edades con diagnósticos hematológicos de los cuales 24 pacientes correspondían a leucemias y 9 pacientes a linfomas, y en los que su único problema médico es el hematológico en sí con ECG previo normal y sometidos a tratamiento hasta 6 dosis con adriamicina durante el período de enero de 1981 a mayo de 1984 en el Hospital General San Juan de Dios.

Con la presente investigación se encontró que los cambios electrocardiográficos se presentaron con una frecuencia del 9% del total de estudiados, de los cuales fueron isquemia subepicárdica en un 6% y bloqueo incompleto de rama derecha en un 3%.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

Nuestra investigación se refiere a los cambios electrocardiográficos ocurridos en 33 pacientes con diagnósticos hematológicos tales como Leucemias o Linfomas, del Hospital General San Juan de Dios, sometidos a tratamiento con adriamicina durante el período de enero de 1981 a mayo de 1984, para lo cual se tomó en cuenta la frecuencia, así como su correlación con la clínica y la dosis; ya que se sabe que uno de los efectos secundarios con el uso de dicho medicamento es la cardiotoxicidad y, que actualmente no contamos con estudios sobre el mismo en nuestro medio.

REVISION BIBLIOGRAFICA

Los fármacos utilizados en la actualidad para paleación, inducción de remisión o cura de los desórdenes malignos, están comprendidos en las clases siguientes:

1. **AGENTES ALQUILANTES.** Los agentes de alquilación reaccionan con (alquilan) diversos grupos químicos de importancia en el metabolismo celular incluyendo bases en el DNA. Como quiera que producen el mismo tipo de lesión celular que la radiación, los agentes alquilantes se califican en ocasiones de radiomiméticos. Actúan sobre las células en todas las fases del ciclo de generación y pueden dañar igualmente las células en reposo. Los agentes de alquilación se han utilizado sobre todo en el tratamiento de las leucemias crónicas, pero uno de ellos, la ciclofosfamida, se ha mostrado también eficaz en la leucemia linfocítica aguda. Los agentes de alquilación de empleo habitual hoy en día comprenden: Mostazas Nitrogenadas, Ciclofosfamida (Cytosan, Endoxán), Cloramibucilo (Leikeran), Busulfán (Myleran) y Melfalán (Alkerán).

2. **ANTIMETABOLITOS.** Los antimetabolitos son compuestos artificiales que estructuralmente se parecen a los compuestos naturales esenciales para la síntesis de DNA. Al competir con los metabolitos naturales por su enzima, los antimetabolitos interfieren la síntesis de DNA. Entre los antimetabolitos utilizados en el tratamiento de la leucemia (sobre todo las leucemias agudas primarias) figuran:

A) **Metrotexato:** compuesto idéntico al ácido fólico, excepto por la adición de un grupo metilo. El metrotexato perturba la formación de tetrahidrofolato, que es esencial para la síntesis de DNA.

B) 6-Mercaptopurina (Purineto): compuesto formado al sustituir un grupo amino de la adenina con un grupo sulfhidrilo. Este fármaco interfiere por medios desconocidos algunos pasos del metabolismo de la purina, esenciales para la síntesis de DNA.

C) Arabinocilcitosina (Cytosar): nucleósido con un azúcar fraudulento que perturba la actividad de la DNA-polimerasa. Otros como la Azathioprina (Imuran), también figuran dentro del grupo de los antimetabolitos.

3. ALCALOIDES VEGETALES. De la Vincapervinca (vinca rosea) se han aislado dos fármacos muy afines: Vincristina (Oncovin) y Vinblastina (Velbán). Ambos interfieren la generación celular en una fase inmediatamente anterior a la mitosis. La vincristina ha demostrado su utilidad en la leucemia linfocítica aguda y el linfoma histiocítico, mientras que la vinblastina ha sido valiosa sobre todo en la enfermedad de Hodgkin.

4. HORMONAS. Los adrenosteroides son capaces de lisar los linfocitos y han demostrado su utilidad en la inducción de remisiones de la leucemia linfocítica aguda. También se han utilizado en la terapéutica de la leucemia linfocítica crónica.

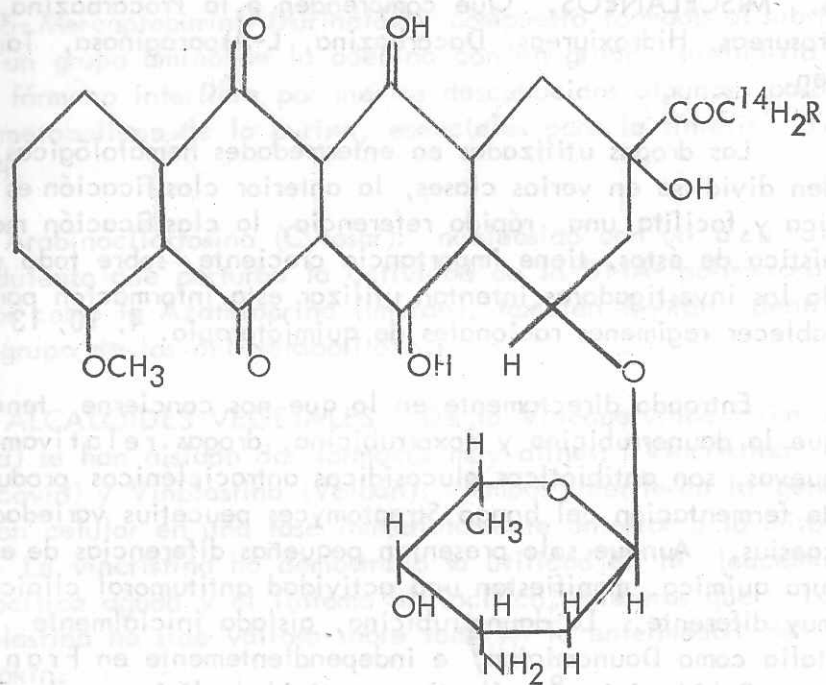
5. ANTIBIOTICOS. Son productos de fermentación microbiana, entre éstos figuran: la Doxorubicina, Daunorrubicina, Bleomicina, Mytomycin C., Antinomycin D, Mytramycin. La Daunorrubicina (Daunoblastina), fármaco aislado de una especie de Streptomyces al igual que la Doxorubicina (Adriablastina, Adriamicina), se han empleado para obtener remisiones en la leucemia granulocítica aguda, y también en la leucemia linfocítica aguda, cuando otros fármacos ya no son eficaces.

6. MISCELANEOS. Que comprenden a la Procarbazona, Nitrosureas, Hidroxiureas, Dacarbazina, L-Asparaginasa, Tamoxifen.

Las drogas utilizadas en enfermedades hematológicas pueden dividirse en varias clases, la anterior clasificación es práctica y facilita una rápida referencia, la clasificación mecánica de éstos, tiene importancia creciente, sobre todo cuando los investigadores intentan utilizar esta información para establecer regímenes racionales de quimioterapia. 4, 10, 13

Entrando directamente en lo que nos concierne tenemos que la daunorrubicina y doxorubicina, drogas relativamente nuevas, son antibióticos glucosídicos antraciclénicos productos de fermentación del hongo Streptomyces peucetius variedad caesius. Aunque solo presentan pequeñas diferencias de estructura química, manifiestan una actividad antitumoral clínica muy diferente. La daunorrubicina, aislada inicialmente en Italia como Daunomicina⁷, e independientemente en Francia como Rubidomicina⁸, sólo tiene actividad clínica en las leucemias agudas. Por otra parte, la doxorubicina, identificada y desarrollada también en Italia como Adriamicina¹, tiene un registro impresionante de actividad contra un amplio espectro de tumores a pesar de un período relativamente breve de pruebas clínicas. 5, 7.

QUIMICA. Las estructuras de la daunorrubicina y la doxorubicina se presentan a continuación. Ambos compuestos tienen estructuras de anillo de tetraciclina con un azúcar raro, la daunosamina, unido con enlace glucosídico. Las estructuras químicas de los dos antibióticos antraciclénicos son idénticos, excepto por el grupo hidroxilo en el carbono 14 (C14) en la doxorubicina.



Daunorrubicina; R=H

Doxorrubicina; R=OH

MECANISMO DE ACCION. Aunque el mecanismo de acción todavía no es bien conocido, se ha supuesto que tiene lugar una intercalación entre pares de bases vecinas en una tira de DNA. El aminoazúcar daunosamina desempeña un papel esencial en esta fijación. La hélice de DNA se desenrolla para permitir la intercalación, produciendo una molécula más larga y más delgada, y causando inhibición de la acción de plantilla del DNA. 6, 10. Tiene particular interés el hecho de que la doxorubicina se fija muy firmemente al DNA del miocar-

dio, lo cual explica la rara cardiomiopatía causada por esta droga. Los efectos citotóxicos máximos se observan durante la fase S del ciclo celular, aunque también hay citotoxicidad evidente durante otras fases.

ABSORCION, DESTINO Y ELIMINACION. La doxorubicina suele administrarse por vía intravenosa y carecemos de datos sobre la absorción por vía digestiva. Desaparece rápido del plasma. Sus curvas de desaparición son bifásicas, con una semidesintegración prolongada de unas 17 horas. Hay una rápida captación de la droga por el corazón, riñones, pulmones, hígado y bazo. No parece que cruce la barrera hematoencefálica. La doxorubicina parece tener metabolitos múltiples, el producto primario sería el adriamicinol. Es metabolizada principalmente en el hígado, y eliminada con la bilis, puede producirse grave toxicidad clínica si la droga se administra a pacientes con trastornos de función hepática.

DOXORRUBICINA: preparados, dosis y vías de administración. La doxorubicina (Adriamicina) se obtiene como polvo liofilizado en viales de 10 mg. Los viales secos, sin abrir, son estables a la temperatura de la habitación, pero la droga debe utilizarse en plazo de 8 hrs. después de preparada la solución con 5 ml. de agua esterilizada. La dosis recomendada es de 50 a 75 mg/m² administrada en inyección intravenosa (IV) rápida única, y repetida después de 21 días; también se ha utilizado en dosis de 0.5 a 1.0 mg/Kg diariamente durante 2 a 6 días, o en dosis de 20 a 30 mg/m² diariamente durante 3 días o una vez por semana. Hay que tener cuidado de evitar la extravasación, pues puede causar trastorno vesicante local y necrosis tisular.

DOXORRUBICINA: Usos terapéuticos y toxicidad clínica. La doxorubicina es eficaz en las leucemias agudas y linfomas ma

lignos; sin embargo, en contraste con la daunorrubicina, también es muy activa en diversos tumores sólidos. Resulta particularmente beneficiosa en una serie de sarcomas, incluyendo los osteógenos, el de Ewing y los tejidos blandos; el Adenocarcinoma metastásico y Neuroblastoma; ha demostrado cierta actividad en Cáncer de células plasmáticas, Cáncer de ovario, endometrio, testículos y próstata.

Las manifestaciones tóxicas de la doxorubicina son similares a las de la daunorrubicina. La mielosupresión es una complicación importante que limita la dosis; la leucopenia - suele alcanzar la cifra mínima durante la segunda semana del tratamiento, y se recupera a la cuarta semana; la trombocitopenia y la anemia siguen una conducta similar, pero suelen ser menos pronunciadas. Son frecuentes estomatitis, pero reversibles, trastornos gastrointestinales y alopecia. La cardiomiopatía es una característica única de los antibióticos antraciclénicos. Su fijación ávida al DNA del miocardio puede ser un factor farmacológico importante. Entre las manifestaciones tempranas de toxicidad cardíaca están taquicardia, arritmias y cambios de onda ST-T en el electrocardiograma (ECG). Todo ello puede ir seguido de insuficiencia cardíaca congestiva grave y rápidamente progresiva. Con microscopio electrónico se observan alteraciones inespecíficas, incluyendo disminución de un número de fibrillas miocárdicas, cambios en las mitocondrias y degeneración celular.

Aunque no disponemos de pruebas predictivas la frecuencia de cardiomiopatía es muy baja con dosis totales menores de 500 mg/m^2 . El peligro de toxicidad aumenta netamente (hasta mayor del 20% de los pacientes) con dosis totales mayores de $550/\text{m}^2$; estas dosis sólo deben superarse en circunstancias excepcionales. 10.

Wynne y Braunwald y Behar han descrito lo siguiente - con respecto a la cardiomiopatía; una variedad de agentes farmacológicos pueden lesionar agudamente el miocardio produciendo una forma de inflamación (miocarditis), o ellos pueden conducir a daño crónico de los tipos vistos como cardiomiopatía dilatada idiopática. Ciertas drogas producen solo anomalías electrocardiográficas, en cambio otras pueden a veces precipitar insuficiencia cardíaca congestiva fulminante y muerte. Los derivados antraciclénicos, particularmente doxorubicina (Adriamicina), son agentes antineoplásicos potentes los cuales, cuando se dan en altas dosis (más de 550 mg/m^2 para doxorubicina), pueden producir insuficiencia cardíaca fatal. Factores que ayudan a la cardiotoxicidad de esos agentes incluyen radiación del corazón y anterior, concurrente o subsecuente tratamiento con otros agentes antineoplásicos, particularmente ciclofosfamida. 2, 14.

Con respecto a las diferentes formas de cardiotoxicidad, De Vita, V. en "Principles of cancer Therapy", refiere que dos variantes de cardiotoxicidad pueden ocurrir, la primera, de tipo agudo caracterizada por cambios electrocardiográficos anormales, incluye cambios en la onda ST-T, arritmias, lo cual raramente constituye un serio problema. La segunda variante, acumulación crónica, la toxicidad se manifiesta como insuficiencia cardíaca congestiva, sin respuesta al digital, es probablemente el resultado de insultos cardíacos agudos repetidos y tiene una mortalidad que pasa del 50%. Sin embargo la frecuencia de estas variantes de cardiomiopatía es menos del 3% con dosis totales de adriamicina menores de 500 mg/m^2 . 6.

Behar, V. en "Diseases of the myocardium" refiere que la cardiotoxicidad es manifiesta como cambios electrocardiográficos o Insuficiencia cardíaca congestiva. Las anomalías

ECGs ocurren en aproximadamente el 10% de pacientes e incluyen taquicardia sinusal, cambios en el ST-T, y contracciones ventriculares prematuras. Esos cambios son reversibles en 48%, progresivos en 15% y estables en 38% de los pacientes. Raza, sexo, tipo de tumor, no parecen incidir en el apareamiento de cardiotoxicidad a la doxorubicina.²

Con respecto a cómo evaluar la cardiotoxicidad existen numerosos estudios entre los cuales figuran: biopsia endomiocárdica, estudio de la función ventricular izquierda, ecocardiograma, electrocardiograma, radiografía de tórax; de los cuales es el más práctico, menos invasivo y más económico es el ECG. Los ecocardiogramas secuenciales de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, o la determinación del voltaje ventricular izquierda en el ECG, parecen ser pruebas incruentas útiles para evaluar la toxicidad, por lo que se obtendrán ECGs en serie con cada curso de terapéutica, además el registro de un pulso rápido estando el enfermo en reposo, puede anunciar la aparición de toxicidad cardíaca.¹¹

Sabemos bien que la cardiotoxicidad puede limitar la dosis total de doxorubicina, y la mayoría de autores concuerdan en que por arriba de 550 mg/m², disrritmias o ICC han sido observadas en pacientes que han recibido tratamiento prolongado, no así las disrritmias pueden ser observadas poco después de la administración de doxorubicina.⁴ Con dosis total menor de 550 mg/m² pero si ciclofosfamida o radioterapia mediastinal ha sido administrada, en esas circunstancias, la dosis máxima acumulativa no debe exceder de 450 mg/m².^{2, 4, 14}

Minidosis semanalmente de adriamicina (5-11.5 mg/m²) puede iniciarse a pacientes con riesgo aumentado de desarrollar toxicidad a adriamicina, quienes de otra manera no serían candidatos para la droga.¹² Los niveles en plasma de

adriamicina en infusiones continuas reducen la toxicidad del corazón sin compromiso de su actividad antitumor.¹²

La razón por la susceptibilidad particular del corazón a la acción de la doxorubicina no es clara, pero puede ser debido a que carece de enzimas detoxificantes de radicales libres, particularmente glutatión-peroxidasa.⁵ Tocoferol (Vit. E), un conector de radicales libres, disminuye la generación radical de Oxígeno por la doxorubicina in vitro y en animales, disminuyendo la toxicidad cardíaca de la adriamicina sin disminuir su actividad antitumor.⁵

El comportamiento del transporte del Calcio (Ca) de la célula es comprometido en la cardiotoxicidad temprana de la doxorubicina. La inhibición del transporte de Ca de la célula es probablemente común en el efecto cardiotóxico de esta clase de drogas, por lo que el Ca juega un papel en la cardiotoxicidad tardía de los antraciclenos.¹²

El tratamiento con adriamicina a dosis relativamente aumentada está relacionada con liberación de LDH y disminución en la frecuencia contráctil cardíaca en manera similar a las observadas con otros cultivos primarios de células miocárdicas.¹²

Por último es menester mencionar ya que, con el uso de adriamicina, los cambios electrocardiográficos pueden manifestarse inmediatamente después de la administración de ésta, o bien presentarse de otra manera cuando la terapia ha sido prolongada.

MATERIAL Y METODOS

Materiales

1. Lugar del estudio.

El estudio se llevó a cabo en el Hospital General San Juan de Dios de la ciudad de Guatemala.

2. Población.

Para realizar la investigación se tomó una serie de 33 pacientes pertenecientes al Departamento de Hematología, - con diagnósticos hematológicos de Leucemias o Linfomas que recibieron tratamiento con adriamicina en el período comprendido de enero de 1981 a mayo de 1984.

Metodología.

1. Para la selección de la muestra.

Se tomaron papeletas de pacientes de ambos sexos de diferentes edades con electrocardiograma normal previo a la administración de adriamicina y en los que su único problema médico es el hematológico actual, y con electrocardiogramas de control previos a otras dosis de la inicial.

2. Para la recolección de los datos.

Luego de haber seleccionado la muestra de estudio se acudió al archivo de registros médicos del hospital para obtener la información correspondiente a cada paciente. Para

esto se elaboró un formulario que comprendía los aspectos siguientes: edad, sexo, número de historia clínica, diagnóstico previo al tratamiento, tipo de tratamiento y dosis utilizadas, número de dosis administradas, intervalo de tiempo entre dosis, interpretación del ECG pre y posterior y medición de sus intervalos, signos vitales al momento del electrocardiograma. Más adelante se presenta el prototipo del formulario utilizado para anotar la información respectiva de cada paciente.

3. Para la tabulación y análisis de los datos.

Después de obtener todos los datos requeridos se procedió a tabularlos y se aplicó el método estadístico de medidas repetidas por confiabilidad y se determinó que no había diferencia significativa entre los ECGs de los niños en relación a los de adultos, por lo que se tomó la muestra como un solo grupo; además se estableció que no hubo variación significativa anormal entre las mediciones de los segmentos e intervalos del ECG previo a los de control. Posteriormente se efectuó las relaciones entre frecuencia de trazos anormales, dosis de adriamicina administrada (actual), número de dosis y cuadro clínico del paciente encontrado posterior al tratamiento.

PRESENTACION DE RESULTADOS

Para iniciar nuestra presentación de resultados es de hacer notar que las dosis de las drogas empleadas en cada paciente fueron administradas según criterio del Departamento de Hematología así, 40 mg/m² intravenosa en dosis única cada 2 semanas en leucemias y cada 3 semanas en linfomas; y las interpretaciones de los ECGs pre y post-tratamiento bajo la asesoría del Departamento de Cardiología.

Con respecto a la distribución etaria de nuestra población la mayor densidad estuvo comprendida entre las edades de 3 a 10 años con 14 pacientes (42.42% del total de estudiados), seguido de 5 pacientes con las edades de 11 a 15 años (15.15%), siendo el resto los pacientes comprendidos entre las edades de 16 años en adelante (ver cuadro No. 1). Con respecto a ello podemos observar que nuestro estudio incluyó pacientes de ambos sexos y de 3 a 45 años de edad; ya que la raza, sexo, edad y tipo de tumor no parecen incidir en el apareamiento de cardiotoxicidad, 2 pero hacemos mención de las edades para recalcar la alta frecuencia de las enfermedades hematológicas en la niñez. 13.

Refiriéndonos a la frecuencia de anomalías ECGs encontradas, podemos observar que en nuestro estudio se presentaron en un 9% o sea en 3 pacientes de los 33 estudiados (ver cuadro No. 2). De estas anomalías ECGs, las isquemias fueron el 6% del total, 1 fué isquemia subepicárdica anterior que correspondió a 1 paciente femenino de 45 años con diagnóstico de Leucemia mielocítica aguda con tratamiento de Ciclofosfamida-Adriamicina-Vincristina-Prednisona; otro paciente presentó isquemia subepicárdica anteroseptal y lateral que correspondió a un paciente femenino de 12 años con diagnós-

tico de Leucemia Linfoblástica Aguda y tenía un esquema terapéutico similar. De las anomalías de conducción encontradas fué el bloqueo incompleto de rama derecha el que se presentó con 1 paciente, constituyendo el 3% con respecto al total de pacientes y quien era de sexo masculino, con 10 años de edad y tenía un diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, dicho paciente tenía un esquema terapéutico a base de Adriamicina-Vincristina-Prednisona.

En relación al número de dosis administradas y comparando las con sus efectos secundarios, tenemos que el bloqueo incompleto de rama derecha se presentó posterior a la 1a. dosis la isquemia subepicárdica anterior fué posterior a la 4a. dosis, y la isquemia subepicárdica anteroseptal y lateral fué posterior a la 6a. dosis. Estos hallazgos denotan que los cambios pueden ocurrir después de una dosis única, pero son más extensos como el último mencionado, ya que la dosis ha sido acumulativa (240 mg/m²) para dicho caso, y aún con un factor que sirvió de ayuda como lo es la administración subsecuente de otro agente antineoplásico particularmente la ciclofosfamida que se administró a una dosis de 650 mg/m². A pesar que en estos casos no se rebasó los límites propuestos por algunos investigadores de 450 mg/m² como la dosis máxima acumulativa, dicho cambio se presentó. 2, 4, 6, 14. Es de hacer notar que en nuestra investigación se tomó hasta 6 dosis como dosis acumulativa ya que posteriormente los ECGs no eran periódicos o la dosificación variaba.

En el cuadro No. 4 se establece una relación entre cada una de las dosis administradas de adriamicina y los cambios ECGs encontrados, también es menester mencionar que ningún paciente presentó manifestaciones clínicas relacionadas o asociadas a dichos hallazgos ECGs anormales que pudiesen anunciar la aparición de toxicidad cardíaca como lo sería un pulso rápido sin fiebre, con Hb dentro de valores normales y estando el paciente en reposo. ¹¹

Cuadro No. 1

DISTRIBUCION DE LA EDAD DE 33 PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIAS Y LINFOMAS SOMETIDOS A TRATAMIENTO CON ADRIAMICINA.

Edad (años)	No. de pacientes	Porcentaje
3 - 5	4	12.12 %
6 - 10	10	30.30 %
11 - 15	5	15.15 %
16 - 20	3	9.09 %
21 - 25	4	12.12 %
26 - 30	3	9.09 %
31 - 35	0	0.00 %
36 - 40	2	6.06 %
41 - 45	2	6.06 %
Total	33	99.99 %

Fuente: Archivo de Registros médicos del Hospital General San Juan de Dios.

Cuadro No. 2

FRECUENCIA DE TRAZOS ELECTROCARDIOGRAFICOS ANORMALES.

Con trazos anormales al ECG *	%	Sin trazos anormales al ECG	%	Total de pacientes
3	9	30	91	33

Fuente: Archivo de Registros médicos del Hospital General San Juan de Dios.

* Léase electrocardiograma.

Cuadro No. 3

TRAZOS ELECTROCARDIOGRAFICOS ANORMALES Y SU FRECUENCIA CON RESPECTO AL TOTAL DE PACIENTES CON ELECTROCARDIOGRAMAS NORMALES.

Trazo anormal	Frecuencia	Respecto al total de pacientes con ECGs normales.
Isquemia subepicárdica	2	6%
Bloqueo Incompleto de R.*	1	3%

Fuente: Archivo de registros médicos del Hospital General San Juan de Dios.

* Léase Rama Derecha.

Cuadro No. 4

NUMERO DE DOSIS ADMINISTRADAS Y COMPARACION CON SUS EFECTOS SECUNDARIOS.

Dosis administradas	Con efectos anormales en el ECG	%	Sin efectos anormales en el ECG	%
40 mg/m ² *	1	33	4	13
80 mg/m ²	0	0	22	73
120 mg/m ²	0	0	0	0
160 mg/m ²	1	33	2	7
200 mg/m ²	0	0	0	0
240 mg/m ²	1	33	2	7
Total de pacientes	3	99	30	100

Fuente: Archivo de registros médicos del Hospital General San Juan de Dios.

* Léase miligramos por metro cuadrado.

ANALISIS DE RESULTADOS

En nuestro análisis consideramos que en nuestra investigación no hubo ninguna relación entre sexo, edad, tipo de tumor con el apareamiento de trazos anormales al ECG, lo que concuerda con los datos reportados por otros investigadores 2. Así como también hubo anomalías ECGs en 3 pacientes de los 33 estudiados lo que corresponde a un 9% del total, habiendo recibido una, cuatro y seis dosis de adriamicina respectivamente. Con respecto a esto hay similitud con el estudio de Behar en "Diseases of the myocardium" quien refiere que los cambios ECGs ocurren en aproximadamente el 10% de pacientes. Además los cambios al ECG fueron 2 isquemias subepicárdicas y 1 bloqueo incompleto de rama derecha; con respecto a los pacientes que desarrollaron isquemias, en ellos se omitió el medicamento ya que los cambios persistieron en controles de ECG posteriores. No así en el bloqueo de rama ya que dicho trazo anormal no tenía relación con sintomatología del paciente y además en un control posterior el ECG fue normal, por lo que dicho hallazgo fué transitorio. Sabemos que dicho fenómeno puede ocurrir relacionado con la frecuencia cardíaca, pues conforme aumenta la frecuencia cardíaca se puede llegar al período refractario del haz de His y ocurre el bloqueo, así también ocurre en individuos normales. En el caso que nos corresponde no tenía relación con la frecuencia cardíaca ya que ésta era de 88 por minuto, y no tenía hallazgos clínicos como para sospechar una cardiopatía, por lo que se toma como una manifestación secundaria a la administración de adriamicina que habrá que tomar en cuenta en investigaciones posteriores.

En nuestro análisis consideramos que en nuestra investigación no hubo ninguna relación entre sexo, edad, tipo de tumor con el apareamiento de trazos anormales al ECG, lo que concuerda con los datos reportados por otros investigadores. Así como también hubo anomalías ECGs en 3 pacientes de los 33 estudiados lo que corresponde a un 9% del total, por lo tanto recibida una, cuatro y seis dosis de adriamicina respectivamente. Con respecto a esto hay similitud con el estudio de Bahar en "Diseases of the Myocardium" quien refiere que los cambios ECGs ocurren en aproximadamente el 10% de los pacientes. Además los cambios al ECG fueron 2 isquemias subepicárdicas y 1 bloqueo incompleto de rama derecha; con respecto a los pacientes que desarrollaron isquemias, en ellos se omitió el medicamento ya que los cambios persistieron en controles de ECG posteriores. No así en el bloqueo de rama ya que dicho trazo anormal no tenía relación con sintomatología del paciente y además en un control posterior el ECG fue normal, por lo que dicho hallazgo fue transitorio. Sabemos que dicho fenómeno puede ocurrir relacionado con la frecuencia cardíaca, pues conforme aumenta la frecuencia cardíaca se puede llegar al período refractario del haz de His y ocurre el bloqueo, así también ocurre en individuos normales. En el caso que nos corresponde no tenía relación con la frecuencia cardíaca ya que ésta era de 88 por minuto, y no tenía hallazgos clínicos como para sospechar una cardiopatía, por lo que se toma como una manifestación secundaria a la administración de adriamicina que habrá que tomar en cuenta en investigaciones ulteriores.

CONCLUSIONES

1. Los cambios electrocardiográficos encontrados con una frecuencia del 9% del total de estudiados, fueron isquemia subepicárdica en un 6% y bloqueo incompleto de rama derecha con un 3%.
2. Se encontró que los cambios electrocardiográficos pueden presentarse en sus 2 variantes de cardiotoxicidad ya sea de tipo agudo o sea posterior a la primera dosis o por acumulación crónica de la droga, siendo las anomalías ECGs más extensas en esta última pero sin llegar a la insuficiencia cardíaca congestiva, la cual no se presentó en ningún paciente.
3. Se ha reportado que la administración subsecuente de ciclofosfamida coadyuva a desarrollar con mayor frecuencia la cardiotoxicidad, hallazgo que fue notorio en nuestra investigación ya que los pacientes que desarrollaron isquemias tenían administración de ciclofosfamida.

CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios con mayor número de pacientes y a más largo plazo, para contar con resultados más amplios.
2. Efectuar controles electrocardiográficos previos a dosis de adriamicina para llevar seguimiento del comportamiento cardíaco y no sólo al llevar una dosis acumulativa - considerable de la droga, pues los cambios iniciales pueden ser progresivos.
3. Realizar estudios similares pero en pacientes con riesgo aumentado de desarrollar toxicidad a adriamicina, para evaluar nuevos esquemas de dosificación en nuestro medio para dichos pacientes.
4. Poner énfasis en el seguimiento electrocardiográfico a las isquemias subepicárdicas, ya que ellas pueden evolucionar a entidades mortales como el infarto miocárdico agudo.

RESUMEN

El presente trabajo de investigación titulado: "Cambios electrocardiográficos con el uso de doxorubicina (adriamicina)", es un estudio prospectivo realizado en pacientes con diagnósticos hematológicos en el Hospital General San Juan de Dios, quienes fueron sometidos a tratamiento con adriamicina; fué realizado con el objeto de conocer la frecuencia con que se presentan las anomalías ECGs, así como su correlación con la clínica y la dosis de adriamicina utilizada.

En la investigación se utilizaron los expedientes médicos de 33 pacientes tratados con adriamicina, los ECGs previos y de control de cada uno de ellos. Se tomaron en consideración la frecuencia de trazos anormales, dosis de adriamicina (actual) y cuadro clínico del paciente.

Se utilizó un formulario para recolección de datos, el cual contemplaba los siguientes parámetros: edad, sexo, Diagnóstico previo al tratamiento, tipo de tratamiento y dosis utilizadas, número de dosis de adriamicina administradas, intervalo de tiempo entre dosis, interpretación de los ECGs y medición de sus intervalos, Signos Vitales al momento del ECG.

Los valores de la medición de los ECGs se manejaron estadísticamente mediante el método de medidas repetidas por confiabilidad.

Las conclusiones obtenidas fueron:

1. Los cambios electrocardiográficos se presentaron con una frecuencia del 9%, de los cuales 2 fueron isquemia subepicárdicas y 1 fué bloqueo de rama incompleto.

2. Los cambios electrocardiográficos se presentan de tipo agudo o por acumulación crónica, siendo los cambios ECGs más extensos con efecto acumulativo de la droga.
3. No se encontró relación alguna de la sintomatología presentada por los pacientes con los hallazgos anormales al ECG.
4. La administración subsecuente de ciclofosfamida coadyuva a desarrollar con mayor frecuencia la cardiotoxicidad.
5. La dosis máxima acumulativa de adriamicina en los pacientes de nuestro estudio no sobrepasó los 240 mg/m², razón por la cual la toxicidad cardíaca es poco manifiesta.

El principal aporte de este estudio fué conocer la frecuencia de dichos cambios ECGs en nuestro medio, así como para llevar un mejor seguimiento de los pacientes que presenten hallazgos secundarios al uso de adriamicina.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Arcamone, F. et al. Adriamycin, 14-hydroxy-daunomycin, a new antitumor antibiotic from *S. peucetius* var. *caesi*. **Curr Probl Cancer** 1969 Feb 25; 11(3):1101-1109
2. Behar, V. Diseases of the myocardium. In: Wyngaarden, J. y Smith, L. **Cecil textbook of medicine**. 16th ed. - Philadelphia, Saunders, 1982. 2354p. (p.299)
3. Bonadonna, G. et al. Combination usage of adriamycin in malignant lymphomas. **Cancer Chemother** 1975 Oct; 6(2): 381-388
4. Campbell, J. y Frisse, M. **Manual of medical therapeutics**. 24th ed. St. Louis, Washington University School of Medicine Department of Medicine. 1983. 469p. (pp. 297-303)
5. Chabner, B. Principles of cancer therapy. In: Wyngaarden, J. y Smith, L. **Cecil Textbook of medicine**. 16th ed. Philadelphia, Saunders, 1982. 2354p. (p.1043)
6. De Vita, V. Principles of cancer therapy. In: Petersdorf, R. et al. **Harrison's principles of internal medicine**. 10th ed. New York, McGraw-Hill Book, 1983. 2212p. (pp.771-774)
7. DiMarco, A. et al. Ricerche Sull' attivita' della daunomycina su cellule normali e neoplastiche coltivate in vitro. **Tumori** 1963 Nov; 49(6):235-251.
8. Dubost, M. et al. Un nouvel antibiotique a proprietes anti tumorales. **C R Seances Acad Sci (Paris)** 1963 Nov; - 257(5):1813-1820

9. Gams, R. Complications of chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. **Semin Oncol** 1980 Jun; 7(2): 184-186)
10. Goodman, L. y Gilman A. **Bases farmacológicas de la terapéutica**. 5a. ed. México, Interamericana, 1978. 1412p. (pp. 1049-1052, 1081-1083)
11. Krup, M. y Chatton, M. **Diagnóstico clínico y tratamiento**. 18a. ed. México, Manual Moderno, 1983. 1197p. (pp. 1052-1055)
12. Proceedings Annual Meeting of the American Association for Cancer Research 72nd and the American Society of Clinical Oncology 70th, Washington April 27-30, - 1981, April 30-May 2; 1981. **Collection of the proceedings AACR-ASCO 1981 concerning doxorubicin - (adriamycin) daunorubicin (daunomycin)** S.L, Farmitalia Carlo Erba, 1981. 270p. (pp. 2, 5, 7, 9-13) - (Vol. 22)
13. Rapaport, S. **Introducción a la hematología**. Barcelona, Salvat, 1982. 412p. (pp. 169-171)
14. Wynne, J. y Braunwald, E. Cardiomyopathy. In: Petersdorf, T. et al. **Harrison's principles of internal medicine**. 10th ed. New York, McGraw-Hill Book, 1983. 2212p. (pp. 1449-1451)

no Bo
Eduardas

Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
OPCA — UNIDAD DE DOCUMENTACION

A N E X O S

CAMBIOS ELECTROCARDIOGRAFICOS CON EL USO DE DOXORRUBICINA (ADRIAMICINA)

Nombre _____ No. Historia clínica: _____

Edad: _____ Sexo: _____

Diagnóstico previo al tratamiento: _____

Tipo de tratamiento y dosis utilizadas:

1. _____ dosis: _____
2. _____ " _____
3. _____ " _____
4. _____ " _____
5. _____ " _____
6. _____ " _____

Número de dosis: 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____

Intervalo de tiempo entre dosis: _____

1 semana _____ 2 semanas _____ 3 semanas _____
4 " _____ 5 " _____ 6 " _____

Interpretación del ECG previo al tratamiento: _____

Medición: P-R: _____ QRS: _____ QT: _____

Frecuencia: _____ Ritmo: _____

Eje: _____ Inversión S-T: _____ Elevación S-T: _____

Inversión de T: _____

- Interpretación del ECG posterior: No. 1 _____

Medición: P-R: _____ QRS: _____ QT: _____

Frecuencia: _____ Ritmo: _____

Eje: _____ Inversión S-T: _____ Elevación S-T: _____

Inversión de T: _____

- Interpretación del ECG posterior: No. 2 _____

Medición: P-R: _____ QRS: _____ QT: _____

Frecuencia: _____ Ritmo: _____

Eje: _____ Inversión S-T: _____ Elevación S-T: _____

Inversión de T: _____

- Interpretación del ECG posterior: No. 3 _____

Medición: P-R: _____ QRS: _____ QT: _____

Frecuencia: _____ Ritmo: _____

Eje: _____ Inversión S-T: _____ Elevación S-T: _____

Inversión de T: _____

- Interpretación del ECG posterior: No. 4 _____

Medición: P-R: _____ QRS: _____ QT: _____

Frecuencia: _____ Ritmo: _____

Eje: _____ Inversión S-T: _____ Elevación S-T: _____

Inversión de T: _____

- Interpretación del ECG posterior: No. 5 _____

Medición: P-R: _____ QRS: _____ QT: _____

Frecuencia: _____ Ritmo: _____

Eje: _____ Inversión S-T: _____ Elevación S-T: _____

Inversión de T: _____

S/V al momento del ECG:

- 1.	P/A	_____	FC	_____	FR	_____	Temperatura	_____
- 2.	"	_____	"	_____	"	_____	"	_____
- 3.	"	_____	"	_____	"	_____	"	_____
- 4.	"	_____	"	_____	"	_____	"	_____
- 5.	"	_____	"	_____	"	_____	"	_____

FORME:

Dr. Abel Anzueto Maldonado
ASESOR.

ETO M
GUAYAMA
7228

SATISFECHO.

Dr. Edgar Fernando Hernández M.
REVISOR.

Dr. Edgar Fernando Hernández M.
MÉDICO Y CIRUJANO
COLABORADO 2102

ROBADO:

Dr. Juan Francisco Arteaga Ariza.
DIRECTOR DEL CICS, a.i.



IMPRIMASE:

Dr. Mario René Moreno Cámara
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U S A C .

Guatemala, 3 de Agosto de 1986
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
U S A C
Mario Cámara

conceptos expresados en este trabajo
responsabilidad únicamente del Autor.
(Reglamento de Tesis, Artículo 44).