



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA  
SECRETARÍA DE SALUD

**CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS EN NIÑOS  
REVISIÓN CUALI-CUANTITATIVA DE LA LITERATURA**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

**CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**P R E S E N T A:**

***ALEJANDRO GOMEZ VERA***

TUTOR DE TESIS

DRA. LAURA CAMACHO REYES

COTUTOR Y ASESOR METODOLÓGICO

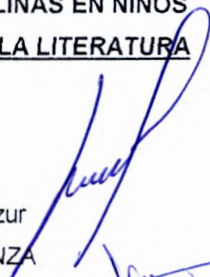

DR. IGNACIO MORA MAGAÑA





MÉXICO, D.F.

2009



**CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS EN NIÑOS**  
**REVISIÓN CUALI-CUANTITATIVA DE LA LITERATURA**





Dr. José N. Keynés Manzur  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



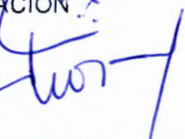
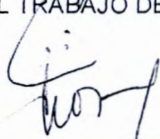
Dra. Mirella Vázquez Rivera  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO



Dr. Héctor Osnaya Martínez  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGIA PEDIATRICA



Dra. Laura Camacho Reyes  
ADSCRITO AL SERVICIO DE CARDIOLOGIA PEDIATRICA  
TUTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACION



Dr. Ignacio Mora Magaña  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION  
COTUTOR Y ASESOR DE METODOLOGIA

**Agradecimiento:**

A Dios, por permitir que mis sueños se estén realizando,  
por tantas bendiciones

A mis Padres, forjadores de mis sueños y mi persona  
(Papá, gracias por todo, algún día volveremos a estar juntos)

A mi Hija Alexia, a mi Esposa Diana y al Bebé que esperamos,  
por la paciencia que han tenido, por ser la fuerza que me impulsa cada día

A mis hermanos, por su cariño, confianza y apoyo

A mis Amigos, por estar pendientes de mí

A mis profesores Dr. Héctor Osnaya Martínez,  
Dra. Laura Camacho Reyes,  
Dr. Alfredo Bobadilla Aguirre,  
Dr. J. de Jesús Bobadilla Chávez,  
Dr. Luis Martín Garrido,  
por su enseñanza para forjarme como Cardiólogo Pediatra.

## INDICE

Resumen.....	3-5
Planteamiento de la pregunta.....	5
Resumen en Términos sencillos.....	5
Antecedentes.....	6-14
Justificación.....	15
Objetivo.....	15
Criterios para la valoración de los estudios de esta revisión.....	15-16
Estrategia de Búsqueda para la identificación de los estudios.....	16-17
Métodos de Revisión.....	17
Descripción de los Estudios.....	17-18
Resultados.....	18-22
Discusión.....	22
Conclusiones.....	23
Bibliografía.....	24-28
Anexo 1.....	29
Anexo 2.....	30-43

## **CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS EN NIÑOS**

### **REVISIÓN CUALI-CUANTITATIVA DE LA LITERATURA**

Gómez A, Camacho L, Mora I.

#### **RESUMEN**

Los antibióticos antracíclicos tienen propiedades anticancerosas, son ampliamente utilizados en oncología pediátrica para el tratamiento de diversos tumores: neuroblastoma, tumor de Wilms, linfomas, leucemias, sarcomas, cáncer testicular, cáncer gástrico, cáncer de ovario y carcinoma de pulmón. La toxicidad aguda de estas drogas, como con los demás agentes quimioterapéuticos, es mielosupresión. Algunas de estas drogas tienen toxicidad crónica como el caso de doxorubicina. Las ventajas de su uso se han visto contrarrestadas por la cardiotoxicidad que posee al provocar el desarrollo de una miocardiopatía <sup>1,2,3</sup>.

Se desconoce el motivo por el cual la adriamicina es capaz de provocar una miocardiopatía, y se han valorado, entre otras posibilidades, la necrosis mística mediada por calcio, la inhibición de la coenzima Q10 de la cadena respiratoria mitocondrial y la peroxidación de los lípidos cardíacos<sup>2,4</sup>.

La lesión se puede observar desde los pocos días de tratamiento y es proporcional a la dosis recibida, es decir esta relacionada con la dosis acumulada de antraciclina administrada. Consisten, en un inicio, en dehiscencias miofibrilares y degeneración vacuolar, seguidas finalmente de alteraciones nucleares y mitocondriales, asociadas a necrosis celular <sup>5,6</sup>. El riesgo incrementa en pacientes con enfermedad cardíaca, cuando se usan, las antraciclina, conjuntamente con

otros agentes cardiotoxicos o radiación y en quienes están bajo transplante de células hematopoyéticas por tumor recurrente <sup>8</sup>.

El óptimo tratamiento con antraciclinas debe ser individualizado en cada paciente para prevenir el daño cardiaco, es necesaria la detección temprana de cardiotoxicidad <sup>7</sup>.

La incidencia de cardiotoxicidad esta relacionada con la dosis acumulada de antraciclina administrada.

Las antraciclinas y compuestos relacionados (doxorubicina, daunorubicina, idarubicina, epirubicina, y la antraquinona) son los agentes más frecuentemente implicados, pueden causar una irreversible y algunas veces fatal cardiomiopatía <sup>9</sup>.

Se han identificado un gran número de factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad de antraciclinas. Los factores más relevantes son la dosis acumulada, mayores de 70 años, radiación previa, administración concomitante con otros agentes quimioterapeúticos, particularmente *paclitaxel* y *trastuzumab*, concomitante con radiación torácica, y daño cardiaco previo también es importante <sup>9,17,18</sup>.

Dosis Acumulada – Reportes tempranos muestran que la dosis acumulada de *doxorubicina* de 400, 550, y 700 mg/m<sup>2</sup> el porcentaje de pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad fue 3%, 7%, y 18%, respectivamente <sup>20</sup>. Basado en esta observación, esta recomendado que el tratamiento con *doxorubicina* de ser parado empíricamente en todos los pacientes con una dosis total acumulada <550 mg/m<sup>2</sup>. Para los pacientes tratados con *epirubicina*, la dosis total acumulada recomendada fue 900 mg/m<sup>2</sup> <sup>19</sup>.

Edad de los pacientes – Edades extremas predisponen a cardiotoxicidad con dosis bajas acumuladas. La cardiotoxicidad en niños esta plenamente bien demostrada con menor dosis acumulada que el adulto <sup>20</sup>.

### **Pregunta PECO**

Pacientes ¿En niños con cáncer que han recibido antraciclinas,

Exposición y a que dosis administrada.

Comparación y a que dosis acumulada se presenta

Outcome la cardiotoxicidad detectada por ecocardiograma?

### **RESUMEN EN TERMINOS SENCILLOS**

Cardiotoxicidad por Antraciclinas en Niños, revisión cuali-cuantitativa de la literatura.

Los antibióticos antracíclicos son usados frecuentemente en niños con padecimientos oncológicos. Sin embargo, las antraciclinas pueden causar cardiotoxicidad. Esta claro que usar antraciclinas liposomales reduce el riesgo de cardiotoxicidad manteniendo el mismo nivel efectivo terapéutico. Esta revisión encontró que la monitorización con ecocardiograma para detectar y vigilar el curso de los niños con cardiotoxicidad resulta ser el método ideal ya que no es invasivo y es accesible para el paciente. También encontró que el riesgo de cardiotoxicidad esta en relación con la dosis total acumulada, incrementando el riesgo si los pacientes tienen factores agregados como falla cardiaca, tratamientos concomitantes con otros fármacos o radioterapia.

### **Palabras Clave**

Antraciclinas, cardiotoxicidad, niños, cáncer, ecocardiografía.



## ANTECEDENTES

### CARDIOTOXICIDAD EN NIÑOS

La cardiotoxicidad en sobrevivientes manejados con terapia a base de doxorubicina (antraciclina) por tiempos prolongados en cáncer pediátrico se reportó por primera vez en 1991, la incidencia y los factores de riesgo se están estudiando <sup>23-33</sup>. Algunos de los factores de riesgo que se han identificado son dosis de antraciclina, uso de radioterapia mediastinal, edad al momento del tratamiento, tiempo de inicio del tratamiento, y sexo femenino <sup>24,27,29,32,34</sup>. Como en los adultos, el mayor factor de riesgo en niños es la dosis total acumulada <sup>35</sup>.

Existen dos grandes series que ilustran la frecuencia y progresión del desarrollo de las anomalías cardíacas en niños tratados con antraciclinas:

- En un estudio transversal, 229 niños sobrevivientes a tumor sólido estudiados 15 años o más recibieron quimioterapia que contenía doxorubicina <sup>32</sup>. Se diagnosticó falla cardíaca en 24 (10%), con una media de intervalo de 15± años desde la administración de la droga hasta los primeros síntomas; aunados 13 niños asintomáticos tuvieron severa o marcada disfunción sistólica. Incremento en el estrés de la pared ventricular izquierda sin disfunción miocárdica se fundamentó en 52, el significado de esto es incierto.
- Puede aparecer disfunción cardíaca después de dosis baja sin embargo el riesgo es bajo. Esto se ilustró en un estudio longitudinal de 115 niños sobrevivientes a leucemia linfocítica aguda a quienes se dio seguimiento con ecocardiogramas seriados <sup>24</sup>. Se observó una reducción progresiva en la masa muscular asociada a fracción de acortamiento ventricular izquierdo, con una media de seguimiento sobre 12 años después del diagnóstico. Tales anomalías fueron más pronunciadas en quienes



recibieron  $\geq 300$  mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina . Niños que recibieron pequeñas dosis acumuladas también tuvieron decremento en la masa ventricular.

La adriamicina o doxorubicina es un antibiótico antracíclico con propiedades anticancerosas, ampliamente utilizado en oncología pediátrica para el tratamiento de diversos tumores: neuroblastoma, tumor de Wilms, linfomas, leucemias, sarcomas, cáncer testicular, cáncer gástrico, cáncer de ovario y carcinoma de pulmón. La toxicidad aguda de esta droga, como con los demás agentes quimioterapéuticos, es mielosupresión. La doxorubicina también tiene toxicidad crónica que es única de las antraciclina. Las ventajas de su uso se han visto contrarrestadas por la cardiotoxicidad que posee al provocar el desarrollo de una miocardiopatía <sup>1,2,3</sup>.

Estos efectos cardiotoxicos son mayores cuando la dosis acumulada sobrepasa los 550mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, momento en el cual su incidencia supera el 30% <sup>2,3</sup>. El riesgo es también mayor cuando el enfermo ha recibido radioterapia previamente y en los niños, en los que la miocardiopatía es más frecuente.

Se desconoce el motivo por el cual la adriamicina es capaz de provocar una miocardiopatía, y se han valorado, entre otras posibilidades, la necrosis miocárdica mediada por calcio, la inhibición de la coenzima Q10 de la cadena respiratoria mitocondrial y la peroxidación de los lípidos cardíacos <sup>2,4</sup>. Las lesiones se pueden observar desde los pocos días de tratamiento y son proporcionales a las dosis recibidas. Consisten, en un inicio, en dehiscencias miofibrilares y degeneración vacuolar, seguidas finalmente de alteraciones nucleares y mitocondriales, asociadas a necrosis celular <sup>5,6</sup>.

El óptimo tratamiento con antraciclina debe ser individualizado en cada paciente y prevenir el daño cardíaco, es necesaria la detección temprana de cardiotoxicidad

Los efectos cardiotóxicos pueden ser de dos tipos:

**Efectos precoces o agudos.** Son aquellos que se producen tras las primeras dosis o en las primeras 24 a 48 horas de tratamiento. Se han descrito 4 efectos: a) Síndrome de pericarditis-miocarditis, que conlleva una alta mortalidad, alrededor de 20%. b) Alteraciones en la función ventricular izquierda, que pueden dar lugar a insuficiencia cardiaca en los enfermos con una función límite; c) Arritmias, la mayoría de las veces asintomáticas y sólo detectables mediante el electrocardiograma; la más frecuente es la taquicardia sinusal, se han descrito también bloqueo completo, taquicardia supraventricular y arritmias ventriculares, y d) Infarto de miocardio <sup>7</sup>.

Anormalidades electrocardiográficas, disfunción ventricular, un incremento del péptido natriurético cerebral en plasma y un síndrome de pericarditis-miocarditis se han presentado durante o inmediatamente después de la administración de antraciclinas <sup>21,22</sup>.

La falla cardiaca ocurre aproximadamente en 4% de quienes reciben dosis de 500 a 550mg/m<sup>2</sup>, en 18% con dosis de 551 a 600 mg/m<sup>2</sup> y cerca del 36% cuando la dosis es arriba 600 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina <sup>22</sup>.

**Efectos tardíos.** Están directamente relacionados con el grado de lesión de las células cardiacas y consisten en alteraciones progresivas de la función ventricular, que conducen al enfermo a insuficiencia cardiaca, la cual suele iniciarse abruptamente y cuya evolución, en una proporción elevada de casos, es fatal <sup>7</sup>.

La radiografía de tórax puede ser normal, y se observa, en los casos con insuficiencia cardiaca, cardiomegalia severa y congestión venocapilar.

En la fase aguda de la enfermedad son frecuentes las alteraciones electrocardiográficas, que suelen ser transitorias y tienen escasa repercusión clínica, aunque también se han descrito arritmias graves. Otras alteraciones consisten en bajos voltajes del QRS en el plano frontal, más frecuentes en los casos de insuficiencia cardíaca. La repolarización puede alterarse también, con descenso del ST y aplanamiento de la onda T <sup>2</sup>.

Las alteraciones ecocardiográficas son proporcionales a la dosis acumulada total y se ha comprobado que la función ventricular izquierda se deteriora en el 20% de forma notable cuando ésta excede de 450 mg/m<sup>2</sup>.

En general, cuando se instaura el cuadro clínico completo se observan alteraciones importantes de la función ventricular, con disminución de la fracción de eyección y de la velocidad de acortamiento circunferencial. Las cámaras cardíacas pueden estar muy dilatadas, con hipocinesia del septo y de la pared libre del ventrículo izquierdo <sup>7</sup>.

El índice de Tei tomado por ecocardiograma ha mostrado una alta sensibilidad y especificidad en la detección temprana de disfunción miocárdica incluso antes de que presenten datos de insuficiencia cardíaca (compensada o descompensada), se obtiene midiendo por Doppler el intervalo entre 2 flujos diastólicos mitrales consecutivos y el flujo de salida aórtico. La distancia entre 2 flujos mitrales consecutivos está compuesta por el tiempo de contracción isovolumétrico (ICT), tiempo de relajación isovolumétrico (IRT), y tiempo de eyección (ET). <sup>1</sup>

## **MECANISMOS**

La actividad terapéutica de las antraciclinas está mediada por su inserción dentro de la replicación celular de DNA, causando fragmentación de DNA, inhibición de

polimerasas, y disminución del DNA, RNA y síntesis de proteínas<sup>43</sup>. El mecanismo del daño miocárdico involucra la no replicación activa de miocitos<sup>11</sup>.

El daño a los miocitos ha sido atribuido a la producción de radicales libres de oxígeno tóxico y a un incremento en el estrés oxidativo, con lo cual causa peroxidación lipídica de las membranas, vacuolación celular, daño irreversible, y reemplazamiento de miocitos por tejido fibroso<sup>10,11</sup>. En cardiomiocitos de ratas, la doxorubicina y la exposición a radicales libres inducen actividad de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), con la cual provoca daño de células cardíacas<sup>10,11</sup>. La Doxorubicina está asociada con un decremento de las enzimas antioxidantes endógenas, tales como la peroxidasa glutatión, esta es responsable del acumulo de radicales libres<sup>10-12</sup>.

Un número de observaciones son consistentes con la importancia del estrés oxidativo en la cardiotoxicidad de doxorubicina:

- Sobreexposición de metalotioneína, un radical libre, minimiza la degradación de doxorubicina induciendo daño cardíaco transgénico<sup>14</sup>.
- Inhibición de la formación de peroxinitrito, un reactivo oxidante producto del óxido nítrico y superóxido, importante en la función cardíaca para evitar daño en el miocito por doxorubicina<sup>15</sup>.
- Probucol, un potente antioxidante, previene la reducción de peroxidasa glutatión y reduce la peroxidación lipídica miocárdica asociada a la terapia con doxorubicina en un modelo con rata<sup>13</sup>. La aplicación de estos fármacos en humanos es aún incierto llevando a cabo la administración intravenosa de doxorubicina produciendo una potente inhibición aguda de



peroxidación lipídica, sugiriendo que otros mecanismos están involucrados  
13,16

- Dexrazoxane es un EDTA-like que puede prevenir daño por antraciclinas en humanos por combinación con hierro que es un cofactor para radicales libres <sup>16</sup>.

## Factores de Riesgo

Se han identificado un gran número de factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad de antraciclinas <sup>9</sup>. Los factores más relevantes son la dosis acumulada, mayores de 70 años, radiación previa, administración concomitante con otros agentes quimioterapéuticos, particularmente *paclitaxel* y *trastuzumab*, concomitante con radiación torácica, y daño cardíaco previo también es importante <sup>9,17,18</sup>.

Dosis Acumulada – Reportes tempranos en adultos muestran que la dosis acumulada de *doxorubicina* de 400, 550, y 700 mg/m<sup>2</sup> el porcentaje de pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad fue 3%, 7% , y 18%, respectivamente <sup>17</sup>. Basado en esta observación, esta recomendado que el tratamiento con *doxorubicina* de ser parado empíricamente en todos los pacientes con una dosis total acumulada <550 mg/m<sup>2</sup>. Para los pacientes tratados con *epirubicina*, la dosis total acumulada recomendada fue 900 mg/m<sup>2</sup> <sup>19</sup>.

Edad de los pacientes – Edades extremas predisponen a cardiotoxicidad con dosis bajas acumuladas. La cardiotoxicidad en niños esta plenamente bien demostrada con menor dosis acumulada que el adulto <sup>20</sup>.

REDUCCION DEL RIESGO – Los acercamientos para la reducción del riesgo de cardiotoxicidad por antraciclinas tienen incluido el uso de compuestos alterados, el

desarrollo de estructuras análogas, encapsulación liposomal de la molécula de la antraciclina, y el uso de adjunto de agentes cardioprotectores.

La monitorización intensiva se ha usado en la detección temprana de evidencia de cardiotoxicidad y prevenir el desarrollo de falla cardiaca más severa.

PROTOCOLOS DE INFUSION – Una infusión continua de antraciclinas puede disminuir la incidencia de cardiotoxicidad comparado con la terapia en bolos. La duración de infusión de 48 a 96 horas y seis horas se han evaluado <sup>35-40</sup>.

Un beneficio potencial de la infusión en 48 a 96 horas fue sugerido en un estudio inicial en el cual severos cambios morfológicos se vieron en 14 de 30 pacientes que recibieron tratamiento con bolos convencionales (media de dosis acumulada 465 mg/m<sup>2</sup>) comparado con 2 de 21 tratados con infusiones prolongadas (media de dosis acumulada de 600 mg/m<sup>2</sup>) <sup>35</sup>. No se ha observado un beneficio similar, sin embargo, en un estudio controlado en 121 niños tratados con 360 mg/m<sup>2</sup> por leucemia linfoblástica aguda, el decremento de la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo fue similar con bolos o infusión de 48 horas <sup>38</sup>.

Dos grupos estudiados evaluaron la infusión de *doxorubicina* en seis horas. Un grupo evaluó a 62 pacientes tratados con *doxorubicina* por sarcoma <sup>39</sup>. La infusión de seis horas fue asociada con una menor incidencia de cardiotoxicidad, con la cual fue definida  $\geq 10$  por ciento la reducción en la fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) ( 42 por ciento con una media de infusión de dosis de 450 mg/m<sup>2</sup> versus 61 por ciento con una media de dosis total de 420 mg/m<sup>2</sup> con terapia en bolos). Sin embargo, fue tendencioso un incremento del índice de metástasis y alto índice de muerte con terapia en infusión. Un segundo grupo pequeño fue analizado en mujeres con cáncer de ovario y de seno y también sugiere un decremento de incidencia de cardiotoxicidad con una infusión de seis horas <sup>39</sup>.



MODIFICACIONES ESTRUCTURALES – Se han hecho modificaciones en la molécula de *doxorubicina* en un intento de reducir o eliminar cardiotoxicidad sin disminuir la eficacia antitumoral. Los dos más ampliamente usados con estructura análoga son *epirubicina* y *mitoxantrone* .

**EPIRRUBICINA** – Es menos cardiotóxico que *doxorubicina* en base a un mg por mg <sup>12,40</sup> ; este es considerado la antraciclina preferida para quimioterapia en tumor sólido en algunas instituciones <sup>40,41,42</sup> .

Para pacientes tratados con *epirubicina*, la máxima dosis acumulada recomendada es 900 mg/m<sup>2</sup>. Sin embargo, *epirubicina* es también menos potente que *doxorubicina* <sup>43</sup> .

**MITOXANTRONE** – Una antraquinona que es estructuralmente descrita en las antraciclinas, desarrollada también para minimizar toxicidad cardiaca sin perder su espectro de actividad antitumoral. Sin embargo, estudios iniciales demostraron toxicidad a células de miocardio, y estudios clínicos tempranos reportan casos de dosis relacionadas a falla cardiaca y arritmias <sup>44</sup> .

La dosis máxima debe ser considerada de 140 mg/m<sup>2</sup> <sup>44,45</sup> . Sobre estos niveles, la incidencia de la disminución subclínica en la fracción de eyección de ventrículo izquierdo esta estimada en el 13 por ciento y la incidencia de falla cardiaca evidente es del 2.6 por ciento. Con dosis acumulada cercana a 160 mg/m<sup>2</sup> hay un incremento significativo en la incidencia de falla cardiaca <sup>45</sup> .

**ECAPSULACION LIPOSOMAL** – la incorporación de *doxorubicina* y *daunorubicina* dentro de los liposomas permite dosis acumuladas altas con la eficacia equivalente a las antraciclinas libres para una menor incidencia de falla cardiaca <sup>46</sup> . La evaluación usando biopsia endomiocárdica ha demostrado menor

daño miocárdico por dosis acumulada comparable, observado en pacientes que reciben más de 500 mg/m<sup>2</sup> de *doxorubicina*<sup>47,48</sup>.

**DEXRAZOXANE** – es una agente adjunto que se da con antraciclinas para prevenir desarrollo

de cardiotoxicidad. Ha sido extensamente evaluada en múltiples estudios clínicos. En un meta-análisis de 6 estudios analizados incluyeron 1013 pacientes adultos y niños, *dexrazoxane*, iniciado junto con antraciclinas en el tratamiento inicial o después de una dosis acumulada de 300 mg/m<sup>2</sup>, significativamente reduce la incidencia de falla cardíaca (riesgo relativo= 0.28, 95% CI -18-0.42)<sup>48</sup>.

Después del aparente beneficio cardíaco, un número de usos se han creado a cerca del papel de *dexrazoxane* tanto en adultos como en niños, incluyendo la posibilidad de un menor índice de respuesta a la quimioterapia<sup>47</sup>.

**NIÑOS** – Un efecto protector de *dexrazoxane* sobre el daño agudo miocárdico fue sugerido en un estudio en el que 206 niños con leucemia linfoblástica aguda (ALL), fueron asignados a *doxorubicina* desde el inicio o precedido de *dexrazoxane* como parte de todo su régimen de tratamiento<sup>49</sup>. Los niños que recibieron *dexrazoxane* tuvieron elevación de troponina T, un indicador de daño miocárdico en algún tiempo durante la terapia o después de completarla, en 21 versus 51 por ciento en quienes no se dio *dexrazoxan*.<sup>49</sup>

A través del bajo índice de elevación de troponina sugiere una reducción en el daño miocárdico en pacientes que reciben *dexrazoxane*, esto no fue transpolado dentro de una reducción en corto tiempo de los eventos clínicos en una media de seguimiento sobre 2.7± años. No se encontraron diferencias ecocardiográficas durante la terapia o al completarla y no hay diferencia entre la incidencia de falla cardíaca clínica. Los autores han notado que el seguimiento por largo tiempo es necesario para detectar una posible reducción en cardiotoxicidad tardía<sup>48,49</sup>.

## **JUSTIFICACION**

Los informes en la literatura se refieren en su mayoría a casos sobre adultos y cada vez son más los centros que publican su experiencia en niños. Es evidente la necesidad de realizar una revisión cualitativa de la literatura con el objetivo de analizar el estado del arte en relación con la identificación temprana de la cardiotoxicidad y los métodos diagnósticos más viables para nuestros pacientes, es imperativo para aportar conocimiento sistematizado y actualizado para el cardiólogo pediatra, pediatra, oncólogo y personas en formación.

## **OBJETIVOS**

- \* Evaluar la cardiotoxicidad por antraciclinas en niños, reportada en la literatura.
- \* Identificar la dosis acumulada de antraciclinas en niños con cáncer al momento de aparecer cardiotoxicidad diagnosticada por ecocardiograma.
- \* Identificar la dosis mínima de antraciclinas en niños con cáncer al momento de aparecer cardiotoxicidad diagnosticada por ecocardiograma.

## **CRITERIOS PARA LA VALORACION DE LOS ESTUDIOS EN ESTA REVISION**

-Tipos de estudios: Prospectivos y retrospectivos, Ensayos controlados aleatorizados, Casos y Controles, Cohortes, Series de Casos y Reporte de Caso Todos los diseños sin excepción. que demostraron cardiotoxicidad por ecocardiograma en niños de acuerdo a la dosis total acumulada.

-Tipos de Participantes

Menores de 18 años a quienes se les administró cualquier tipo de antraciclina.

- Tipos de intervención

\* Administración de antraciclinas.

\* Descripción de la dosis acumulada al momento de identificarse la cardiotoxicidad.

\*Se incluyeron los estudios reportados en niños menores de 18 años a quienes les administraron antraciclinas solas o combinadas con otro medicamento.

-Tipos de medidas de resultado

Medida de resultado primaria:

a) Alteraciones miocárdicas detectadas por ecocardiograma.

b) Alteraciones miocárdicas identificadas por clínica.

Medida de resultado secundaria: datos clínicos de insuficiencia cardiaca o arritmia.

Al final se logró establecer una revisión cualitativa de la bibliografía.

**ESTRATEGIA DE BUSQUEDA PARA LA IDENTIFICACION DE LOS ESTUDIOS**

La estrategia incluyó búsquedas electrónicas del Cochrane Database Syst Rev 2005, Cochrane Library, Issue 1, 2005., MEDLINE(marzo 2006), PubMed 2006. Con las palabras: En Cochrane encontré 61 revisiones sistemáticas, de las que a niños solo correspondió 2. En PubMed encontré 2257 artículos, al limitar a solo humanos y solo niños quedaron 49, y al seleccionarlos de acuerdo a la maniobra y a los participantes, solo quedaron elegibles 45. Los artículos se clasificaron de acuerdo al nivel de evidencia.



## **Palabras Clave**

Antraciclinas, cardiotoxicidad, niños, cáncer, ecocardiografía.

## **METODOS DE REVISION**

Se realizó el cribaje del título y resumen de cada cita identificada con la estrategia de búsqueda, para valorar si era elegible. Se evaluó cada artículo de forma independiente para determinar si el estudio era elegible incluyendo los criterios de selección por dos revisores.

### **Recopilación y análisis de datos**

Se evaluó la calidad metodológica de los estudios elegibles de acuerdo con el cegamiento de la intervención y la evaluación de los resultados, así como con el cumplimiento del seguimiento. Se tomaron en cuenta estudios de metanálisis para proporcionar una estimación agrupada del efecto.

## **DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS**

*Estudios excluidos:* Se excluyeron los de Tjeerdsma G, Meinardi MT, van der Graaf WTA et al. Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. Heart 81,: 419-23, 1999., Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, et al. Notable effects of angiotensina II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. Cancer 2005; 104:2492., Speyer JL, Green MD, Dubin N, et al. Prospective evaluation of cardiotoxicity during a six-hour doxorubicin infusion regimen in women with adenocarcinoma of the breast. Am J Med 1985; 78:555. y Nair R, Ramakrishnan, G, Nair, NN, et al. A randomized comparison of the efficacy and toxicity of epirubicin and doxorubicin in the treatment of patients with non-Kodgkin's lymphoma. Cancer 1998; 82:2282. Estudios realizados en adultos.

#### *Estudios Incluidos:*

Se incluyeron 45 estudios en esta revisión: prospectivos fueron 14, 10 series de casos, 8 revisiones narrativas, 6 casos y controles, 4 de cohorte, 3 revisiones sistematizadas. Los estudios prospectivos incluyeron 5 que informaron manifestaciones clínicas y 9 métodos diagnósticos, los estudios de las series de casos incluyeron 5 con manifestaciones clínicas y 5 con métodos diagnósticos, en las revisiones narrativas solo métodos diagnósticos, en los casos y controles 1 con manifestaciones clínicas y 5 métodos diagnósticos. en las cohortes 1 con manifestaciones clínicas y 3 con métodos diagnósticos, en las revisiones sistematizadas 1 con manifestaciones clínicas y 2 métodos diagnósticos.

## **RESULTADOS**

Cuarenta y cinco estudios cumplieron con los criterios de selección y se incluyeron en la presente revisión. Estos estudios incluyeron un total de 9766 pacientes. No existió desacuerdo con respecto a la inclusión/exclusión de los estudios, la evaluación de la calidad o la extracción de los datos. Se observó homogeneidad en los resultados de los estudios observando cardiotoxicidad en relación a la dosis total acumulada por lo que deben ser tomados como significativamente confiables. Los datos disponibles se agruparon y analizaron como se presentan a continuación.

### **Medidas de resultado primarias:**

#### **a) Alteraciones miocárdicas detectadas por ecocardiograma:**

Todos los estudios concluyen que el uso rutinario de pruebas no invasivas como ecocardiograma, pueden detectar cambios subclínicos de cardiotoxicidad por



antraciclina, aunque algunos estudios cuestionan el uso rutinario de estas pruebas para planear la dosis de las drogas en el tratamiento. En los estudios de Henderson 1978 y 1979, concluye que cuando la dosis total acumulada de antraciclina es mayor de 450 mg/m<sup>2</sup> han tenido que descontinuar la administración del medicamento basándose en ecocardiograma. En el estudio de Bristow 1982, informó que la monitorización cardíaca mediante ecocardiograma, fonocardiograma, biopsia endomiocárdica y cateterización durante el tratamiento con antraciclina puede reducir la severidad y la mortalidad en los pacientes. Nysom 1998, informan que la fracción de acortamiento y el diámetro del ventrículo izquierdo medidos por ecocardiograma se altera conforme la dosis total acumulada de antraciclina sigue incrementando. Lipshultz 2005, concluyen que las anomalías cardíacas después de la terapia con antraciclina a dosis mayores de 300 mg/m<sup>2</sup>, pueden persistir o progresar hasta 11.8 años después y se deben monitorizar mediante ecocardiograma.

Bu'Lock 1995, concluyen que la detección temprana de la disfunción diastólica del corazón indica daño inducido por antraciclina. Lipshultz 1995, concluye que detectó anomalías en la función cardíaca en todos los pacientes del sexo femenino luego de dos años de tratamiento con antraciclina a dosis entre 244-550 mg por metro cuadrado de superficie corporal mediante ecocardiograma utilizando el índice de Tei (prueba que analiza la función global del corazón). Lipshultz 1991, concluye que el desarrollo de daño miocárdico a partir de dosis de 228 mg/m<sup>2</sup> de antraciclina se manifiesta con un incremento de la poscarga del ventrículo izquierdo algunas veces acompañado por una disminución en la contractilidad. Lipshultz 2002, concluye que la administración de antraciclina en infusión no ofrece ventajas cardioprotectoras sobre la administración en bolos y mediante ecocardiograma se detecta cardiomiopatía e hipertrofia ventricular izquierda. Steinherz 1991 y 1995, concluye que la incidencia de anomalías cardíacas de un 23% detectadas mediante una evaluación continua con ecocardiograma en los pacientes después del tratamiento con antraciclina, es una buena guía en el cuidado y la designación de futuros protocolos de

quimioterapia. Grenier 1998, concluye que el riesgo de cardiotoxicidad luego de un año de haber terminado el tratamiento con antraciclinas es alto, y se manifiesta con alteración de la función ventricular izquierda e incremento de la poscarga detectados mediante ecocardiograma.

Poutanen 2003, concluye que el uso de ecocardiografía convencional y tridimensional son métodos efectivos para evaluar la función cardíaca en los pacientes que reciben terapia cardiotoxica. Sorensen 2003, después de realizar estudios ecocardiográficos en pacientes que recibieron antraciclinas, concluye que el predictor más importante de la afección cardíaca sigue siendo la dosis total acumulada, a mayor dosis administrada mayor será el riesgo de cardiotoxicidad. Pein 2004, concluye que hasta el 39% de los pacientes estudiados ha 15 años del tratamiento con antraciclinas tuvieron disfunción cardíaca severa detectada por ecocardiograma, y que el riesgo se incrementa en pacientes que recibieron radioterapia. Gabizon 2004, concluye que la doxorubicina liposomal minimiza la cardiotoxicidad de la doxorubicina simple, siempre que excedan la dosis total acumulada convencional ( 450-550 mg/m<sup>2</sup>). Safra 2000, concluye que una dosis acumulativa de doxorubicina que excede los 500 mg/m<sup>2</sup> incrementa considerablemente el riesgo de cardiopatía con la consiguiente disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Van Dalen 2005, concluye en su revisión sistematizada que no hay evidencia de calidad a cerca de la eficacia de que los medicamentos cardioprotectores en la prevención del daño en pacientes con cáncer tratados con antraciclinas. futuras revisiones son necesarias.

b) Alteraciones miocárdicas identificadas por clínica:

Cerqueira 2006, reporta que los pacientes con cardiotoxicidad por antraciclinas manifiestan insuficiencia cardíaca, Henderson 1978 y 1979, reporta que la incidencia de los pacientes estudiados que manifiestan insuficiencia cardíaca es menor al 2%, Bristow 1978, reporta insuficiencia cardíaca y arritmias principalmente taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular sintomática, bloqueo cardíaco, y arritmias ventriculares, Tjeerdsma 1999, concluye que la alteración en la función autonómica provoca variabilidad en la frecuencia cardíaca

y puede ser uno de los primeros signos de cardiotoxicidad por antraciclinas, Von Hoff 1977 y 1979, concluye que los pacientes con cardiotoxicidad debutan con insuficiencia cardiaca y cambios electrocardiográficos, Ryberg 1998, concluye que los pacientes manifiestan insuficiencia cardiaca considerandose así cuando la clase funcional es de II o mayor, de acuerdo a la clasificación de la New York Heart Association para insuficiencia cardiaca, Shapiro 1998, concluye que los efectos cardiacos secundarios al manejo adjunto de doxorribina y radioterapia son principalmente la insuficiencia cardiaca e infarto de miocardio, Lefrak 1973, concluye que los pacientes que alcanzan una dosis total acumulada de adriamicina de 550 mg/m<sup>2</sup> tienen mayor riesgo de presentar insuficiencia cardiaca congestiva, Lipshultz 1991, concluye que de 115 pacientes analizados, 11 de ellos presentaron insuficiencia cardiaca congestiva en el transcurso de un año de tratamiento con doxorribina y 5 de estos con recurrencia de insuficiencia cardiaca 3.7 a 10.3 años después de completar el tratamiento, Steinhilber 1991 y 1995, concluye en dos estudios que 24 de 501 pacientes estudiados presentaron insuficiencia cardiaca y arritmias, dos más tuvieron síncope, después de la administración de antraciclinas.

**Medida de resultado secundaria:**

a) Datos clínicos de insuficiencia cardiaca o arritmia:

Lefrak EA. 1973, concluye que un gran porcentaje de los pacientes que reciben una dosis total acumulada mayor de 550 mg/m<sup>2</sup>SC desarrollan insuficiencia cardiaca. Bristow 1978, reporta insuficiencia cardiaca y arritmias principalmente taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular sintomática, bloqueo cardiaco, y arritmias ventriculares. Michelotti A. 2000, concluyó que una de las manifestaciones de cardiotoxicidad por antraciclinas es la insuficiencia cardiaca. Pein F. 2004, concluye en su estudio que el 10% de los pacientes manifestó insuficiencia cardiaca congestiva.

El resto de los autores no especifica datos clínicos de insuficiencia cardiaca o tipos de arritmia.

Al final se logró establecer una revisión cualitativa de la bibliografía.

## **DISCUSION**

En esta revisión se informa que la cardiotoxicidad por antraciclinas se puede presentar tan tempranamente que resulta importante considerar el uso de métodos diagnósticos para la detección temprana y para el seguimiento ya que también se observa el daño después de varios años de haber terminado la administración de antraciclinas.

Todos los artículos concluyen que el riesgo de toxicidad esta en relación con la dosis total acumulada y que existen factores muy importantes que predisponen a un daño mayor como son las enfermedades cardiacas previas, manejo asociado con radioterapia, manejo con más de una antraciclina y las edades extremas de la vida.

Los estudios para diagnosticar cardiotoxicidad por antraciclinas son variados pero el ecocardiograma resulta ser la herramienta más factible debido a que no es un método invasivo, tiene un costo mucho menor comparando con otros estudios y casi todas las instituciones que manejan niños con cáncer lo tienen al alcance.

El establecer un diagnóstico temprano del cardiotoxicidad puede determinar el cambio o la suspensión del medicamento para no incrementar el daño al niño.



## **CONCLUSIONES**

Hay pruebas suficientes para concluir que la cardiotoxicidad por antraciclinas en los niños depende de la dosis total acumulada.

La morbilidad y mortalidad se relacionan con factores predisponentes y factores que incrementan el riesgo de daño por lo que deben contemplarse estos antes de la administración de antraciclinas en los niños con cáncer.

Los estudios para el diagnóstico de la cardiotoxicidad son muchos pero resulta contundente que el ecocardiograma es una de los métodos más útiles con muchas ventajas sobre los demás.

Las líneas de investigación en nuestro hospital y en todos los hospitales del país que manejan pacientes con cáncer, deben orientarse a establecer de acuerdo a las condiciones de cada niño el esquema idóneo antes de tomar la decisión de iniciar antraciclinas, resultará importante la monitorización no solo clínica sino mediante ecocardiograma a todos los niños con cáncer que reciban antraciclinas a corto y largo plazo y en base a esto publicar nuestra experiencia.

### **Conclusiones de los autores**

Existen pruebas suficientes para concluir que es importante considerar el riesgo de cardiotoxicidad con el uso de antraciclinas en base a la dosis total acumulada. Los datos sugieren que el uso de antraciclinas liposomales tiene menor efecto tóxico con el mismo nivel efectivo. La monitorización de la cardiotoxicidad mediante ecocardiograma resulta ser el método más utilizado por su confiabilidad, resulta ser no invasivo y con un costo accesible.

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Cerqueira MD, Floyd J, Perry MC. Cardiotoxicity of anthracycline-like chemotherapy agents. UpToDate, Baylor College of Medicine : 1-21, 2006.
- 2.- Henderson IC, Frei I. Adriamycin and the heart. *N Engl J Med* 300:310, 1979.
- 3.- Henderson IC, Sloss LJ, Jaffe N, Blum RH, Frei I. Serial studies of cardiac function in patients receiving adriamycin. *Cancer Treat Rep* 62:923, 1978.
- 4.- Olson HM, Young DM, Prieur DJ, Leroy AF, Reagan RL. Electrolyte and morphologic alterations of myocardium in adriamycin-treated rabbits. *Am J Pathol* 77:439, 1974
- 5.- Bristow MR, Billingham ME, Mason JW, Daniels JR. Clinical spectrum of anthracycline antibiotic cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep* 62:873, 1978
- 6.- Bristow M, López M, Mason J et al. Efficacy and cost of cardiac monitoring in patients receiving doxorubicin. *Cancer* 50: 32-41, 1982
- 7.- Tjeerdsma G, Meinardi MT, van der Graaf WTA et al. Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. *Heart* 81,: 419-23, 1999
- 8.- Yeh ET, Tong AT, DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: Diagnosis, Pathogenesis, and Management. *Circulation* 2004; 109:3122.
- 9.- Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 339:900.
- 10.- Adderley SR, Fitzgerald DJ. Oxidative damage of cardiomyocytes is limited by extracellular regulated kinases  $\frac{1}{2}$ -mediated induction of cyclooxygenase-2. *J Biol Chem* 1999; 274:5038.
- 11.- Dowd NP, Scully M, Adderley SR, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 aggravates doxorubicin-mediated cardiac injury in vivo. *J Clin Invest* 2001; 108:585.
- 12.- Singal PK, Iliskovic N, Li T, et al. Adriamycin cardiomyopathy: Pathophysiology and prevention. *FASEB J* 1997; 11:931.



- 13.- Li T, Singal PK. Adriamycin-induced early changes in myocardial antioxidant enzymes and their modulation by probucol. *Circulation* 2000; 102:2105.
- 14.- Kang YG, Chen Y, Yu M, et al. Overexpression of metallothionein in the heart of transgenic mice suppresses doxorubicin toxicity. *J Clin Invest* 1997; 100:1501.
- 15.- Pacher P, Liaudet L, Bai P, et al. Potent metalloporphyrin peroxynitrite decomposition catalyst protects against the development of doxorubicin-induced cardiac dysfunction. *Circulation* 2003; 107:896.
- 16.- Seifert CF, Nesser ME, Thompson DF. Dexrazoxane in the prevention of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Ann Pharmacother* 1994; 28:1063.
- 17.- Von Hoff DD, Rozenzweig M, Layard M, et al. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases. *Am J Med* 1977; 62:220.
- 18.- Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91:710.
- 19.- Ryberg M, Mielsen D, Skovsgaard T, et al. Epirubicin cardiotoxicity: An analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:3493.
- 20.- Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R, et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1998; 16:3493.
- 21.- Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, et al. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer* 2005; 104:2492.
- 22.- Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973; 32:302.
- 23.- Nysom K, Holm K, Lipsitz SR, et al. Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *J Clin Oncol* 1998; 16:545.

- 24.- Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leucemia. *J Clin Oncol* 2005; 23:2629.
- 25.- Bu'Lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP. Left ventricular diastolic function after anthracycline chemotherapy in childhood; relation with systolic function, symptoms, and pathophysiology. *Br Heart J* 1995; 73:340.
- 26.- Lotrionte M, Palazzoni G, Natali R, Comerci G, Abbate A, Loperfido F, Biondi-Zoccai G. Assessment of left ventricular systolic dysfunction by tissue Doppler imaging to detect subclinical cardiomyopathy early after anthracycline therapy. *Minerva Cardioangiol* 2007 Dec; 55(6): 711-20.
- 27.- Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *N Engl J Med* 1991; 324:808.
- 28.- Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995; 332:1738.
- 29.- Steinherz, LJ PG, Tan CT, et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991; 266:1672.
- 30.- Steinherz LJ, PG, Tan CT, et al. Cardiac Failure and dysrhythmias 6-19 years after anthracycline therapy: a series of 15 patients. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24:352.
- 31.- Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol* 1998; 25:72.
- 32.- Pein F, Sakiroglu O, Dahan M, et al. Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy. *Br J Cancer* 2004; 91:37.
- 33.- Poutanen T, Tikanoja T, Riikonen P, et al. Long-term prospective follow-up study of cardiac function after cardiotoxic therapy for malignancy in children. *J Clin Oncol* 2003; 21:2349.

- 34.- Sorensen K, Levitt GA, Bull C, et al. Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: a prospective longitudinal study. *Cancer* 2003; 97:1991.
- 35.- Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 1982; 96:133.
- 36.- Speyer JL, Green MD, Dubin N, et al. Prospective evaluation of cardiotoxicity during a six-hour doxorubicin infusion regimen in women with adenocarcinoma of the breast. *Am J Med* 1985; 78:555.
- 37.- Bielack SS, Ertmann R, Winkler K, Landbeck G. Doxorubicin: effect of different schedules on toxicity and anti-tumor efficacy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:873.
- 38.- Lipshultz SE, Giantris AL, Lipsitz SR, et al. Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: the Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia protocol. *J Clin Oncol* 2002; 20:1677.
- 39.- Shapira J, Gotfried M, Lishner M, Ravbid M. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen. A prospective randomized evaluation. *Cancer* 1990; 65:870.
- 40.- Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004; 56:185.
- 41.- Nair R, Ramakrishnan G, Nair NN, et al. A randomized comparison of the efficacy and toxicity of epirubicin and doxorubicin in the treatment of patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1998; 82:2282.
- 42.- Michelotti A, Venturini M, Tibaldi C, et al. Single agent epirubicin as first line chemotherapy for metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 59:133.
- 43.- Findlay BP, Walker-Dilks C. Epirubicin, alone or in combination chemotherapy, for metastatic breast cancer. Provincial Breast cancer Disease Site Group and the Provincial Systemic Treatment Disease Site Group. *Cancer Prev Control* 1998; 2:140.

- 44.- Posner LE, Dukart G, Goldberg J, et al. Mitoxantrone: an overview of safety and toxicity. *Invest New Drugs* 1985; 3:123.
- 45.- Young M, Dhillon T, Bower M. Cardiotoxicity after liposomal anthracyclines. *Lancet Oncol* 2004; 5:564.
- 46.- Gabizon AA, Lyass O, Berry GJ, Wildgust, M. Cardiac safety of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil/Caelyx) demonstrated by endomyocardial biopsy in patients with advanced malignancies. *Cancer Invest* 2004; 22:663.
- 47.- Safra T, Muggia F, Jeffers S, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (doxil): reduced clinical cardiotoxicity in patients or exceeding cumulative doses of 500 mg/m<sup>2</sup>. *Ann Oncol* 2000; 11:1029.
- 48.- Dalen E, Caron H, Dickinson H, Kremer L. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2005.
- 49.-Lipshultz SE, Rifai M, Dalton VM, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukaemia. *N Engl J Med* 2004; 351: 145.

## ANEXO 1

**Cuadro No. 1**

**Términos aplicados en la literatura especializada a la  
"Cardiotoxicidad por antraciclinas en niños"**

Cardiotoxicidad antibióticos antracíclicos	por	Toxicidad por antraciclinas
Cardiotoxicidad antraciclinas	por	Disfunción cardíaca por antraciclinas
Cardiomiopatía antraciclinas	por	Insuficiencia cardíaca por antraciclinas

**Cuadro No. 2**

**Distribución de hallazgos encontrados en los estudios incluidos**

Estudio	Manifestaciones		Métodos
	Clínicas	Diagnósticos	Total
Revisión Sistemática con Meta-análisis	1	2	3
Cohorte	1	3	4
Casos y controles	1	5	6
Series de casos	5	5	10
Revisión Narrativa	0	8	8
Prospectivo	5	9	14
<b>Total</b>	13	32	45



**ANEXO 2**

Referencia	Autor	Tipo de Estudio	Realizado	n	Manifestaciones Clínicas	Diagnóstico
1.	Cerqueira MD, 2006	Revisión Narrativa III A	Baylor Collage of Medicine	*	Insuficiencia cardiaca	ECO, ECG, biopsia endomiocardica
2.	Henderson IC, 1979	Serie de Casos III B	*	283	Insuficiencia cardiaca	ECO Y ECG
3.	Henderson IC, 1978.	Prospectivo III B	*		Insuficiencia cardiaca	ECO Y ECG
4.	Olson HM. 1974.	Revision Narrativa II-3 C	*	*	*	Electrolitos séricos
5.	Bristow MR. 1978.	Revision Narrativa III B	*	*	Arritmias	ECO Y ECG

Referencia	Autor	Tipo de Estudio	Realizado	n	Manifestaciones Clínicas	Diagnóstico
6.	Bristow M. 1982.	Casos y controles III D	En la Stanford University School of medicine, Stanford, California	117	*	ECO, Biopsia endomiocárdica, Cateterismo
7.	Tjeerdsma G. 1999.	Casos y controles III B	En el Department of Cardiology/Thoraxcenter, University Hospital Groningen, Netherlands	20	Bradycardia	ECO

Referencia	Autor	Tipo de Estudio	Realizado	n	Manifestaciones Clínicas	Diagnóstico
8.	Yeh, ET. 2004.	Revisión Narrativa III A	En el Department of Cardiology, The University of Texas Anderson Cancer, Houston, Tex.	*	*	ECO
9.	Singal PK. 1998.	Revision Narrativa III B	En el Institute of cardiovascular Sciences, Winnipeg, Canada	*	*	ECO
10.	Adderley SR. 1999.	Revisión de casos III B	En el Center for Cardiovascular Science, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland	*	*	Laboratorio

Referencia	Autor	Tipo de Estudio	Realizado	n	Manifestaciones Clínicas	Diagnóstico
11.	Dowd NP. 2001.	Revisión Narrativa III B	Department of Anaesthesia and Intensive Care, Beaumont HOSPITAL, Dublin, Ireland	*	*	Laboratorio
12.	Singal PK. 1997	Revisión Narrativa III B	Por la Federación de Sociedades Americanas de Biología Experimental	*	*	Laboratorio
13	Li T. 2000.	Revisión Narrativa III B	En el Institute of cardiovascular Sciences, Winnipeg, Canada	*	*	Laboratorio
14	Kang YG. 1997.	Revisión Narrativa III B	En el Department of Medicine, University of Louisville, Kentucky, USA	*	*	Laboratorio  Ç

Referencia	Autor	Tipo de Estudio	Realizado	n	Manifestaciones Clínicas	Diagnóstico
15	Pacher P. 2003.	Revisión Narrativa III B	En Inotek Pharmaceuticals Corp, Beverly, Mass, USA	*	*	Laboratorio
16	Kang YG. 1997.	Revision Narrativa	*	*	*	Laboratorio
17	Von Hoff DD, 1977.	Retrospec- tivo II-3 B	*	4018	Insuficiencia cardiaca	Cuadro clínico
18	Von Hoff DD, 1979	Retrospec- tivo II-3 B	*	110	Insuficiencia cardiaca	ECG
19	Ryberg M. 1998.	Prospectivo  II-3 B	Department of Oncology, Herlev Hospital, University of Copenhagen,Denmark	469	Insuficiencia cardiaca	Laboratorio



Referencia	Autor	Tipo de Estudio	Realizado	n	Manifestaciones Clínicas	Diagnóstico
20	Shapiro CL. 1998.	Prospectivo Multicéntrico II-2 C	Breast Evaluation Center and Department of Biostatistics, Dana-Farber Cancer Institute, Boston MA, USA.	299	Insuficiencia cardiaca	Clinico y ECO
21	Nakamae H. 2005.	Aleatorizado I B	Department of Clinical Hematology and Clinical Diagnostics, Cardiology Division, Graduate School of Medicine, Osaka City University, Osaka, JAPON.	40	*	ECO, ECG y laboratorio
22	Lefrak EA. 1973.	Serie de casos II-2 A	Baylor College of Medicine, Department of Surgery, Houston, Tex, USA. En colaboración con 3 centros	399	Insuficiencia cardiaca	ECO, ECG y laboratorio.

Referencia	Autor	Tipo de Estudio	Realizado	N	Manifestaciones Clínicas	Diagnóstico
23	Nysom K. 1998.	Casos y controles  I A	En el Department of Pediatrics, National University Hospital Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark	189	*	ECO
24	Lipshultz SE. 2005.	Prospectivo De Cohorte II-3 B	En el Holtz Children's Hospital of the University of Miami/USA	206	*	ECO y laboratorio
25	Bu'Lock FA. 1995.	Transversal  I A	En el Department of Pediatric cardiology, Bristol Royal Hospital, England	226	*	ECO
26	Lotrionte M, 2007.	Prospectivo I A	Catholic University of the Sacred Heart Rome, Italy	56	*	ECO

Referencia	Autor	Tipo de Estudio	Realizado	n	Manifestaciones Clínicas	Diagnóstico
27	Lipshultz SE. 1991	Prospectivo IA	En el Department of Cardiology, Children's Hospital, Boston, MA	115	Insuficiencia cardiaca	ECO, ECG Y prueba de esfuerzo
28	Lipshultz SE. 1995.	Casos y controles, Cohorte IA	En el Department Of Cardiology, Children's Hospital, Boston, MA.	120	*	ECO
29	Steinherz LJ. 1991.	Cohorte II-1 B	en el Department of Pediatrics, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York	201	Arritmias e insuficiencia cardiaca	ECO

Referencia	Autor	Tipo de Estudio	Realizado	n	Manifestaciones Clínicas	Diagnóstico
30	Steinherz, L.J. 1995.	Prospectivo  II-3 C	Realizado en el Department of Pediatrics, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York	300	Arritmias,  Síncope.	Ecocardiograma, Electrocardiograma, Angiografía, cateterismo Cardíaco y biopsia endomiocárdica.
31	Grenier MA. 1998.	Revisión Narrativa III A	En Rochester, NY, USA	*	*	ECO
32	Pein F. 2004.	Transversal III A	Realizado en el Institut Gustave Roussy	229	Insuficiencia cardíaca	ECO, Holter, péptido natriurético cerebral
33	Poutanen T. 2003.	Prospectivo  II-3 A	Realizado en el Department of Pediatrics, Kuopio University Hospital, Kuopio, Finland	39	*	ECO y péptido natriurético

Referencia	Autor	Tipo de Estudio	Realizado	n	Manifestaciones Clínicas	Diagnóstico
34	Sorensen K. 1991.	Prospectivo II-1 A	En el Department Of Hematology and Oncology, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust, London	184	*	ECO
35	Legha SS. 1982	Prospectivo de casos y controles II-2 D	*	51	*	Biopsia endomiocárdica y microscopia electronica
36	Speyer JL. 1985	Prospectivo III C	*	33	Alopecia, náusea, vómito, Insuficiencia cardiaca	ECO



Referencia	Autor	Tipo de Estudio	Realizado	n	Manifestaciones Clínicas	Diagnóstico
37	Bielack SS. 1989	Revision Narrativa	Universitätskinderklinik Hamburg, Germany	*	*	*
38	Lipshultz SE. 2002.	Serie de casos, aleatoriza- dos  III C	En la Division of Pediatric Cardiology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, NY, USA	*	*	ECO
39	Shapira J. 1990.	Prospectivo aleatorizado  I C	En el Departament of Medicine, Spair Medical Center, Kfar Saba, Israel.	62	Insuficiencia cardiaca	ECO
40	Minotti G. 2004.	Revisión Narrativa II-3 B	Centro Studi sull'Invecchia Mento, Via dei Vestini, Italy	*	*	Laboratorio

Referencia	Autor	Tipo de Estudio	Realizado	n	Manifestaciones Clínicas	Diagnóstico
41	Nair R. 1998.	Prospectivo , revisión de casos  II-3 C	Por la American Cancer Society entre Abril de 1989 a Diciembre de 1993.	211	Mucositis, vómitos y neutropenia	Laboratorio
42	Michelotti A. 2000.	Serie de casos  II E	En el Centro Studi sull'Invecchia Mento, Via dei Vestini, Italy	127	Alopecia, náusea, vómito, insuficiencia cardiaca	ECO
+43	Findlay BP. 1998.	Serie de casos, multicentrico  II-2 B	En el Hotel Dieu Hospital, St. Catharines, Ontario Canada	*	Náusea y vómito	Laboratorio.

Referencia	Autor	Tipo de Estudio	Realizado	n	Manifestaciones Clínicas	Diagnóstico
44	Posner LE. 1985.	Serie de casos, multicéntrico  II-2 B	*	4450	Nausea, vómito, alopecia	Laboratorio
45	Young MA. 2004.	Revisión Narrativa III D		*	*	*
46	Gabizon AA. 2004.	Prospectivo III C	Realizado en Oncology Institute, Jerusalem, Israel	8	*	ECO y biopsia endomiocárdica
47	Safra T. 2000.	Retrospectivo, serie de casos, multicéntrico. III C	En USC/Norris Comprehensive Cancer, University of Southern California, Los Angeles, USA.	42	Insuficiencia cardiaca	ECO y biopsia endomiocárdica

Referencia	Autor	Tipo de Estudio	Realizado	n	Manifestaciones Clínicas	Diagnóstico
48	Van Dalen E. 2005.	Aleatori- zados controlados ,Metanálisis II-2 B	Con la colaboración de la Society for Pediatric Oncology y la American Society of Clinical Oncology de 1998 a 2002.	1201	*	*
49	Lipshultz SE. 2004.	Transversal II-2 B	En Department Pediatrics, Millar School of Medicine at the University of Miami, FI, USA.	115	*	ECO
EKG= Electrocardiograma; ECO=Ecocardiograma; *=No descrito por el autor.						