

R. 9. 868



T.D.  
M/41



EFFECTOS CARDIOTOXICOS DE LA ADRIAMICINA

Tesis Doctoral presentada por

Dn. Julian Muñoz Castro.

Jefe de Sección de la Clinica Departamental de Puericultura de Sevilla.

Sevilla. Marzo. 1980.



JUAN RAMON ZARAGOZA RUBIRA, Catedrático de Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de Sevilla,

C E R T I F I C A :

que el trabajo presentado para optar al Grado de Doctor realizado por D. JULIAN MUÑOZ CASTRO, y titulado "Efectos cardiotóxicos de la Adriamicina" ha sido realizado bajo mi dirección y tiene las condiciones necesarias legales.

Sevilla, veintisiete de febrero, 1980.

DEDICATORIA

A mi madre, a mi mujer y a mis hijas.

Marzo.1980.

## INDICE GENERAL

INTRODUCCION. Justificación y reconocimiento.

### 1ª. Parte. ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA.

1.1. Actuación de los medicamentos citostáticos.

1.2. El ciclo celular.

1.3. Descripción general de los citostáticos.

1.4. Principales grupos: modo de actuación de los de cada grupo.

1.5. Grupo antibióticos.

1.6. Antibióticos antracíclínicos: adriamicina.

1.7. Modo de acción de la adriamicina.

2.1. Efectos secundarios de la adriamicina.

2.2. Cardiotoxicidad.

### 2ª. Parte. MATERIAL Y METODOS.

3.1. Objetivos del trabajo.

3.2. Material.

3.3. Método.

### 3ª. Parte. RESULTADOS OBTENIDOS.

4.1. Fichas resumen y electrocardiogramas mas característicos de cada caso.

4.2. Valoración de las alteraciones electrocardiográficas y gráficas resumen.

DISCUSION.

CONCLUSIONES.

BIBLIOGRAFIA.

## INTRODUCCION

1. Justificación. Desde que terminé la carrera de Medicina y Cirugía en la Facultad de Medicina de Sevilla en el año 1965 y comencé la especialidad de pediatría en dicha Facultad, en la cátedra del Profesor Suarez Perdiguero, vi por primera vez neoplasias en niños y pude comprobar cómo en los tumores y especialmente en los de los niños, el tratamiento abarcaba una perspectiva múltiple integrando, cirugía, radioterapia, y quimioterapia. Con objeto de planear un régimen terapéutico óptimo, el médico debía tomar en cuenta muchos factores como son la bioquímica, la composición celular y el estado proliferativo del tumor; el estado fisiológico del huésped, y la toxicidad del agente anticanceroso en los tejidos normales y malignos. El problema era complejo porque estos factores estaban interrelacionados y eran interdependientes en cierto grado. Por desgracia, debía administrarse un tratamiento intenso y múltiple con una base empírica, puesto que eran incompletos e incluso imprecisos los datos experimentales que controlaban su aplicación científica.

La selección del tratamiento óptimo para el paciente con enfermedad maligna dependía principalmente del tumor, localización anatómica, extensión y diseminación del mismo, y estado fisiológico del paciente. Era importante que se tomaran en cuenta tantos aspectos y consecuencias

del tratamiento como fuera posible antes de su iniciación, puesto que si la aplicación inicial fallaba, rara vez tendrían buenos resultados los intentos posteriores. El plan de tratamiento debía ser agresivo y decisivo, y aplicado después de consultar con cirujano, radioterapeuta y quimioterapeuta. Y todos los niños tratados manifestaban efectos tóxicos. Esto era inevitable. La labor del pediatra consistía en reducir al mínimo estos efectos sin alterar el tratamiento más de lo necesario. De nuevo son esenciales para la atención del paciente, exámenes frecuentes, percepción de todos los posibles efectos tóxicos y rapidez para ajustar la dosificación de los fármacos.

Cada niño necesita su propio médico que le proporcione atención amplia, continua y sin limitaciones, que "se vea motivado" hacia el niño y su familia, lo mismo que hacia la enfermedad y su tratamiento.

El tratamiento antineoplásico es peligroso y difícil en el niño, solo será tolerable y eficaz al máximo mediante una administración controlada, bien organizada y planeada por un equipo capacitado y con espíritu de servicio.

Después de trascurrir varios años y trabajando en la Clínica de la Escuela Departamental de Puericultura de Sevilla, como Jefe de Sección, vi de nuevo casos de neoplasias infantiles y estudiando la problemática

actual, observé cómo en los niños con enfermedades malignas, se habían logrado enormes adelantos en su tratamiento con mejores resultados, que habían dado una esperanza de vida muy mejorada y un aumento muy importante en los porcentajes de curación de tumores sólidos y de leucemias. Debe recordarse, sin embargo, que los resultados se deben en no poca medida a la capacidad para mantener al paciente durante las muchas complicaciones tanto de las lesiones malignas como de los propios fármacos. Este pronóstico mejorado para el niño con cáncer exige en la actualidad una actitud diferente en la atención de estos pacientes. En los primeros momentos del tratamiento oncológico, y en especial con la quimioterapia, hubo una búsqueda de agentes eficaces en el cáncer infantil. Una vez encontrados estos agentes, la medida del triunfo ya no fue la prolongación de la vida, sino la remisión indefinida de la enfermedad. Los métodos actuales de tratamiento prosiguen durante años, y en periodos importantes del crecimiento y desarrollo del niño, sino conseguimos que después de dichos años de tratamiento, el niño se haya desarrollado y crecido como se esperaba, no podremos hablar de curación total.

Todas estas consideraciones me inclinaron a estudiar el problema de la toxicidad y efectos adversos de la quimioterapia anticancerosa, y en especial la toxicidad cardíaca de algunos fármacos, ya que pruebas recientes habían

demostrado que la daunorrubicina y la adriamicina(4-hidroxi-daunorrubicina) eran cardiotóxica.

2.Reconocimiento.En primer lugar mi reconocimiento al catedrático de Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de Sevilla Profesor.Zaragoza Rubira, por su desvelo por iniciarme en el estudio de la quimioterapia anticancerosa y guiarme en la confección y ordenación de la Tesis Doctoral.

En segundo lugar mi agradecimiento al Dr.Rodrigo Tallón Moreno,por su ayuda prestada en la interpretación de todo el estudio electrocardiografico realizado en la Tesis y por ultimo agradecer a la Catedra de Farmacologia y Servicio de Animales de la Facultad de Medicina de Sevilla por su apoyo prestado para que use de sus instalaciones para realizar el trabajo de la Tesis Doctoral.

1ª. Parte. ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA.

### 1.1. ACTUACION DE LOS MEDICAMENTOS CITOSTATICOS.

Desde el descubrimiento de las radiaciones ionizantes y sus efectos sobre el organismo se pudo comprobar que su acción se ejerce especialmente sobre las células que se encuentran en división. Las leyes de Bergonie-Tribondeau establecieron claramente este principio, y la experimentación posterior no hizo sino confirmarlo.

La aparición de ciertos medicamentos que actuaban sobre el ciclo celular de modo semejante a como lo hacen las radiaciones ionizantes hizo que se les asignaran, en principio, el nombre genérico de agentes radiomiméticos, por imitar, se decía, la acción de aquellas. También, al igual que las radiaciones ionizantes, estos agentes eran a la larga cancerígenos, por producir mutaciones en las células afectadas.

La introducción de sustancias marcadas con radioisótopos para el estudio del metabolismo celular, y en especial la timidina tritiada, permitió distinguir las fases más importantes dentro del ciclo celular. Si nos referimos, como parámetro fácilmente objetivable, a la cantidad de DNA existente en la célula en cada momento del ciclo celular, podremos diferenciar en él unas fases características. En primer lugar (fig 1) la célula recibe el impulso que la motiva a entrar en el ciclo celular en una fase conocida como G<sub>1</sub>.G es inicial de la palabra inglesa Gap (salto). En ella no se aprecia externamente nin-

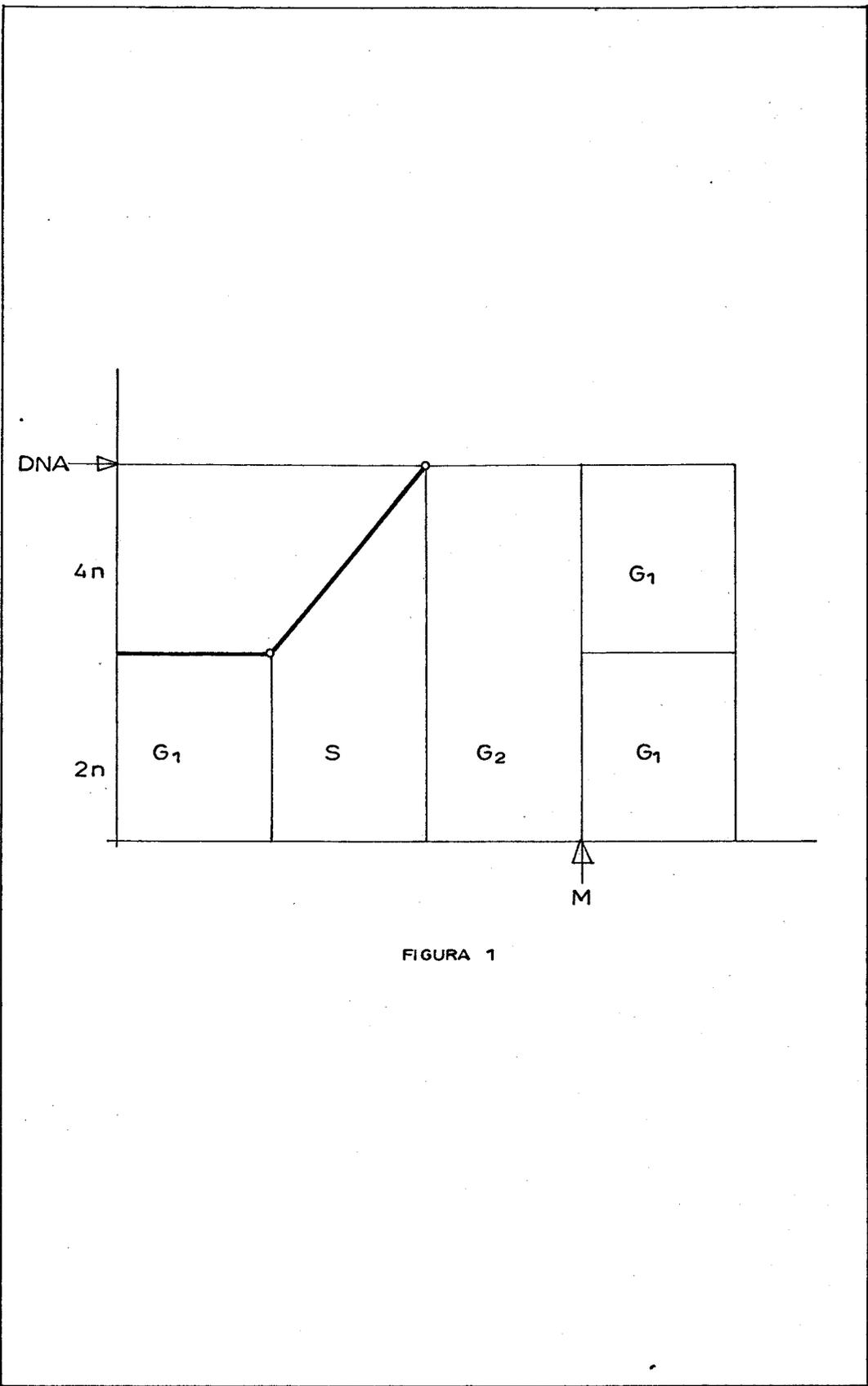


FIGURA 1

guna modificación celular, por lo que los biólogos la consideraron durante mucho tiempo como relativamente quiescente, pero sin embargo sabemos que en ella se prepara el sustrato bioquímico necesario para la síntesis del DNA, en especial la enzima DNA-polimerasa. A esta fase le sigue la fase de síntesis o fase S, donde, por la apertura de la doble cadena de DNA, puede realizarse la duplicación de las mismas, gracias al aporte de los componentes fundamentales, sintetizados por la ya mencionada DNA-polimerasa. Cuando concluye esta síntesis, la célula entra de nuevo en una aparente fase de reposo, también denominada por ello G2 (o salto), pero que en realidad corresponde al momento de preparación de las estructuras necesarias para la mitosis. Finalmente, al concluir esta fase la célula entra en mitosis, pasando por las fases ya conocidas de profase, anafase, metafase y telefase, para finalmente dividirse en las dos células hijas.

En la figura puede apreciarse la cantidad de DNA existente en cada una de las fases del ciclo celular: desde un contenido diploide en G1, hasta un crecimiento continuado en la fase S, hasta un contenido tetraploide en G2 y una división para pasar de nuevo a su cantidad diploide a través de la mitosis. Si la célula es tanto más sensible a los citostáticos que afectan el DNA cuanto más DNA exista en ella, se apreciará que será

precisamente en fase G2 cuando más sensible sea la célula a dichos fármacos.

Los agentes quimioterápicos antitumorales más útiles son los que actúan o modificando enzimas específicas, o modificando los sustratos de dichas enzimas. Para que la actuación de los fármacos comprometa la viabilidad de la célula, dicha acción debe relacionarse con la síntesis del DNA. Por tanto, estos fármacos realizan sus efectos antitumorales inhibiendo en algún momento del ciclo celular la formación del DNA, o afectando al mismo de modo que se impida su duplicación o la transmisión del mensaje que vehicula.

Una consecuencia indeseable de la acción de estos fármacos será que, al igual que actúan sobre las células cancerosas por su mayor multiplicación, y por tanto, por su mayor cantidad de DNA, actúen igualmente sobre las células normales que tengan también gran tasa de DNA, como son las pertenecientes a tejidos con gran actividad mitótica. En el organismo humano los fundamentales son la médula ósea, el epitelio gastrointestinal, la piel y el tejido genital masculino. Las manifestaciones de la toxicidad de los citostáticos dependerán, por tanto, de estos órganos, de la médula ósea (anemia, leucopenia, trombocitopenia), tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarreas, ulceraciones superficiales), de la piel y mucosas (alopecia, mucositis y ulceraciones) y del

aparato genital masculino (esterilidad).

Aparte de los agentes que actúan sobre el DNA, bien directamente, bien afectando su síntesis, hay otros agentes que actúan específicamente sobre otras fases del ciclo celular, como son, por ejemplo, los alcaloides de la vinca, que tienen una acción selectiva sobre la formación del huso mitótico, y que actuaran exclusivamente en la fase G<sub>2</sub>. De esta forma podemos distinguir entre los agentes que son particularmente eficaces en una fase determinada del ciclo celular, como ejemplo durante la síntesis del DNA o durante la fase G<sub>2</sub>, que se denominan ciclo-específicos, mientras que los que tienen una acción directa sobre la molécula del DNA y son independientes de la fase del ciclo celular en la que se encuentre la célula se denominan no ciclo-específicos o no fase-específicos. La distinción entre agentes específicos y no específicos es más bien relativa que absoluta. Sin embargo es obvio que los agentes que son más eficaces durante la fase S serán relativamente ineficaces sobre poblaciones celulares de dinámica lenta, con un alto porcentaje de células quiescentes. Por otra parte, los agentes alquilantes y otros fármacos que interaccionan primariamente con las macromoléculas de DNA (como por ejemplo, la actinomicina D) parecen ser bastante independientes del estadio del ciclo mitótico y suelen ser eficaces en el tratamiento de tumores de actividad proliferativa rela-

tivamente baja.

Es interesante decir unas palabras sobre el desarrollo temporal del ciclo celular. Dadas las diferencias en la multiplicación celular de diversos tejidos normales y patológicos, se llegó a pensar que existirían diferencias en la duración del ciclo celular de algunos tejidos normales y patológicos. Hoy podemos decir que en la mayoría de los tejidos el ciclo celular presenta una duración constante en las fases de síntesis, G2 y de mitosis, de existir variación en su duración depende sobre todo de la fase G1, que es la que admite más variaciones temporales. Su duración parece estar en relación con la actividad proliferativa de los tejidos, de modo que cuando esta actividad es alta, la fase G1 es corta, mientras que cuando la actividad proliferativa es baja, dicha fase suele ser más larga. De esta forma, en los protozoos de proliferación rápida, en las fases iniciales del embrión y en ciertos tejidos malignos, la fase G1 puede ser tan corta que llegue a ser imperceptible.

Todavía no sabemos cómo una célula diferenciada de mamífero recibe instrucciones para dejar la fase G1 e iniciar la síntesis de DNA. La mayor parte de nuestra información sobre el tema proviene del estudio de microorganismos. En las formas de vida más elevadas es evidente que el mecanismo de control requiere una interacción entre el núcleo y el citoplasma de la célula



que se multiplica.

Comenzada la fase S, se desarrollan rápidamente diversos fenómenos. Las enzimas necesarias para la síntesis de DNA, incluyendo las destinadas a la biosíntesis de purinas y pirimidinas y las necesarias para la formación de ácidos nucleicos macromoleculares, aumentan su actividad específica. Una vez se ha duplicado el contenido celular de DNA, finaliza la fase de síntesis de DNA y la célula entra en fase G<sub>2</sub>. Antes se pensaba que esta fase constituía un período de quiescencia, pero ahora sabemos que en ella se realiza la síntesis del RNA y de las proteínas antes de que la célula construya su aparato mitótico y comience a dividirse.

Estas consideraciones son fundamentales para comprender la acción de los agentes quimioterápicos. Podemos decir que, en general, la fase del ciclo en que las células en multiplicación son más sensibles a los antimetabolitos habituales es la fase S. Es probable que la fase del ciclo celular en que ejercen su acción ciertos inhibidores de la mitosis sea la fase G<sub>2</sub>.

## 1.2. ACCION EN RELACION CON LA CINETICA TUMORAL.

Si del estudio de la acción sobre la célula pasamos a tratar de la acción de los citostáticos en relación con los mecanismos normales de crecimiento de un tumor, deberemos previamente indicar algunos conceptos fundamentales de la cinética tumoral.

Para ello consideremos en principio el crecimiento en volumen de un tumor tal como se puede observar fácilmente en algunas localizaciones (piel, pulmón, retina, etc.) y expresemos gráficamente este aumento de volumen en función del tiempo. Obtendremos una curva (figura 2) en la que se puede apreciar una primera fase de crecimiento rápido, tipo exponencial, hasta que en cierto momento se aprecia una progresiva lentificación del crecimiento, que gráficamente se expresa mediante el paso a una ligera pendiente, es decir, a un crecimiento "en meseta". La primera fase exponencial se puede describir mediante la fórmula de Gompertz, por lo que se dice que el tumor tiene en este momento un crecimiento "gompertziano". La segunda fase corresponde, como hemos dicho, al crecimiento "en meseta". Un dato fácilmente extraíble de la curva en cada momento es el tiempo de duplicación del tumor, es decir, el tiempo preciso para que el tumor duplique su tamaño.

La evidencia de este cambio en la velocidad de crecimiento total del tumor a partir de cierto momento llevó

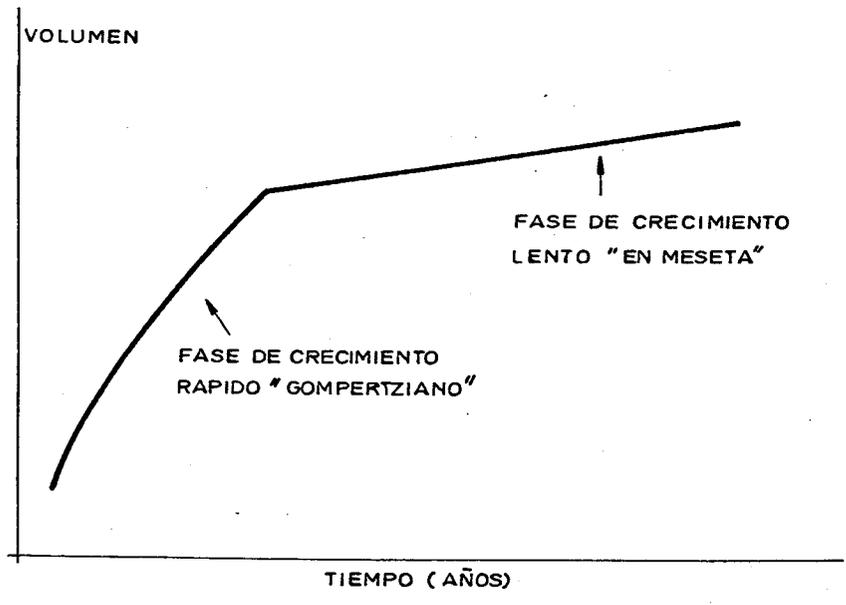


FIGURA 2

a los investigadores a estudiar qué factores influyen en esta lentificación del crecimiento. De los muchos aducidos pueden señalarse cuatro grupos: los de tipo inmunitario, los referentes a las condiciones metabólicas locales, los derivados de la "compresión" o falta de espacio a nivel tumoral y la presencia de inhibidores o falta de estimuladores del crecimiento. Pero estos factores externos que originan un retardo en el crecimiento tumoral deben repercutir sobre el control de la multiplicación celular tumoral, base del crecimiento en volumen.

Lógicamente se podía pensar que si en la primera fase del crecimiento hay gran número de células en división, originando un crecimiento en tamaño tipo exponencial, el enlentecimiento del crecimiento sólo se podía deber a dos factores: o a un alargamiento del ciclo mitótico o a una disminución del número de células en multiplicación. Aunque se han comprobado algunas variaciones en la duración del ciclo mitótico, estas oscilaciones son mínimas, por lo que no se pueden aducir como explicación del retardo del crecimiento tumoral. La explicación más plausible ha sido la demostración de que la lentificación del crecimiento se debe a que disminuye el número de células en reproducción, aumentando las que pasan a situación de espera o de reposo.

Para la mejor comprensión de este mecanismo debemos re-

pasar las ideas que sobre dinámica tumoral han sustentado diversos autores, pero especialmente SKIPPER, que las ha formulado de modo sistemático. Podemos considerar que las células que componen un tumor se pueden integrar en alguno de estos tres compartimientos: o la fracción de crecimiento, o la fracción de reposo, o las células estériles (figura 3). Hay, en primer lugar, un compartimiento A, llamado "fracción de crecimiento", compuesto por células que se encuentran en proliferación activa constante. En segundo lugar, un compartimiento B, llamado de células en reposo por estar en fase G<sub>0</sub> o G<sub>1</sub> larga, que no se reproducen, pero que tienen capacidad potencial para hacerlo en cualquier momento mediante estímulos específicos. En tercer lugar, el compartimiento C de "células estériles", que no tienen ninguna capacidad de división. Las células de los tres compartimientos pueden morir por diversas circunstancias, con lo que se eliminan al exterior, constituyendo también un factor de importancia en el estudio del crecimiento tumoral. La dinámica de estos compartimientos se indica según las flechas que van del uno al otro: las células del A pueden dar células al B o al C, las B se pueden convertir en cualquier momento en células proliferantes, y por último, las C son células estériles que nunca se pueden dividir.

Si aplicamos la teoría de los compartimientos a la explicación de la curva de crecimiento tumoral antes indi-

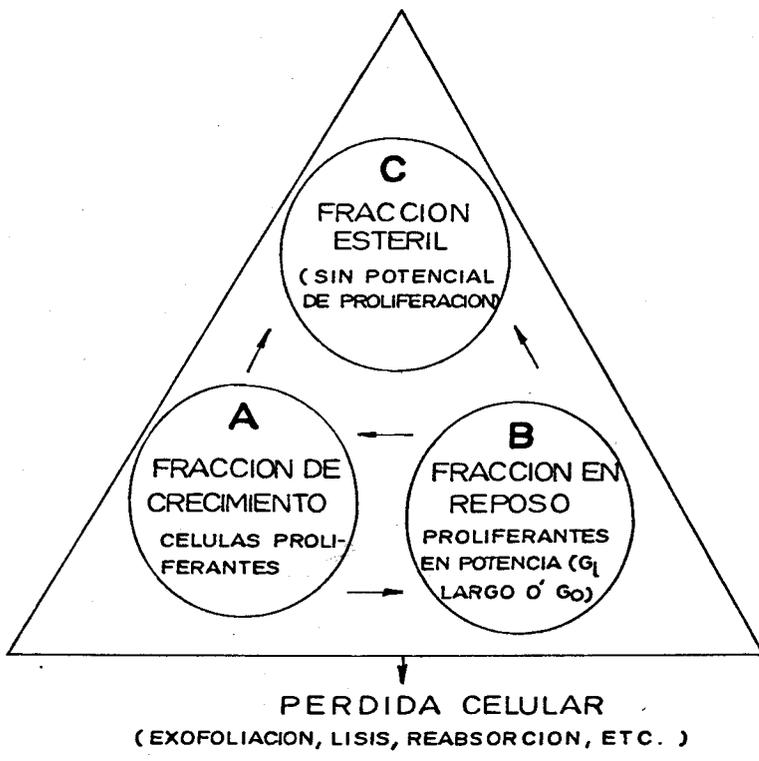


FIGURA 3

cada, veremos que para la primera fase de crecimiento exponencial se puede suponer que hay muchas células en la fracción de crecimiento (compartimiento A), que están, por tanto, en multiplicación activa, y que hay muy pocas en reposo (compartimiento B). Pero llegados al momento de crecimiento en meseta, un número cada vez mayor de células del compartimiento A se va transformando en células en reposo o B, con lo que al haber menor número de células en multiplicación el tumor crece más lentamente. En términos generales, a los tumores en estadio inicial de crecimiento les corresponde un tipo de crecimiento rápido y gran número de células en proliferación activa, mientras que a los tumores en estadio avanzado les corresponde, por lo general, un crecimiento lento y un pequeño número de células en proliferación activa.

El crecimiento lento se puede modificar por la aplicación de una terapéutica anticancerosa intensa. Si de pronto se eliminan o desaparecen una gran cantidad de células tumorales, sea por cirugía o por irradiación, quedará una pequeña cantidad de células tumorales viables que entonces - y esto es lo importante - comienzan a multiplicarse de nuevo de forma exponencial, y no como lo hacían antes en el estadio "en meseta". Esto quiere decir que entre las células que han quedado las habría en multiplicación, en reposo y estériles. Pues bien, por el estímulo que supone la eliminación brusca de gran número de células, en las

restantes las que estaban en reposo (compartimiento B) pasan a la fracción A, siendo todas ellas células proliferantes, excepto las C, cuya esterilidad es irreversible. De esta forma el tumor volverá a crecer exponencialmente hasta alcanzar los límites de su crecimiento en meseta (figura 4).

Las consecuencias que se derivan de este hecho, cara a la terapéutica con citostáticos, son evidentes: 1). Los tumores iniciales, que se encuentran en la fase de crecimiento, responderán, sobre todo, a los agentes cicloespecíficos, ya que en ellos predominan las células en multiplicación, aunque también, actuaran los agentes no cicloespecíficos, que ejercen su efecto sobre las células, estén o no en división. 2). Los tumores que se encuentren en la fase de crecimiento lento presentan muchas células en reposo y pocas en división. En ellos actuaran, sobre todo, los agentes cicloespecíficos, puesto que los cicloespecíficos encontrarán pocas células en multiplicación sobre las que ejerce su acción. 3) En los tumores avanzados sobre los que se ha actuado con radioterapia o cirugía, reduciendo notablemente el número de células existentes, pasan muchas células de la fracción en reposo a la fracción en crecimiento, con lo que se vuelven a hacer de nuevo sensibles a los agentes cicloespecíficos.

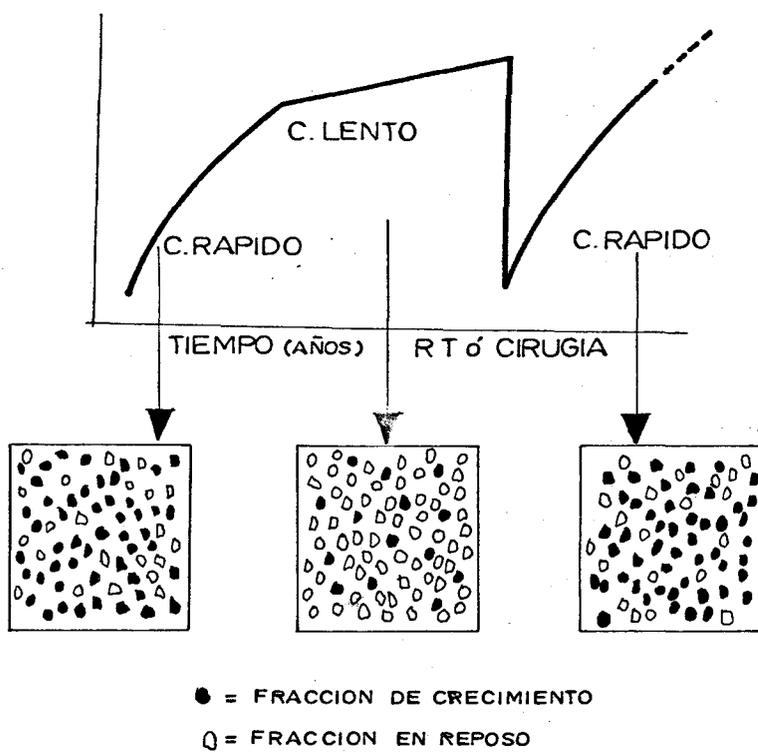


FIGURA 4

### 1.3. DESCRIPCION GENERAL DE LOS CITOSTATICOS

La quimioterapia citotóxica como una modalidad de la moderna terapia contra el cáncer, empezó hace unos 30 años con el descubrimiento de la actividad clínica de las mostazas nitrogenadas por un grupo del Sloan-Kettering Memorial Hospital, New York. Desde entonces el arsenal de la quimioterapia ha crecido sustancialmente y es uno de los principales factores que han permitido el florecimiento de la oncología médica. Hoy, existen más de 30 medicamentos citotóxicos, con una amplia diversidad de estructuras, mecanismos de acción y actividad clínica. Las sustancias que se utilizan en la misma se incluyen bajo la denominación general de citostáticos, ya que inhiben el metabolismo de los nucleoproteidos en la célula tumoral, su mecanismo de división y su multiplicación. La composición química y los grupos de acción de los citostáticos son diversos. Los citostáticos comprenden: Agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides de la vinca, hormonas, antibióticos, enzimas y agentes misceláneos como son, metilhidracina, nitrosoureas, hidroxilurea y otros agentes experimentales.

El efecto ejercido sobre la partición celular puede realizarse en diversas fases; pero tan solo en parte se halla justificada la división en tóxicos de la fase de reposo y tóxicos del huso, ya que el modo de acción de estas sustancias depende en gran medida de la dosis.

Por ello designa Lettré sumariamente como sustancias citotóxicas a aquellos compuestos inhibidores que actúan por reacción con componentes de la célula. Aparte de producir trastornos manifiestos en los cromosomas, dichas sustancias ejercen una acción directa sobre el material genético. Ya se trate de una ausencia de los componentes o cofermentos de la síntesis del ácido nucleico, a consecuencia de la acción de anti-metabolitos competitivos o bien de que dicha síntesis se halle directa o indirectamente alterada, el resultado sigue siendo el mismo: inhibición de la división celular (Gross y Bock).

Con arreglo a la composición química y a las dosis, todos los citostáticos no sólo lesionan a las células tumorales, sino también a otros tejidos, sobre todo a los que proliferan rápidamente, de modo que en sentido estricto no cabe hablar de "efectos secundarios" (Schulten y Pribilla). Por lo que respecta a las células sanguíneas son afectadas casi siempre, en el siguiente orden, los linfocitos, granulocitos, trombocitos y eritrocitos (Oehme 1960). A parte de la médula ósea y de las células germinales del tejido linfático se afectan con especial facilidad el epitelio del tubo digestivo, las gónadas y la raíz del pelo.

#### 1.4. PRINCIPALES GRUPOS DE AGENTES CITOSTATICOS: MODO DE ACTUACION DE CADA GRUPO.

Este capítulo quiere ser una introducción a los mecanismos de acción, características farmacológicas y uso clínico de los grupos más importantes de agentes de quimioterapia antineoplásica. La mayor parte de los fármacos estudiados son de uso corriente; otros son aún experimentales, pero parece ser que serán comercializables en un futuro próximo. A continuación describiremos los principales grupos de agentes citostáticos.

##### Agentes alquilantes.

Los agentes alquilantes más utilizados son la mostaza nitrogenada, la ciclofosfamida, el clorambucil, el melfalan y el busulfán.

Los agentes alquilantes son compuestos extraordinariamente reactivos que pueden sustituir un grupo alquilo, por el átomo de hidrógeno de muchos compuestos orgánicos. Muchas sustancias celulares se pueden alquilar de esta forma. Sin embargo, los datos disponibles sugieren que la alquilación de los ácidos nucleicos, y en especial del DNA, es la clave de los efectos citotóxicos de estos compuestos. Tal alquilación produce roturas en la molécula de DNA y enlaces cruzados de sus dos filamentos, interfiriendo así tanto su replicación como su transcripción. Ciertos tipos de radiaciones ionizantes producen un efecto similar, y por ello los agentes al-

quilantes se consideran "radiomiméticos". Los efectos de los alquilantes como similares de los rayos X, suelen aparecer microscópicamente como anomalías de la estructura cromosómica.

Hay dos clases de agentes alquilantes: monofuncionales y polifuncionales. Los compuestos monofuncionales sólo tienen un grupo alquilante; los polifuncionales tienen más de uno, estos son más útiles en clínica. Con sólo una excepción, los agentes alquilantes más usados en clínica son los derivados de la mostasa nitrogenada. La excepción es el busulfán, un alquil sulfonato.

Las diferencias entre la actividad de los diversos agentes alquilantes se suponen relacionadas más con las diferencias de absorción, localización y tasa del metabolismo y afinidad tisular que con diferencias básicas en su forma de actuación. Todas las mostasas administradas al mismo nivel de toxicidad producen similares efectos antitumorales y, con alguna rara excepción, la resistencia de las células tumorales a un agente alquilante supone la resistencia a otros agentes alquilantes de utilización clínica. A pesar de todo, la elección de un agente alquilante depende de ciertas consideraciones clínicas como la ruta de administración, la rapidez de efecto deseada, la localización de la enfermedad en intestino, hígado o aparato genitourinario, y la experiencia del terapeuta.

Los agentes alquilantes parecen actuar como no fase-especificos y son activos frente a una gran variedad de tumores de diferentes grados de proliferacion. Hay una considerable diferencia de sensibilidad de los diferentes tipos celulares a los efectos citotóxicos de los agentes alquilantes.

Una consideracion adicional en el empleo de los agentes alquilantes es que pueden actuar como carcinógenos en el hombre. Aunque este problema sea relativamente poco importante comparado con su gran utilidad clinica en la mayoria de los enfermos, debe sin embargo tenerse en consideracion ya que estos fármacos se estan empleando cada vez con mayor frecuencia en enfermos con afecciones no malignas o con neoplasias muy iniciales.

#### Antimetabolitos

Los antimetabolitos interaccionan directamente con enzimas especificas, conduciendo a su inhibicion o a la sintesis subsiguiente de una molécula aberrante que no puede actuar normalmente. Por lo general son extructuralmente análogos a los metabolitos normales requeridos para la función y replicacion celular. Los antimetabolitos, o sus productos activos biotransformados, ejercen una de estas cuatro forma de bloqueo del crecimiento celular: (1) "Sustituyendo" un metabólito normalmente incorporado en una molécula clave, haciendo esta molécula funcionalmente anormal; (2) mediante una "competición" realizada con éxito,

con un metabolito normal para la ocupacion "temporal" del lado catalitico de una enzima clave; (3) por un "fuerte enlace" a una enzima clave, que se inactiva, y (4) por "competicion" con un metabolito normal que actúa como enzima regulatoria (el lado alosterico o no catalitico) para alterar la tasa catalitica regulada por un enzima clave.

Durante los ultimos veinte años se han desarrollado y comprobado cientos de antimetabolitos. De este grupo, sólo se han adoptado cinco agentes para uso clinico general; son el methotrexate un antagonista del ácido fólico; la 6-mercaptopurina y la 6-tioguanina, analogos de la purina; el 5-fluorouracilo, un analogo de la pirimidina y la citosina arabinósido, analogo de la pirimidina nucleósido.

Con la excepcion del 5-fluorouracilo, el empleo clinico de los antimetabolitos se encuentran asociado, en los experimentos animales, a una curva caracteristica no exponencial de muerte celular. Las curvas de este tipo las producen los agentes anticancerosos que son fase-especificos. Por otra parte, el 5-fluorouracilo produce una muerte exponencial de células normales y tumorales, y este tipo de curva suele corresponder a los farmacos no fase especificos. Por todo ello consideramos que el 5-fluorouracilo no es fase-especifico, y que los otros antimetabolitos si lo son. Aunque éste es un tema controverti-

do, creemos que la no especificidad de fase del 5-fluorouracilo es una posible explicacion de su singular y elevada actividad contra ciertos tumores humanos de crecimiento lento.

#### Alcaloides de la vinca

La vincristina y la vinblastina son alcaloides extraidos de una variedad de la planta (Vinca rosea Linn). Los alcaloides de la vinca son moléculas grandes y complejas. La vincristina y la vinblastina tienen una molécula común, de la que sólo difieren por una cadena lateral metil(vinblastina) o formil(vincristina). A pesar de la pequeña diferencia química existente entre estas dos moléculas, ambas difieren en sus espectros antitumorales y tienen toxicidades clínicas cuantitativamente diferentes. Los alcaloides de la vinca parecen ejercer su efecto antitumoral máximo ligándose a proteínas microtubulares de importancia crítica dentro de las células. Estas proteínas forman una parte importante del tejido nervioso, y son las proteínas contractiles esenciales del huso mitótico de las células en división. El enlace conduce a la detención de la mitosis. Además, los alcaloides de la vinca a altas concentraciones ejercen efectos complejos sobre la síntesis de los ácidos nucleicos y las proteínas. La vincristina es activa in vivo a concentraciones extremadamente bajas ( $10^{-9}$  o  $10^{-10}$  M) fenómeno que se correlaciona con

las pequeñas dosis que son eficaces en clinica (tan pequeñas como 10 por kilo). Ambos fármacos parecen ser ciclo-especificos.

### Hormonas

En este grupo de hormonas citaremos: 1). Los estrógenos y dentro de estos puede decirse con seguridad que el dietilestilbestrol, uno de los primeros estrógenos no esteroides utilizado, sigue siendo el compuesto de elección en la quimioterapia del cancer. Es potente, economico, eficaz en la administracion oral y tiene una satisfactoria duracion de su actuacion clinica. Es claramente superior a cualquier otro de los estrógenos naturales. El dietilestilbestrol, como muchos otros estrógenos no esteroides, se absorbe fácilmente a traves de la piel.

2). Los gestágenos, dentro de estos, los gestágenos naturales (por ejemplo, la progesterona) no se utilizan en la moderna quimioterapia, prefiriendose los compuestos sintéticos que presentan mayor duración de efectos y que en algunos casos son eficaces por via oral. Por razones obvias resultan indeseables los gestágenos que posean una actividad androgenica significativa. Existen cierto numero de agentes con una actividad gestágena primaria y minimos efectos androgenicos y de retención de fluidos, como el acetato de megestrol. De todos ellos, el caproato de hidroxiprogesterona parece espe-

cialmente libre de propiedades de retencion de fluidos y se ha utilizado ampliamente.

3). Los andrógenos, dentro de estos disponemos de diversos preparados. Entre los mas utilizados están los de administracion intramuscular: propionato de testosterona, enantato de testosterona, cipionato de testosterona y decanoato de nandrolona.

Las preparaciones eficaces por via oral incluyen la fluoximesterona y la calusterona.

De los andrógenos inyectables el decanoato de nandrolona presenta efectos androgénicos minimos.

4). Los adrenocorticosteroides. Los aspectos farmacologicos, principales usos terapeuticos y efectos colaterales indeseables de los adrenocorticosteroides son tan bien conocidos que apenas se requiere aqui su repaso.

No se sabe el mecanismo de su accion citotóxica, aunque parece relacionarse con la presencia de proteinas receptoras de los corticoides dentro de las células sensibles. Un mecanismo recientemente postulado para explicar su toxicidad se relaciona con la acumulacion de ácidos grasos libres en el citoplasma de las células sensibles, lo que produce la lesion nuclear.

Dentro de los adrenocorticosteroides tenemos que los mas usados son: la prednisona (oral) y la prednisolona (intravenosa) que son los que producen la minima re-

tención de fluidos.

### Agentes miscelaneos y experimentales

Procarbacin. La procarbacin es un fármaco que pertenece a una nueva clase de agentes antineoplásicos disponibles para su empleo generalizado. Se ha comprobado que la procarbacin puede realizar muy diversos efectos biológicos, incluyendo la inmunosupresión, la teratogénesis, la carcinogénesis, la citotoxicidad con supresión mitótica y afectación cromatinica y gran efecto antineoplásico. El mecanismo de acción citotóxico de este fármaco no está definido con precisión, aunque está claro que necesita cierta transformación para activarse y que produce efectos profundos sobre el DNA. Se ha descrito una disminución de la síntesis de DNA, RNA y proteínas. Se ha postulado que la causa de la lesión al DNA es la autooxidación con formación intracelular de peróxido de hidrógeno. También se conoce su papel en la interferencia del metabolismo de la piridoxina. Es un agente no fase-específico.

Hidroxiurea. La hidroxiurea es activa especialmente durante la fase S del ciclo celular y se la ha utilizado ampliamente en estudios bioquímicos in vitro. Existe cierta controversia sobre su preciso modo de acción; sin embargo hay datos que sugieren que su actuación como inhibidor de la nucleótido reductasa, una enzima esencial en la síntesis de DNA.

Mitotane (O,p'-DDD). El mitotane ejerce 3 acciones relacionadas con las glándulas suprarrenales: dos efectos directos sobre el cortex adrenal al inhibir la producción de hormonas esteroideas inducidas por la hormona adrenocorticotropa y al producir la atrofia de sus zonas internas, y una acción periférica extraadrenal al incrementar el metabolismo del cortisol. También se cree que el mitotane puede afectar el metabolismo androgénico, produciendo cambios fisiológicos que pueden tener gran importancia al explicar los síntomas "no específicos" que se ven en enfermos con diversas enfermedades tratadas por el fármaco.

El mitotane se emplea en el tratamiento del carcinoma corticosuprarrenal inoperable, tanto de tipo funcionante como del no funcionante.

Nitrosoureas. Las nitrosoureas son un grupo de fármacos experimentales desarrollados inicialmente por los investigadores del Southern Research Institute. Hay tres componentes del grupo que son de especial interés: el BCNU o NSC-409962, el CCNU o NSC-9037 y el metil-CCNU o NSC-23909. Tanto el BCNU como el CCNU se podrán adquirir comercialmente en un futuro próximo. El mecanismo de acción de este tipo de fármacos parece relacionado a la alquilación de los ácidos nucleicos por un proceso adicional llamado Carbamilación. Los datos obtenidos del BCNU sugieren que un producto de biotransfor-

mación de este compuesto puede tener la capacidad adicional de inhibir la reparación del DNA. Su mecanismo de acción múltiple puede explicar porqué las nitrosoureas no suelen presentar generalmente resistencia cruzada con otros agentes alquilantes.

Las nitrosoureas producen efectos antitumorales variables en los sistemas tumorales experimentales. A pesar de las diferencias existentes entre la clínica y la experimentación animal, la mayoría de las nitrosoureas han demostrado un espectro similar de actividad en el cáncer humano.

Estreptoizotocina. La estreptoizotocina (NSC-85998) es un antibiótico experimental derivado del *Streptomyces achromogenes*. Presenta un parecido estructural con las nitrosoureas. Tiene una acción de destrucción selectiva de las células beta pancreáticas. Esta toxicidad selectiva se ha utilizado para el tratamiento de los carcinomas de los islotes pancreáticos en el humano.

Imidazol carboxamida. La imidazol carboxamida (DIC; NSC-45388) es un agente experimental, tiene una estructura semejante a una purina y muchas de las características de los agentes alquilantes. No es fase específico y en los estudios de clínica humana presenta sólo una mínima inmunosupresión.

L-Asparaginasa. En 1953 se vio que el suero de cobaya tenía actividad antitumoral en algunas neoplasias de

roedores. Posteriormente se demostró que el factor oncolítico era la enzima L-asparaginasa, pudiéndose extraer a partir de diversas bacterias preparaciones enzimáticas con actividad antitumoral. Estudios posteriores en pacientes cancerosos confirmaron la importancia crítica de una enzima específica la asparagina sintetasa, en la resistencia humana a la terapéutica con L-asparagina. Por ello, el mecanismo que se ha postulado para explicar la acción de la L-asparaginasa se relaciona con su capacidad de destruir la L-asparagina existente fuera de las células, debiéndose la muerte de las células cancerosas a su falta de capacidad enzimática para sintetizar este aminoácido.

5-Azacitidina. Es un fármaco análogo a la citosina arabinósido, no presenta resistencia cruzada con este. Ambos fármacos son activos en fase S, ambos son análogos de la pirimidina y ambos son desaminados por el mismo sistema enzimático.

### 1.5. ANTIBIOTICOS

Los antibióticos de uso clínico son productos naturales de ciertos hongos del suelo. Producen sus efectos antibióticos y tumorocidas formando complejos relativamente estables con DNA y, por ello, inhibiendo la síntesis del DNA, del RNA o de ambos. Parecen ser agentes no fase-específicos, activos en muchos momentos dentro del ciclo de replicación celular. Muchos de estos compuestos son fotosensibles y deben protegerse de la luz para evitar la pérdida de actividad.

Este grupo de fármacos incluye la actinomicina-D, la mitramicina, la bleomicina, el mitomicin-C, la adriamicina y la daunorrubicina.

Actinomicina-D. La actinomicina-D es el más antiguo y mejor conocido de todos los antibióticos tumorales. Fue aislado por Waksman y Woodruff en 1940 a partir del *Streptomyces*. A concentraciones relativamente bajas, en los tejidos de mamíferos la actinomicina-D, inhibe la reacción de la RNA polimerasa formando complejos con los residuos de guanina del DNA. A mayores concentraciones también inhibe la síntesis del DNA. Uno de los mecanismos de resistencia al fármaco puede ser la dificultad de entrada del antibiótico a la célula maligna.

Mitramicina. La mitramicina se obtuvo originariamente de una cepa de *Streptomyces atroolivaceus* y posteriormente se comprobó que actuaba como un potente inhibidor

de la síntesis de RNA.

Bleomicina. La bleomicina es un complejo antibiótico anticanceroso aislado en 1962 de una cepa del *Streptomyces verticillus*, que se obtuvo a partir de una muestra de tierra procedente de una mina de carbón japonesa. La bleomicina se puede separar en trece fracciones que se designan como A1 a A6, A'2 y B1 a B6. La bleomicina de empleo clínico es una mezcla de fracciones definidas. La proporción de las diversas fracciones ha variado ligeramente de unos lotes a otros, pero no se han apreciado diferencias importantes ni en la toxicidad ni en los efectos terapéuticos.

Como ocurre con los otros antibióticos, la bleomicina parece lesionar las células por enlace directo con el DNA, lo que conduce a la disminución de la síntesis del DNA, del RNA y de las proteínas. También puede producir roturas en filamentos aislados de DNA. Su efecto es, en cierto modo, similar al de la radiación, y hay datos que permiten afirmar que la bleomicina y la radiación tienen una acción sinérgica si se las aplica simultáneamente. La bleomicina no es fase-específica; sin embargo, en cultivos de tejidos es capaz de sincronizar parcialmente las poblaciones celulares, lo que puede ser de importancia para su empleo en futuros protocolos de poliquimioterapia.

Mitomicina-C. La mitomicina-C es un fármaco demasiado tóxico para uso clínico general. Se ha utilizado en carci-

noma de mama y tracto gastrointestinal.

### 1.6. ANTIBIOTICOS ANTRACICLINICOS

La adriamicina y la daunorrubicina son antibióticos antraciclínicos que derivan del *Streptomyces peucetius* variedad *caesius*.

En 1957, se aisló, a partir de una muestra de terrero tomada en Castel del Monte, un *Streptomyces* capaz de sintetizar una sustancia pigmentada dotada de actividad antitumoral.

Como homenaje a la tierra de Puglia, antiguamente constituida por Daunia y Peucetia, la sustancia se denominó "daunomicina" y la cepa productora *Streptomyces peucetius*.

La daunomicina demostró ser un potente antibiótico antitumoral, particularmente útil en la terapia de las leucemias.

Comparando la estructura química de la daunomicina con otros antibióticos antraciclínicos, dotados de propiedades farmacológicas similares pero menos marcadas, se pudo deducir que la investigación de nuevos compuestos estructuralmente relacionados con la daunomicina podía conducir al aislamiento de sustancias antitumorales más activas.

El primer paso para resolver este problema se realizó mediante el estudio de mutantes de la cepa bacteriana original, *Streptomyces peucetius*, con el fin de determinar la capacidad productora de sustancias estructural-

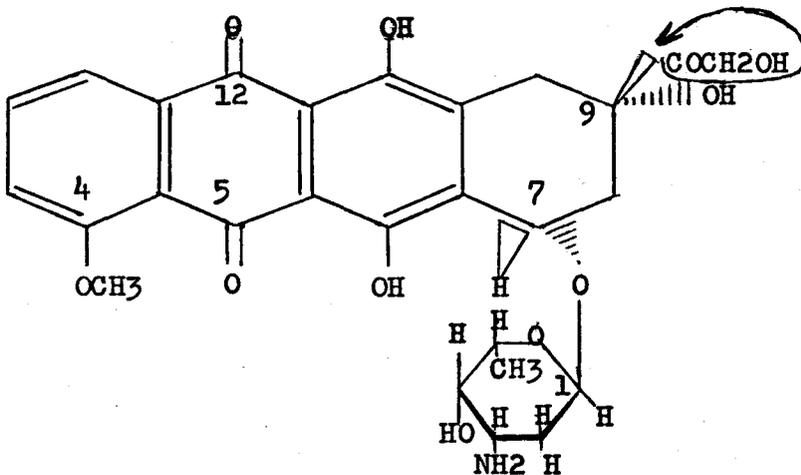
mente análogas a la daunomicina.

Se obtiene así una cepa mutante denominada *Streptomyces peucetius* variedad *caesius*, caracterizada por la formación de un abundante micelio aéreo, de un color parecido al cesio, es decir, entre un gris verdoso y azul verde y con el micelio vegetativo de color rojo mucho más oscuro que aquel del cultivo original. Después de realizar profundos estudios sobre la cepa mutante de *Streptomyces*, se aisló una nueva sustancia, parecida en su estructura química a la daunomicina, pero dotada de una actividad antitumoral que se desarrolla selectivamente sobre los tumores sólidos, a esta sustancia se le dio el nombre de adriamicina, comercializada con el nombre de farmiblastina, en forma de clorhidrato de adriamicina. Sinónimo de adriamicina es doxorubicin, denominación internacional adoptada por la O.M.S.

1.7. ADRIAMICINA

Constitución química y propiedades fisico-químicas. La adriamicina, es un antibiótico del grupo de las antraciclinas, constituido por un aglicón tetrahidrotetra-cenquinénico (adriamicina o 14-hidrodaunomicinone), ligado mediante enlace glucosídico a un aminoazúcar (daunosamina). La adriamicina tiene la fórmula empírica  $C_{27}H_{29}O_{11}N$  y un peso molecular de 579,98.

Fórmula y estructura de la adriamicina:



La adriamicina clorhidrato purificada se presenta bajo forma de finas agujas de color rojo anaranjado con un punto de fusión de 204°-205°. Es soluble en agua y metanol e insoluble en acetona, benceno, cloroformo y éter etílico. El color de las soluciones acuosas varía desde el amarillo-anaranjado, en pH ácido, al azul violeta, en pH alcalino.

El clorhidrato de adriamicina es estado sólido. La estabilidad de las soluciones acuosas depende del pH y es

óptima entre pH 3 y 6. A partir de pH 7, las soluciones forman precipitados dentro de las 24 horas. Las soluciones en agua bidestilada o en solución fisiológica, preparadas con fines terapéuticos, deben mantenerse a 4°C y utilizarse dentro de las 24 horas.

#### ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LA ADRIAMICINA

##### Estudios experimentales sobre cultivos de células "in vitro".

La adriamicina adicionada a cultivos de células HeLa (línea de células neoplásicas humanas, procedentes de un carcinoma de la porción vaginal del cuello del útero), provoca una marcada inhibición de la actividad mitótica. A bajas dosis (0,1 mcg/ml), ya se observa una rápida y notable caída del "Índice mitótico", probablemente secundaria a una inhibición de la progresión de las células de la fase premitótica (G<sub>2</sub>) a la fase mitótica. La acción antimitótica de la adriamicina no está limitada al bloqueo en G<sub>2</sub>; de hecho, se han observado marcados efectos durante la fase de síntesis del DNA (fase S).

La "vitalidad de las células", determinada como capacidad de originar colonias, se ve seriamente comprometida: la supervivencia celular se inhibe completamente con dosis de adriamicina iguales a 0,75 mcg/ml en contacto, respectivamente durante 2 y 8 horas.

La "actividad proliferativa" de una población celular,

mantenida en contacto con adriamicina durante distintos intervalos de tiempo, desde 16 a 18 horas, se reduce en un 20-30% con dosis de 0,05 mcg/ml, y es totalmente inhibida con dosis de 0,5 mcg/ml.

La adriamicina, a dosis subletales, determina en las células notables modificaciones estructurales (formación de células gigantes o multinucleadas) y graves alteraciones cromosómicas que consisten principalmente en fragmentaciones, alteraciones del material cromatinico con formación de figuras polirradiales, de raqueta y de anillo, cromosomas dicéntricos, rotura de los centrómeros.

#### Actividad antitumoral en los animales.

La actividad antitumoral de la adriamicina se estudió en los tumores sólidos, en las formas ascíticas y en leucemias del ratón y de la rata. En los ratones portadores de tumor ascítico de Ehrlich, la adriamicina inyectada por vía intraperitoneal, durante 5 días consecutivos a la dosis de 1,75 y 2,5 mg/kg/día, determinó una neta inhibición del crecimiento tumoral y un aumento del tiempo medio de supervivencia de los animales tratados. Una evidente acción antitumoral se puso de manifiesto también sobre el Sarcoma 180 sólido del ratón, tratado durante 8 días consecutivos por vía subcutánea.

Particularmente interesantes son los resultados obtenidos con adriamicina sobre el carcinoma de mama espontáneo del ratón C3H, tumor muy resistente a los a-

gentes quimioterápicos y que puede ser transplantado fácilmente sin pérdida de sus características de crecimiento, inmunológicas y de respuesta a los quimioterápicos.

El tratamiento con adriamicina, iniciado al día siguiente al trasplante y efectuado en días alternos durante un total de dos ciclos de seis tratamientos con intervalos de 5 días de suspensión, determinó una neta inhibición del crecimiento del tumor con aumento significativo del tiempo de supervivencia. En un porcentaje elevado de animales se inhibió completamente la aparición de tumor.

La adriamicina ha demostrado, además una marcada actividad terapéutica en el carcinoma pulmonar de Lewis, tanto en inhibir el crecimiento del tumor transplantado, como en reducir el número de las metástasis pulmonares. Este tumor representa un modelo experimental particularmente interesante, por cuanto está caracterizado por una baja fracción de crecimiento, por una relativa insensibilidad a la mayoría de los agentes quimioterápicos y por la propiedad de dar espontáneamente metástasis pulmonares en el 100% de los casos. Estas características lo hacen, por lo tanto, notablemente similar a los tumores humanos.

Finalmente, la adriamicina ha demostrado una intensa actividad antitumoral en varias formas de tumores lin-

fáticos en el ratón: linfosarcoma transplantable inducido originariamente por la nitrosometilurea, leucemia trasplantable inducida por el virus de Gross y leucemia L 1210.

#### Actividad inmunodepresiva.

Se sabe que distintos agentes citotóxicos poseen también una acción inmunodepresiva.

La actividad de la adriamicina sobre el sistema encargado de la inmunidad se ha demostrado en distintos sistemas experimentales. La adriamicina determina, a dosis de 3 mg/kg/día, una inhibición significativa del título de los anticuerpos hemolíticos y hemoaglutinantes en ratones inmunizados con glóbulos rojos de carnero. El mayor efecto inmunodepresivo se puso de manifiesto en los días siguientes a la administración del antígeno; esto significaría que la adriamicina no interfiere en las etapas iniciales de la respuesta inmunológica. La adriamicina actúa sobre el normal desarrollo del rhabdomyosarcoma inducido en el ratón por virus del sarcoma murino, cepa Moloney (MSV-M). Este tipo de tumor tiene un interés particular en cuanto es un ejemplo raro de tumor experimental capaz de una regresión espontánea. La regresión es debida a fenómenos inmunológicos; cuando se está efectuando, se encuentran anticuerpos neutralizantes de la infección viral y linfocitos inmunes con actividad inhibidora sobre las células del

oma "in vitro".

umor inducido por MSV-M en los ratones no tratados por una primera fase de desarrollo, a la cual sigue la fase de regresión, con una completa desaparición de tumor en todos los animales.

Adriamicina inhibe inicialmente el desarrollo del tumor. Seguidamente, sin embargo, se observa un crecimiento susceptible de regresión, con un efecto letal sobre un notable porcentaje de animales. Paralelamente se pone manifiesto la casi total ausencia de anticuerpos circulantes antivirales y la presencia de virus en el tejido esplénico.

Exponida a cultivos de linfocitos humanos, la adriamicina impide su transformación blástica. La inhibición de la blastogénesis aumenta en medida proporcional a la concentración de adriamicina y es completa a dosis superiores a 2 mcg/ml.

Adriamicina, incluso a las dosis empleadas en cultivos, provoca marcadas alteraciones de la blastogénesis, lo tanto, no es la resultante de un primitivo efecto inmunodepresor del fármaco, sino la consecuencia de una acción mutagénica.

Distribución en el organismo y degradación metabólica.

La distribución de la adriamicina en el organismo de animales de distintas especies, normales o portadores de tumor, ha sido estudiada por varios autores con adria-

micina marcada y con el método espectrofluorofotométrico. La concentración plasmática de la adriamicina, inyectada por vía endovenosa, se reduce rápidamente durante los primeros 15-30 minutos, estabilizándose luego a valores constantes y muy bajos durante varios días.

La mayor parte se fija en los tejidos. Entre el 20 y el 30% se elimina con la bilis y la orina, dentro de las primeras 24 horas.

La trayectoria de la curva demuestra una elevada fijación tisular de adriamicina, seguida de una rápida reducción, con excepción del bazo y de la médula ósea, donde la concentración de adriamicina aumenta lentamente y se mantiene a un nivel constante durante prolongados periodos de tiempo.

Se han encontrado valores muy bajos en el cerebro, lo que confirmaría la dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica.

Repetidas administraciones de adriamicina, a intervalos de 24 horas, conducen a un acúmulo del fármaco en los tejidos. En relación a la adriamicina, la daunomicina se libera más rápidamente de los tejidos, no se acumula y se metaboliza más intensamente.

Estudios recientes sobre la distribución de la adriamicina marcada en el hombre, han confirmado la rápida desaparición del plasma, fijándose en gran medida en los tejidos y la carencia del paso a través de la barrera he-

matoencefálica.

Finalmente, la excreción urinaria y fecal varían, después de 7-10 días, desde el 25 al 35% y desde el 15 al 45% respectivamente.

Mecanismo de acción de la adriamicina.

La adriamicina penetra rápidamente en las células y se fija principalmente a las estructuras nucleares. Con adriamicina tritiada y mediante la autocitorradiografía se pone de manifiesto, en 2 minutos, una marca nuclear en cultivos de células HeLa.

La observación al microscopio con fluorescencia demuestra una localización más marcada de la adriamicina a nivel de la cromatina perinucleolar. Mediante observación al microscopio electrónico se puso de manifiesto que, en hepatocitos de ratón CRE, el núcleo se veía afectado precozmente 10 minutos después de la inyección de 20 mg/kg de adriamicina. Las lesiones observadas consistieron en una fragmentación nuclear seguida de una condensación del nucléolo con desaparición de la cromatina asociada y separación de los distintos componentes (gránulos, fibrillas) en zonas distintas según el cuadro conocido como "segregación nucleolar".

La actividad biológica de la adriamicina está basada en su capacidad de integrarse al DNA, al cual se fija, intercalándose entre pares bases adyacentes del DNA con doble hélice. Como consecuencia, resultan inhibidas tanto

la duplicación del DNA como la síntesis de RNA sobre el molde de DNA, es decir, la transcripción de la información genética. También la llamada "transcripción inversa", es decir, la enzima que cataliza la transcripción de informaciones genéticas de RNA a DNA, típica de los virus oncogénicos, es inhibida por la adriamicina.

Paralelamente se ha demostrado una actividad antiviral "in vitro" de la adriamicina a dosis similares a las que inhiben el crecimiento de las células.

## 2.1. EFECTOS SECUNDARIOS DE LA ADRIAMICINA

La mielodepresión, estomatitis y la alopecia son los tres factores colaterales más frecuentes en el curso del tratamiento con adriamicina. Tienen carácter reversible y son dependientes de las dosis administradas. Otros efectos secundarios como anorexia, náuseas, vómitos, diarreas, conjuntivitis, grave irritación tisular en caso de extravasación en el lugar de la inyección, fiebres son menos frecuentes y comúnmente no graves. Por último citaremos la toxicidad cardíaca que es el tema de la tesis doctoral.

Mielodepresión. La leucopenia representa la señal más importante de la toxicidad hematológica de la adriamicina, y su severidad depende directamente de la dosis del fármaco y de la capacidad regenerativa de la médula ósea. El "nadir" de la leucopenia se observa generalmente durante la segunda semana del tratamiento; la tasa de leucocitos se normaliza durante la cuarta semana, precedida habitualmente de un fenómeno de rebote. En los pacientes con hiperleucocitosis, la caída de éstos se produce muy rápidamente y, a menudo, acompañada de un aumento de uremia. En estos pacientes, el riesgo de una aplasia medular, con la consiguiente complicación séptica, debe ser tomada en cuenta. La aplasia irreversible es prácticamente imposible que aparezca en los portadores de tumores sólidos.

Mucho menos frecuentes, intensa y clínicamente menos importantes, son la anemia y la caída de las plaquetas durante el tratamiento con adriamicina.

Alopecia. Se trata del síntoma más frecuente, y en el hombre va acompañada del detenimiento del crecimiento de la barba, caída del pelo de la cabeza, de las axilas y del pubis. Tanto en el hombre como en la mujer, esta alopecia es reversible al término del tratamiento.

Estomatitis. Se caracteriza por áreas de erupción dolorosas, localizadas preferentemente a lo largo del borde lateral de la lengua y en la mucosa sublingual. Generalmente, estas lesiones desaparecen en el espacio de una o dos semanas después del tratamiento con adriamicina.

En la mayoría de los casos, la estomatitis precede a la mielodepresión, por lo tanto, esta estomatitis marca el margen de tolerancia, desde el punto de vista medular, de los pacientes a la adriamicina. La frecuencia de este fenómeno viene directamente ligada al tipo de esquema posológico seguido. El motivo fundamental de mejor tolerancia clínica es debido al intervalo más prolongado entre ciclo y ciclo, de tratamiento. En efecto, en sucesivas experimentaciones de diferentes autores, el aumento del intervalo entre ciclo y ciclo, a 21 días, y la administración de adriamicina en dosis únicas o en dosis sucesivas cada 3 semanas, se ha traducido, en ambos ca-

sos, en una menor frecuencia de la estomatitis.

Toxicidad intestinal. Reflejada en náuseas, vómitos y diarreas en ocasiones está asociada al fármaco, aunque raramente puede llegar a limitar su uso clínico.

Extravasación. La extravasación durante la perfusión intravenosa puede producir necrosis del tejido local, pero las precauciones normales son suficientes para prevenir este tipo de toxicidad.

## 2.2. TOXICIDAD CARDIACA

La toxicidad cardiaca es el unico efecto perjudicial de la adriamicina que causa el problema más grave en la administracion a largo plazo. Esta toxicidad puede conducir a anormalidades transitorias en el electrocardiograma (E.C.G.), a una cardiomiopatia definitiva o a las dos cosas a la vez.

Los cambios en el E.C.G. asociados a la aplicacion de adrimicina se registran en un 2-30% de los pacientes tratados. Estas anormalidades transitorias incluyen taquicardias supraventriculares, extrasistoles del atrio y ventriculares, y cambios en la onda ST-T. Normalmente los cambios son transitorios y se producen más frecuentemente en los primeros dias transcurridos despues de la infusión del medicamento. Puede producirse la reduccion del voltaje en la onda R y normalmente es irreversible; en las series de Costes y colaboradores, se ha podido observar en todos los pacientes antes de que se desarrollara un fallo cardiaco congestivo inducido por adriamicina. Los cambios transitorios en el E.C.G no tienen aparentemente significacion clinica, dado que no se han descrito morbilidad o mortalidad significativas.

Por el contrario, y al reves de lo que sucede con los cambios transitorios, la toxicidad crónica de las cardiomiopatias inducidas por el fármaco, produce morbilidad y mortalidad hasta un grupo significativo. Esta apari-

ción del fallo cardiaco es dependiente de la dosis, pero no muestra una relación aparente con enfermedades preexistentes del corazón.

La aparición clínica y patofisiológica del daño cardiaco debido a la adriamicina no se puede distinguir de otras cardiomiopatías conocidas. Aunque la velocidad del curso clínico varíe, normalmente es un síndrome, que progresa rápidamente, de fallo cardiaco congestivo y descompensación respiratoria que incluye dilatación del corazón, efusión pleural y congestión venosa. La reversibilidad del fallo cardiaco no parece estar en función de la intervención terapéutica. En efecto, Gilladoga y colaboradores, afirman que la cardiomiopatía de la adriamicina puede ser contrarrestada por el empleo de los medicamentos convencionales.

Los hallazgos patológicos se limitan a cambios visibles por microscopía electrónica. El cambio más importante es un espectacular descenso en las fibras del miocardio, acompañada de cambios mitocondriales caracterizados por hinchazón, espesamiento de la membrana focal e inclusiones densas. Otras observaciones incluyen degeneración nuclear, desorganización del retículo sarcoplásmico, y depleción de granulos de glucógeno. Estos cambios son inespecíficos y han sido descritos en otros tipos de cardiomiopatías.

La incidencia global de fallos cardiacos congestivos

inducidos por cardiopatias relacionadas con el fármaco es del 1%, aunque esta afirmación puede conducir a error, por cuanto la toxicidad está en relacion con la dosis total administrada. Si ésta se mantiene por debajo de 450 mg/m<sup>2</sup>, no se observaron cardiomiopatias. Desafortunadamente, esta circunstancia limita la cantidad y duracion de la terapia. La frecuencia de las cardiomiopatias viene notablemente incrementada cuando la dosis total sube por encima de 550 mg/m<sup>2</sup>, por lo que el medico que exceda estos niveles posológicos debe tener presente el elevado riesgo que corre y compararlo con el que se producirá al interrumpir la terapia en cuanto a un rapido desarrollo de la enfermedad.

Gottlieb y colaboradores, basados en su experiencia clinica personal, han fijado en 550 mg/m<sup>2</sup>, equivalente a 15 mg/kg, la dosis toxica limite, al mismo tiempo que han establecido una relacion entre la miocardiopatia y la dosis de adriamicina.

<u>Dosis total</u> mg/m <sup>2</sup>	<u>Numero de</u> pacientes	<u>Pacientes con miocardiopatia</u>		
		<u>No mortal</u>	<u>Mortal</u>	<u>Frecuencia</u>
450	663	0	0	0
451-500	23	0	0	0
501-550	31	0	1	3%
551-600	14	1	2	21%
600	27	2	6	30%

Rimehart y colaboradores, para lograr la estimación de

la función ventricular izquierda, usaron las relaciones entre el periodo de preexpulsión y el tiempo de expulsión ventricular izquierda (PEP/LUET), describieron que recibiendo adriamicina (300-525 mg/m<sup>2</sup>) se producía un incremento significativo en la fracción PEP/LUET. Por el contrario, solamente 1 de 8 pacientes que recibieron menos de 200 mg/m<sup>2</sup> desarrollo una prolongación de la fracción PEP/LUET. Parece que el intervalo del tiempo sistólico puede ser indicador sensible e inocuo para predecir la toxicidad, aunque esto requiere confirmación. Jones y colaboradores, tienen datos que apoyan a la ecocardiografía como utilidad para la detección de las enfermedades del corazón inducidas por la adriamicina. Dichos autores elaboraron un análisis de E.C.G (con el cálculo de la fracción de expulsión) sobre 54 pacientes cancerosos que estaban siendo tratados con adriamicina. Solamente 1 de los 43 (2%) que habían recibido menos de 400 mg/m<sup>2</sup> de adriamicina, tuvo una fracción de expulsión de menos de 0,43, mientras que 6 de los 13 (46%) que recibieron dosis más elevadas; tuvieron una fracción de expulsión por debajo de 0,43 (P < 0,001). Solamente 2 de estos pacientes mostraban síntomas clínicos de fallo cardíaco congestivo; esto indica el perjuicio subclínico debido a la adriamicina puede ser recogido o aceptado por medio del análisis ecocardiográfico. Se podría pues hacer un intento para usar el E.C.G y

otras medidas no perjudiciales para el paciente, para predecir la toxicidad cardiaca y evitar de esta forma la aparicion de las temibles cardiomiopatas.

MATERIAL Y METODO. 2ª PARTE.

### 3.1. OBJETIVO DEL TRABAJO

Los fármacos anticancerosos no solo destruyen las neoplasias, sino que tambien afectan a las celulas normales. Más aún, con el criterio actual de la moderna quimioterapia, que es utilizar estas substancias anticancerosas en las dosis maximas toleradas, porque cuanto más grandes es la concentración del fármaco liberada en el tumor, más grandes serán las posibilidades de erradicar la lesion maligna, pero al mismo tiempo las lesiones sobre los tejidos sanos son mas intensas.

La adriamicina es un fármaco antitumoral que tiene una gran toxicidad cardiaca a dosis altas, como se ha expuesto anteriormente, y esta toxicidad produce una miocardiopatía que a veces conduce al fallecimiento del paciente. Pero antes de instaurarse la lesion definitiva, aparecen transtornos cardiacos previos que se pueden detectar por la electrocardiografia; esto es lo que nos ha inducido hacer el estudio de esta tesis, sobre las alteraciones que pueden aparecer y ser registradas a traves del electrocardiograma (E.C.G) en cobayas tratados con adriamicina, con dosis similares a las utilizadas en clinica humana, y de esta forma ver las alteraciones que se producen y en correlacion con la medicina humana, poder avisar de que pronto pueden aparecer lesiones cardiacas que lleven al paciente al exitus, no a causa de la lesión maligna que padece, sino a consecuencia de los efectos

toxicos secundarios derivados del fármaco.

### 3.2. MATERIAL

El material utilizado en la tesis, consta de: 1º). Animales de experimentación, el cobaya o conejillo de indias (nombres mas conocidos en las comunicaciones o trabajos científicos); del reino animal, especie cordada, clase mamifero, de sangre caliente y con sistema cardio-vascular semejante a la raza humana.

El electrocardiograma con características muy parecidas al humano, con la ventaja sobre otros animales mamiferos, de su tranquilidad y quietud cuando se inmoviliza, tan importante para la ejecución del electrocardiograma. Asimismo el corazón del cobaya late a 250-300 sistoles/minuto, por lo que los complejos del electrocardiograma se pueden estudiar bien y obtener conclusiones fidedignas. Los cobayas que hemos utilizados fueron 30, sexo macho, con peso que oscilaba de 600-1.000 gramos, con una edad comprendida entre los 6 y 8 meses. Cuidados en el Servicio de animales de la Facultad de Medicina de Sevilla. Alimentación con piensos Sander especial para cobayas y agua ad libitum, en jaulas de alambre galvanizado, con temperatura de las salas donde habitaban de 21-23°C. 2º). Fármaco utilizado, la adriamicina (nombre industrial Farmiblastina), cuyas características físicas, químicas, biológicas, clínicas, etc, ya han sido descritas en capítulos anteriores.

3º). Medios de fijación del cobaya, para la realización

del electrocardiograma, consta de: a). Tablero de madera, cuyas dimensiones son: 40 cm de largo, 30 cm de ancho y 2 cm de grosor; en cuyos extremos romos, lleva un cáncamo abierto.

b). Cuerdas de fibra de algodón, con nudo corredizo, que se atan a las extremidades del cobaya y después se fijan a los 4 cáncamos abiertos del tablero, estando el cobaya en posición de decubito supino.

4º). Electrocardiógrafo de inscripción directa "Cardiograph". El electrocardiógrafo cardiograph está compuesto de 2 unidades independientes; circuito electrónico y oscilógrafo con tracción de papel, acoplados en una caja de dimensiones 42 X 26 X 22 cm.

Circuito electrónico, de doble canal estabilizado y alta fidelidad, con válvulas antimicrofónicas, con dispositivo para eliminación de interferencias y conmutador en las derivaciones I, II, III, V, aVR, aVL, aVF, CR, CL, y CF, conectado a corriente alterna de 50 periodos, 125 voltios.

Oscilógrafo con tracción de papel, con imán permanente y cuadro móvil con reproducción exacta y sin distorsión de la señal de entrada. Inscribe sobre papel milimetrado (en pliegue o bobina) mediante una pluma alimentada por un depósito de tinta con cebador. El mecanismo de tracción está accionado por motor eléctrico con regulador compensado a la velocidad de 25 mm/seg (actual velocidad estándar internacional por corresponder 1 mm, a una unidad

Assmann).

Accesorios. Cuatro electrodos de acero inoxidable para extremidades y un electrodo precordial, todos conectados en su extremidades a una aguja de acero. Cables de conexión de lectrodos, de corriente y de tierra conectado con tubería de agua.

### 3.3. METODO

1º). Efectuar electrocardiograma en el animal antes de la administración de la adriamicina, que nos sirve de referencia, para la comparación con posteriores electrocardiogramas y ver posibles cambios y alteraciones que se presenten después de la administración del fármaco.

Forma de ejecución de un electrocardiograma. Se saca el cobaya de su jaula, y se coloca sobre el tablero de madera para inmovilizarlo, en posición de decubito supino, se fijan sus cuatro extremidades con cuerdas de algodón y se atan a los cuatro cáncamos abiertos, situados en los cuatro ángulos del tablero.

Una vez inmovilizado el cobaya, se aplican los electrodos por vía subcutánea con las agujas de acero que llevan en su extremo, previa desinfección de la zona y de las agujas; se colocan en la zona axilar en miembros superiores y en zona inguinal en miembros inferiores. Rojo axilar derecha, amarillo axilar izquierda, verde zona inguinal izquierda y negro zona inguinal derecha. Con estos electrodos obtenemos las derivaciones I, II, III, aVR, aVL, aVF. Las derivaciones precordiales de Wilson (V1, V4, V6), se obtienen colocando el electrodo blanco en la línea media axilar derecha, en la línea media esternal y sobre la línea media axilar izquierda.

2º). Pesar al cobaya y administración del fármaco (Farmiblastina, que se presenta en viales de 10 mg, en dilución

con 10 cc de suero fisiológico) por vía intraperitoneal lentamente con agujas Butterfly-25.5/10 (utilizadas en pediatría por su pequeño calibre, muy parecido a un capilar) La dosis que se administraban eran de 2,4 mg/kg peso, equivalente a 100 mg/m<sup>2</sup> aproximadamente, en dosis única, en ciclos de tres semanas, al igual que se utiliza en la terapéutica humana, para una vez obtenidos los resultados, poder tener una correlación con la clínica humana.

3º). Una vez administrada la droga, obtener el electrocardiograma a las 24 horas, a las 72 horas, a la 1ª, 2ª y 3ª semana, después se vuelve a inyectar de nuevo la adriamicina y se repite de nuevo el ciclo de electrocardiogramas, así consecutivamente hasta que el animal muere.

4º). En el momento que se produce el exitus del cobaya, se recurre a la necropsia y se ven las alteraciones anatómo-patológicas macroscópicas que hay.

3ª. Parte. RESULTADOS OBTENIDOS.

En el estudio realizado en los 30 animales de experimentación(cobayas)con la adriamicina,hicimos unas fichas resumen que a continuacion pasamos a describir; con los distintos apartados:

1º).Numero del caso realizado en el estudio.

2º).Peso del cobaya comprendido entre 800 y 1.000 gramos.

3º).Dosis administrada comprendidas entre 13 mg/kg de peso equivalente a 600 mg/m<sup>2</sup> y 1,7 mg/kg de peso equivalente a 75 mg/m<sup>2</sup>,similares a las utilizadas en clinica humana.

4º).Via de administración del fármaco y dilución.

5º).Duración de la vida del cobaya despues de la administración de la adriamicina.

6º).Alteraciones electrocardiograficas aparecidas en cada caso,con anotación en la ficha de las mas características como son:alteraciones del ritmo cardiaco,frecuencia cardiaca,aparición de onda Q,estudio del espacio ST y onda T.Reflejadas en milímetros y a las horas en que aparecieron despues de la administración del fármaco y si despues se acentuaban,se mantenian o desaparecian.

Despues de cada ficha de cada caso mostramos los electrocardiogramas en los que aparecen las alteraciones mas significativas.

7º).Valoración de las alteraciones electrocardiograficas.

Las alteraciones registradas en cada caso, las hemos valorado puntuando en cada electrocardiograma, la aparición de alteraciones en el complejo QRS, espacio ST y onda T.

En el complejo QRS hemos valorado la profundidad de la onda Q (onda de necrosis) en milímetros, en el espacio ST valoramos el desnivelamiento en milímetros y en la onda T la negatividad igualmente en milímetros.

Como hemos citado anteriormente a cada alteración que se registra en el electrocardiograma, como aparición de onda Q, desnivelamiento del espacio ST y onda T negativa, le damos un valor en milímetros y de la suma de todas ellas aparece la valoración final de cada caso, por que creemos que es la forma mas objetiva que tenemos para la puntuación final, que hace que veamos rapidamente cuales fueron los casos en los que hubo maximas alteraciones cardiotoxicas producidas por la adriamicina.

8º). Otras manifestaciones clinicas; si aparece anorexia, perdida de peso, alopecia, estomatitis, diarreas, vomitos, etc.

9º). Alteraciones macroscopicas encontradas en el cobaya en la necropsia efectuada despues de la muerte.

COBAYA Nº 1

PESO. 800 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

6 mg/kg peso equivalente a 250 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA. 9 dias.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

QRS. Onda Q a las 72 horas de 2 m/m.

ST. Ascenso 1 m/m a las 72 horas, a la semanal, 5m

T. Negatividad de 3,5 m/m a las 24 horas.

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

QRS. 2

ST. 1,5

T. 3,5

Total. 7

OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

Anorexia al 4º dia.

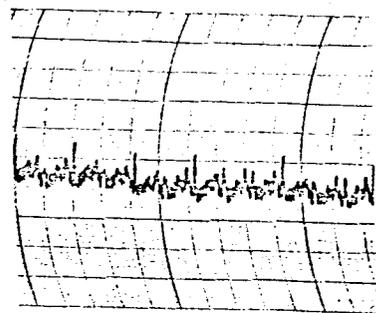
ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

No se efectuó necropsia.

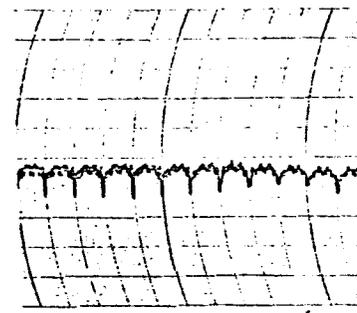
CASO Nº=1 E.C.G.Previo.



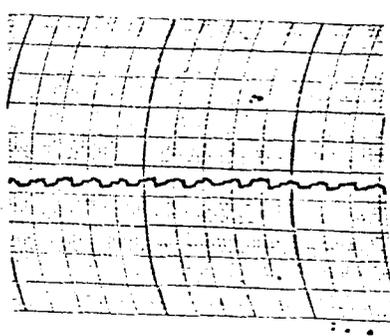
I



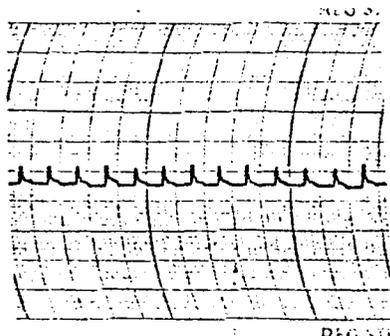
II



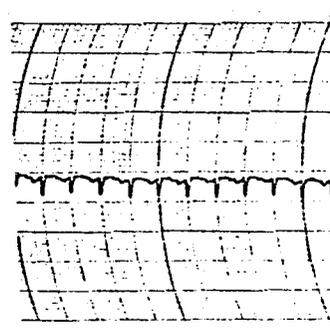
III



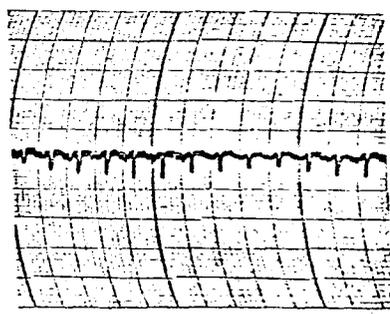
aVR



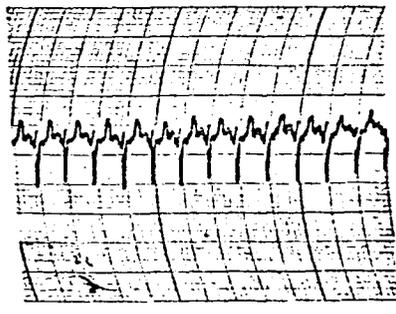
aVL



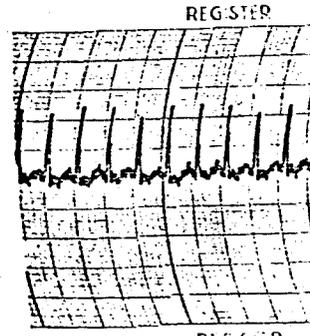
aVF



V1



V4

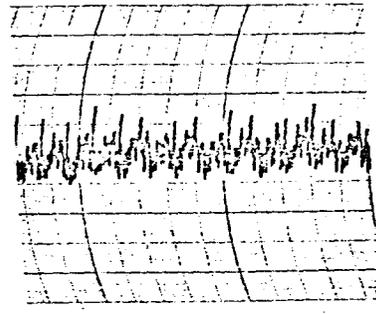


V6

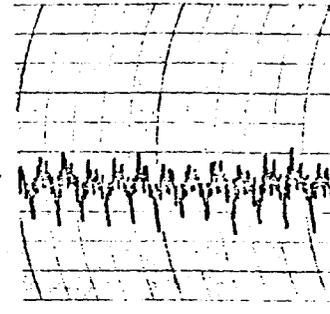
CASO Nº.1 E.C.G.24 horas despues de la administracion de la adriamicina.



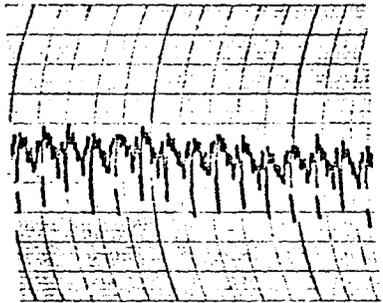
I



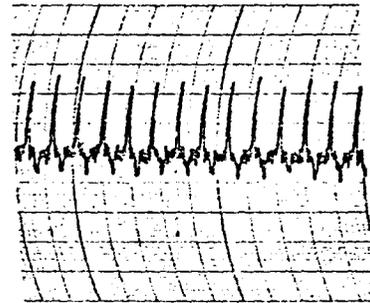
II



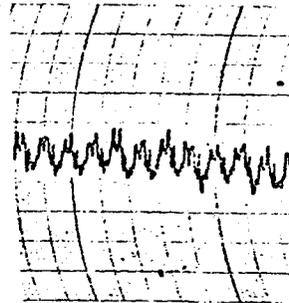
III



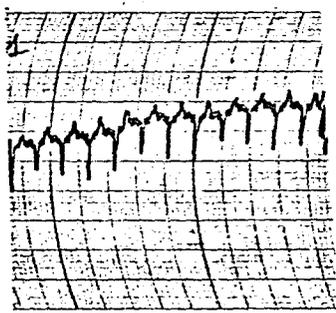
aVR



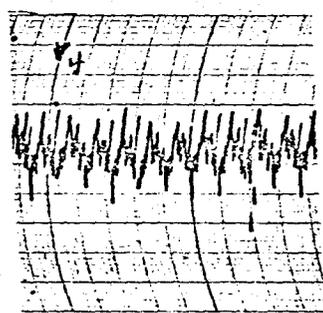
aVL



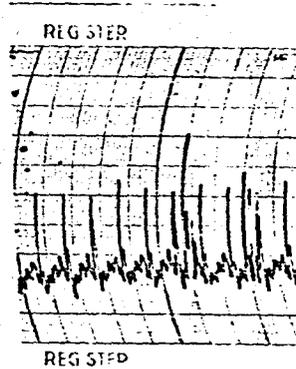
aVF



V1



V4



V6

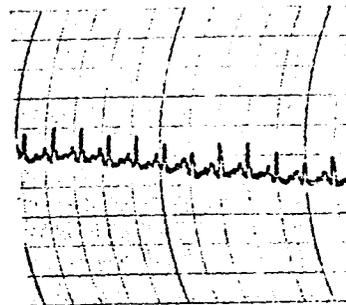
CASO Nº.1 E.C.G.72 horas despues de la administracion de la adriamicina.



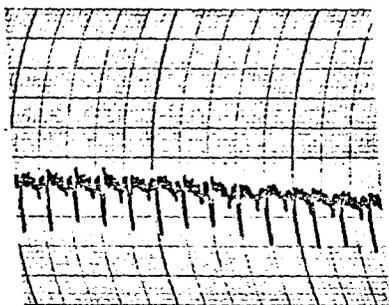
I



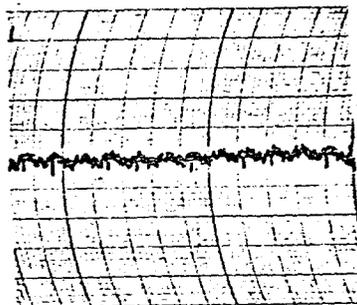
II



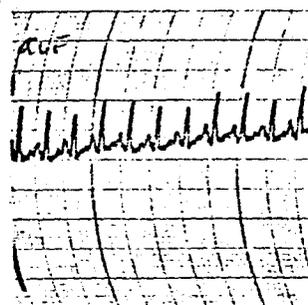
III



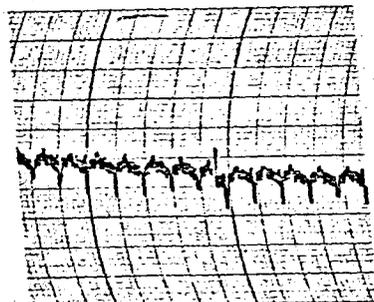
aVR



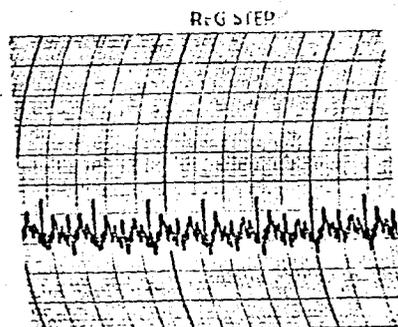
aVL



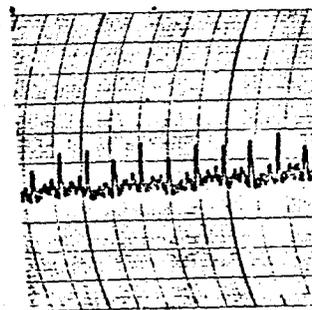
aVF



V1

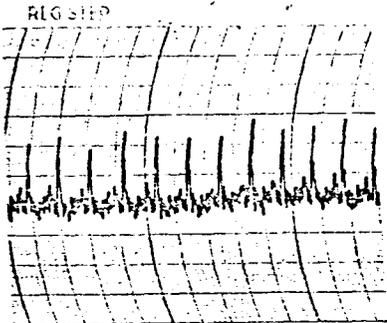


V4

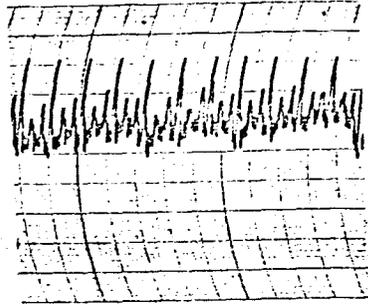


V6

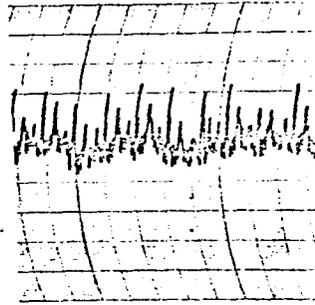
CASO Nº.1 E.C.G. 1ª semana despues de la administracion de la adriamicina.



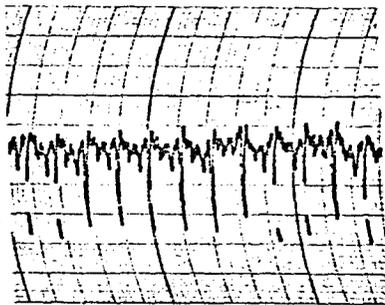
I



II



III



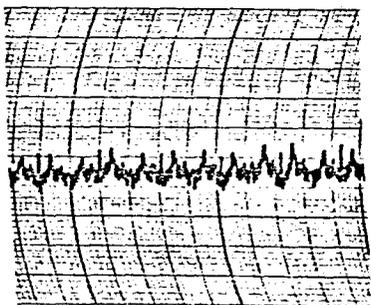
aVR



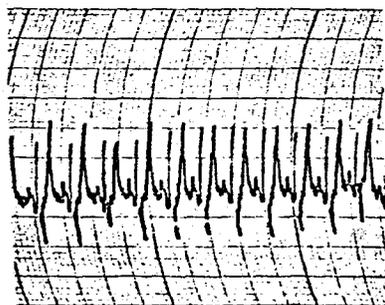
aVL



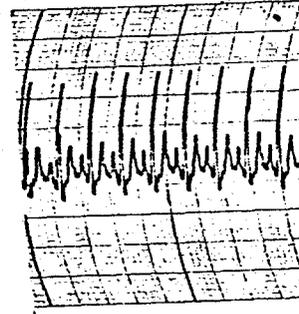
aVF



V1



V4



V6

COBAYA Nº 2

PESO.800 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

13 mg/kg peso equivalente a 600 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA.72 horas.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

T.negatividad 1 m/m a las 24 horas.

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

T.1

Total.1

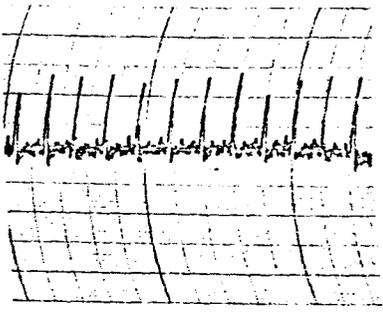
OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

Ninguna.

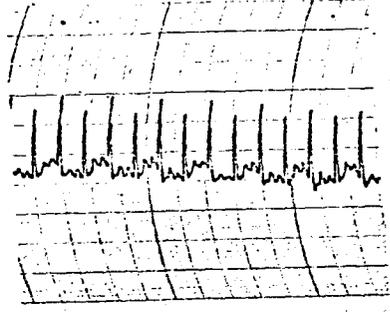
ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

No se efectuó necropsia.

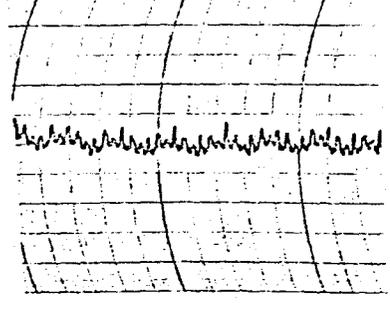
CASO Nº.2 E.C.G.Previo.



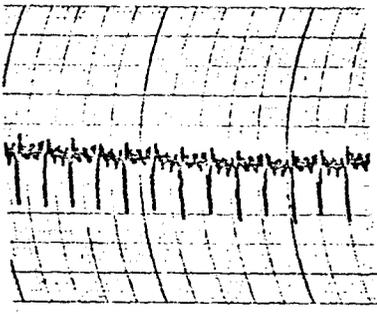
I



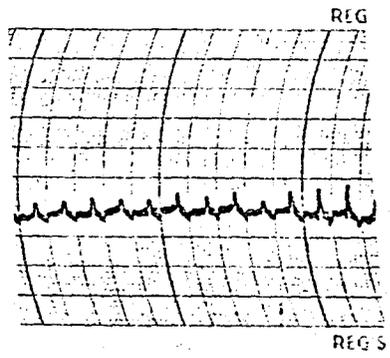
II



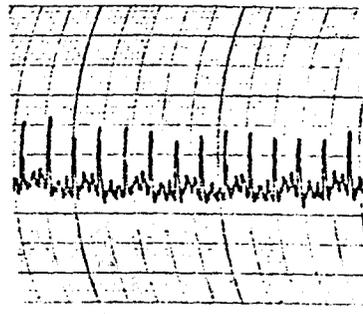
III



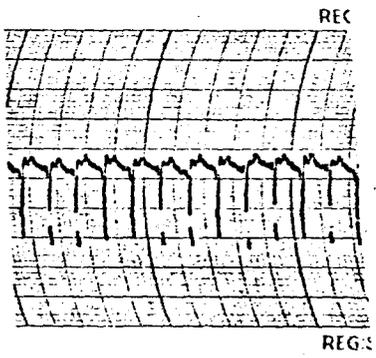
aVR



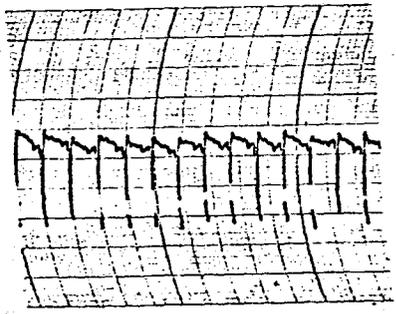
aVL



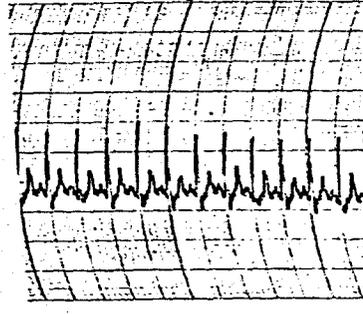
aVF



V1

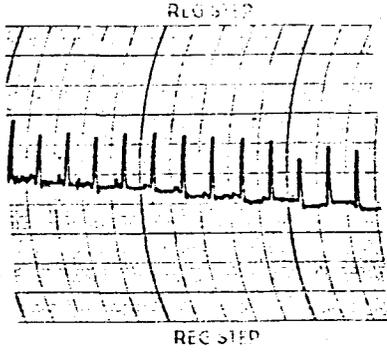


V4

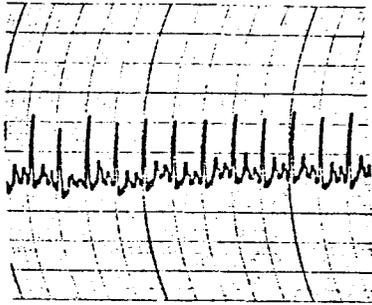


V6

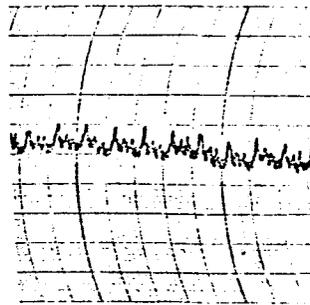
CASO Nº.2 E.C.G. 24 horas despues de la administracion de la adriamicina.



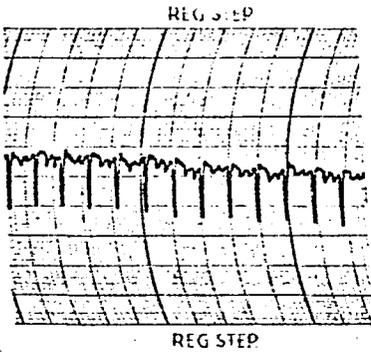
I



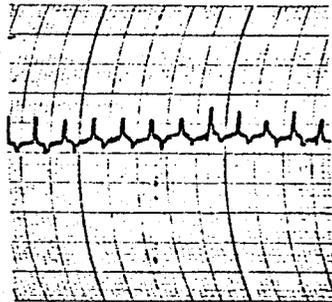
II



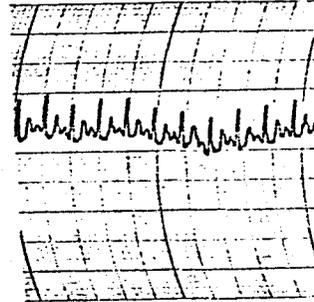
III



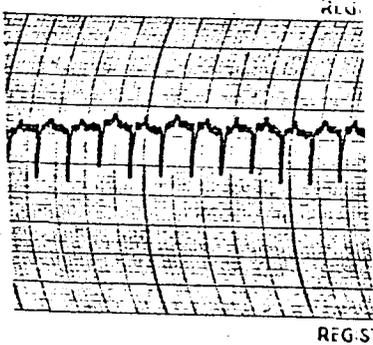
aVR



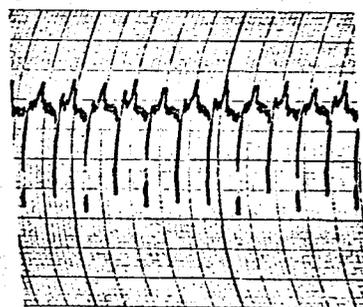
aVL



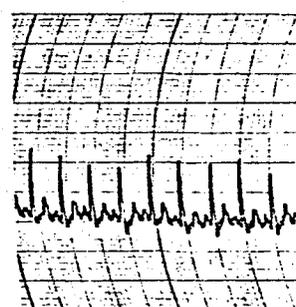
aVF



V1



V4



V6

COBAYA Nº 3

PESO. 1.000 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

8,4 mg/kg peso equivalente a 350 mg/m<sup>2</sup>

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA. 10 dias.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

T.negatividad de 1 m/m a las 72 horas, a la  
1ª semana de 4,5 m/m.

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

T.4,5                      Total.4,5

OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

Anorexia al 4ª dia.

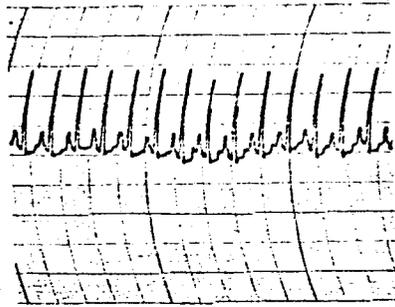
ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

No se efectuó necropsia.

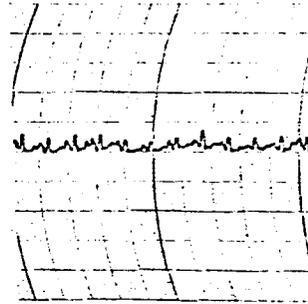
CASO Nº.3 E.C.G.Previo.



I



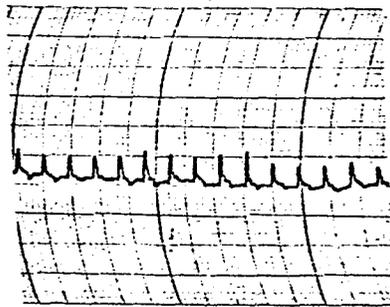
II



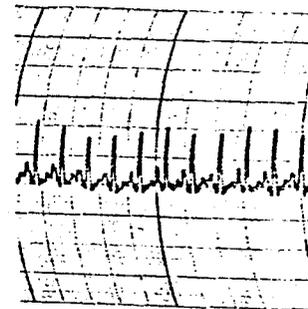
III



aVR



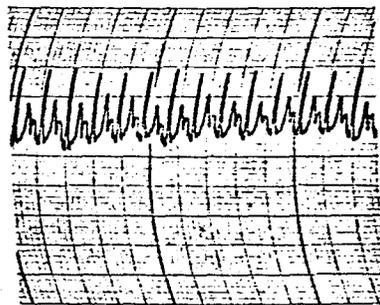
aVL



aVF



V1

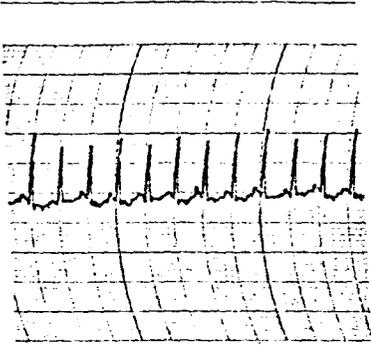


V4

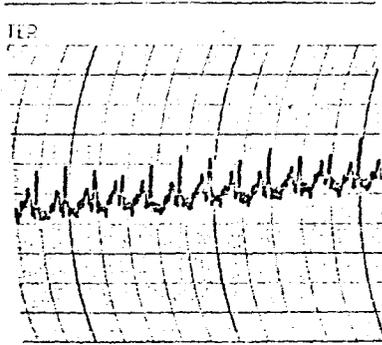


V6

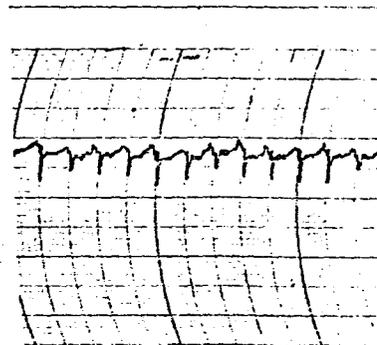
CASO Nº.3 E.C.G.72 horas despues de la administracion de la adriamicina.



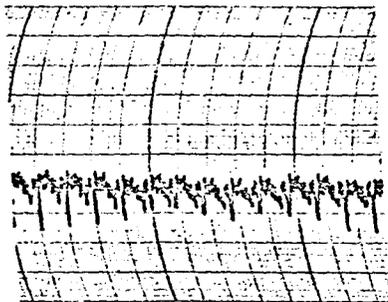
I



II



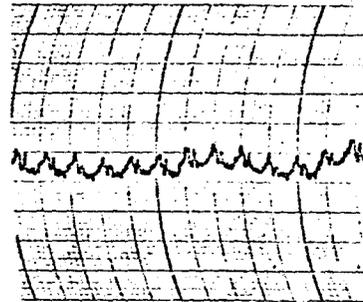
III



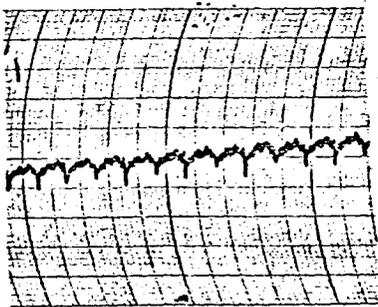
aVR



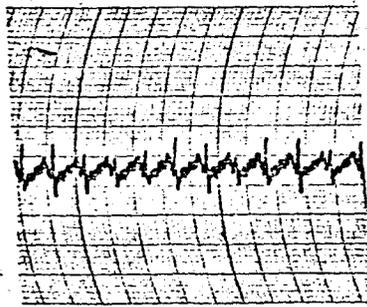
aVL



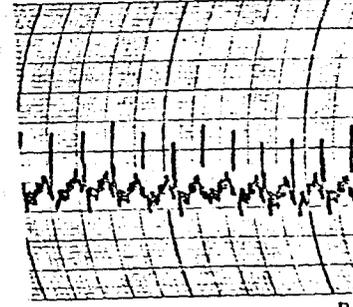
aVF



V1



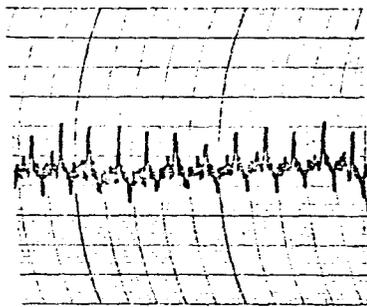
V4



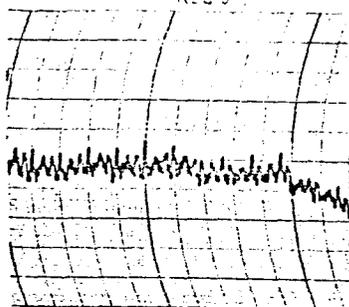
V6

CASO Nº.3

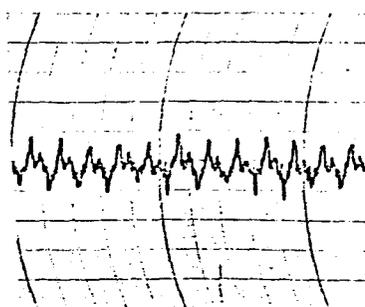
E.C.G. 1ª semana despues de la administracion de la adriamicina.



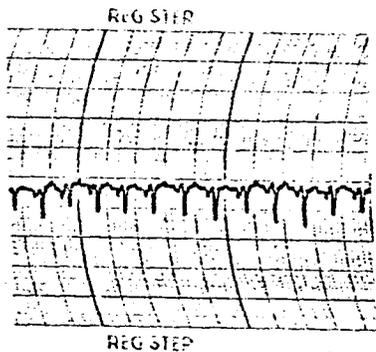
I



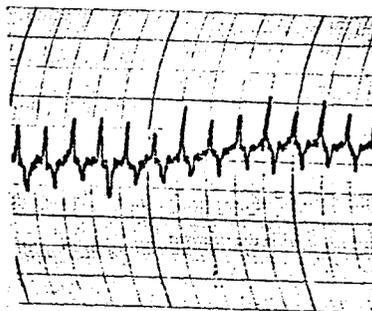
II



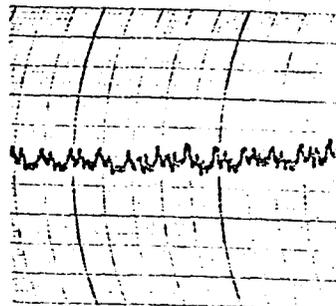
III



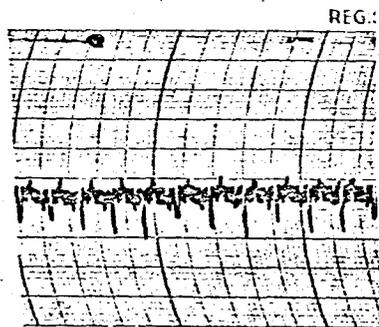
aVR



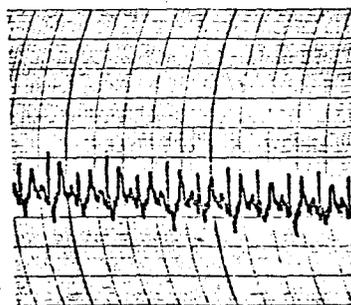
aVL



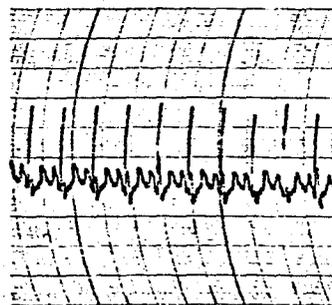
aVF



V1



V4



V6

COBAYA Nº 4

PESO. 750 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

3,6 mg/kg peso equivalente a 150 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA. 13 dias.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

Frecuencia. Taquicardia a partir de la 1ª semana.

QRS. Onda Q a la 1ª semana de 2,5 m/m.

ST. Ascenso de 2,5 m/m a la 2ª semana.

T. Negativa de 3 m/m a la 1ª semana.

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

QRS. 2,5

ST. 2,5.

T. 3

Total. 8

OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

Anorexia al 5º dia.

Pequeñas hemorragias en mucosa bucal.

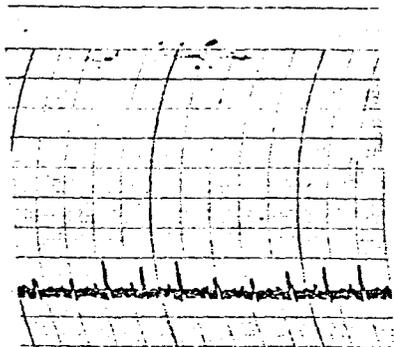
ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

Peso. 600 gramos.

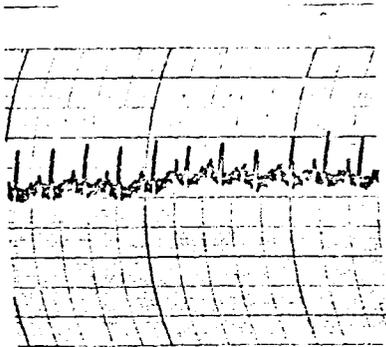
No se efectuó necropsia.

CASO Nº.4

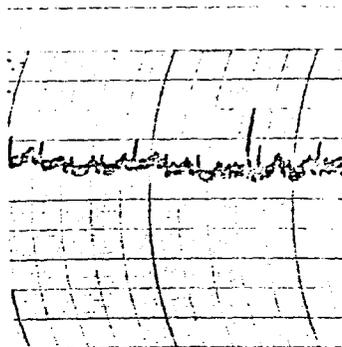
E.C.G.Previo.



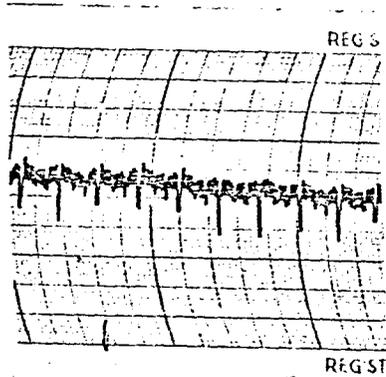
I



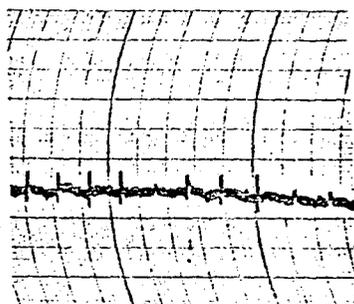
II



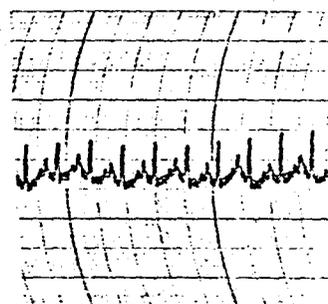
III



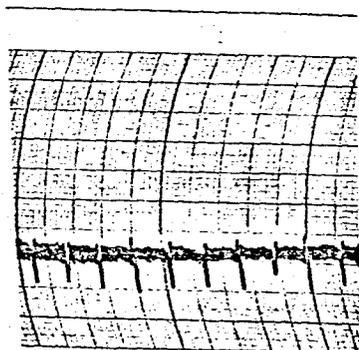
aVR



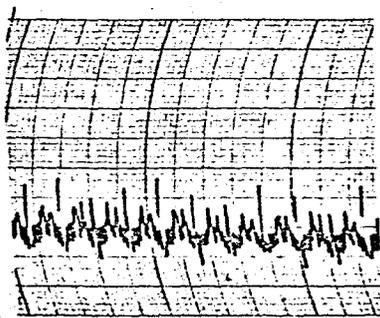
aVL



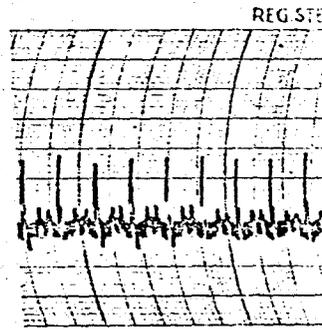
aVF



V1



V4



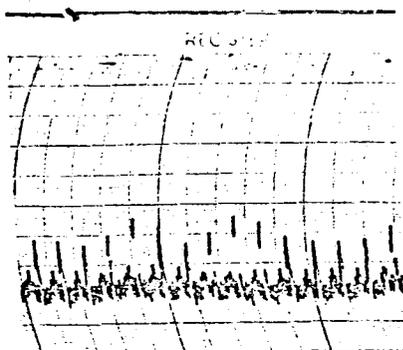
V6

CASO Nº.4

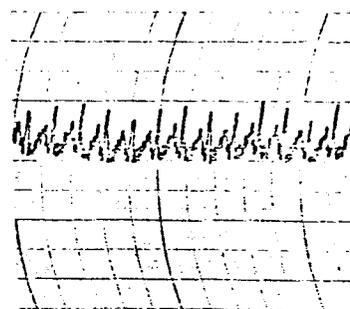
E.C.G. 1ª semana despues de la administracion de la adriamicina.



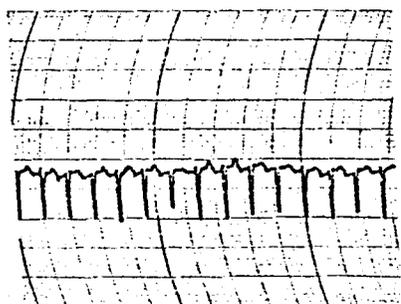
I



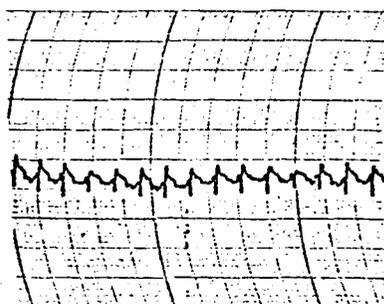
II



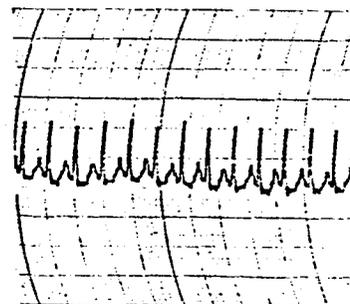
III



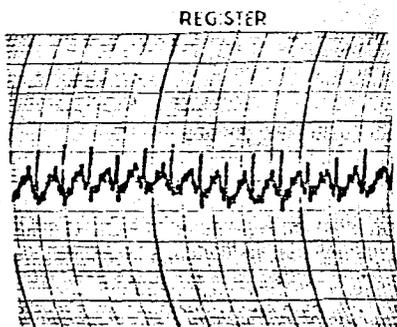
aVR



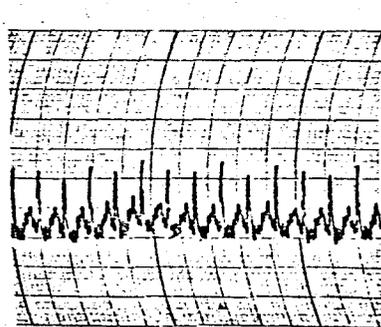
aVL



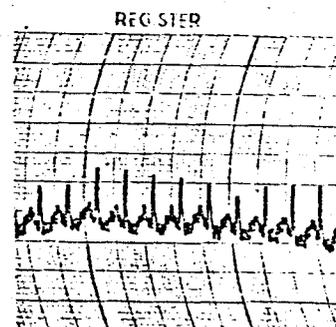
aVF



V1



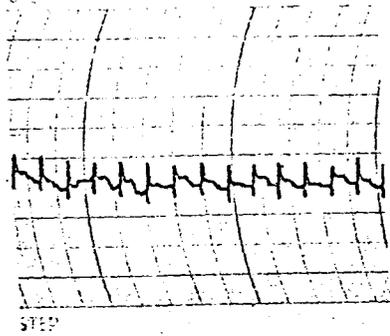
V4



V6

BASD №.4

E.C.G. 12 dias despues de la administracion de la adriamicina.

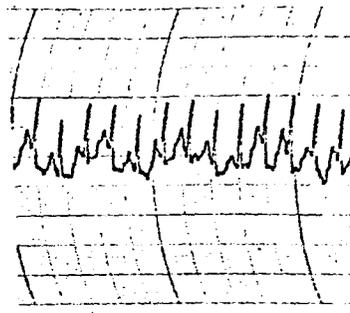


STEP

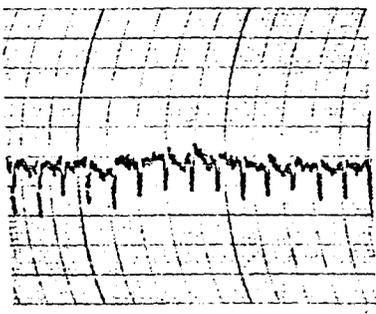
I



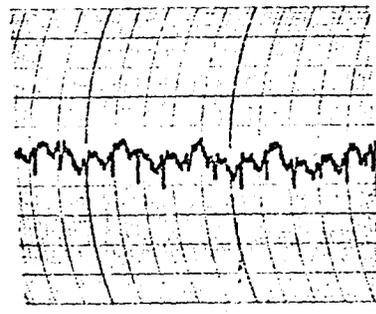
II



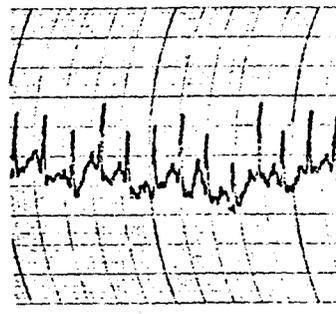
III



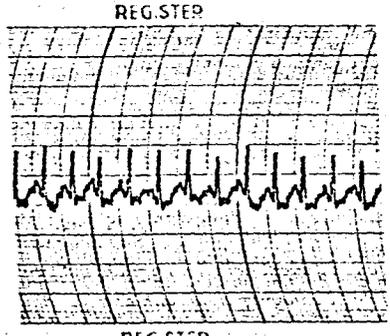
aVR



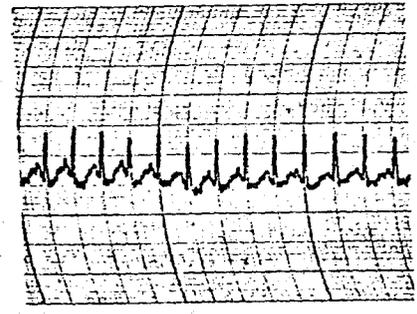
aVL



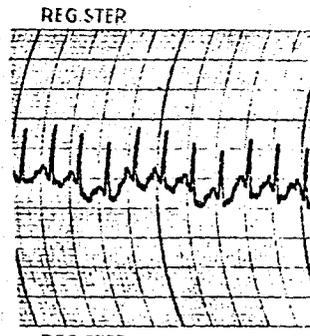
aVF



V1



V2



REG STEP

V6

COBAYA Nº 5

PESO.900 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

4,8 mg/kg peso equivalente a 200 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA.72 horas.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

Frecuencia.Taquicardia a las 24 horas.

ST.Descenso de 1,5 m/m a las 24 horas.

T.Negatividad de 1,5 m/m a las 24 horas.

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

ST.1,5

T.1,5

Total.3

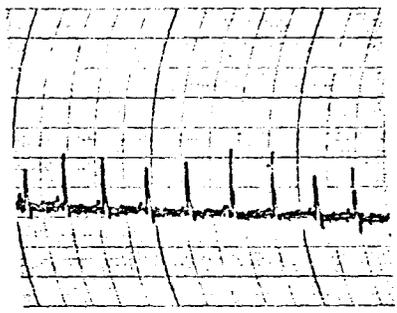
OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

Ninguna.

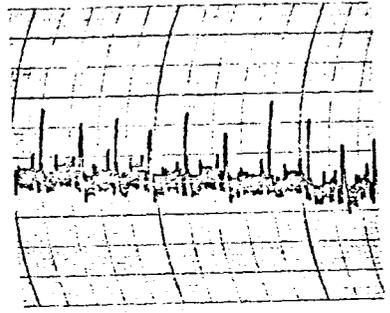
ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

Zona isquemica en ventriculo derecho.

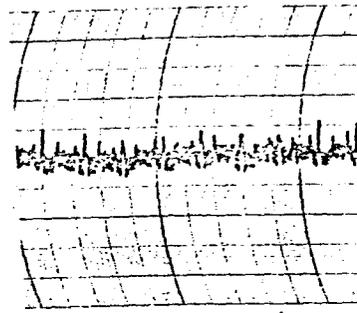
CASO Nº.5 E.C.G.Previo.



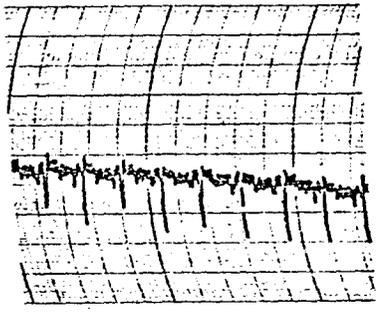
I



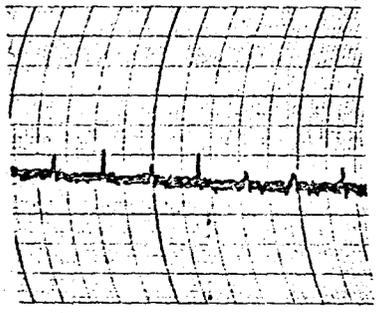
II



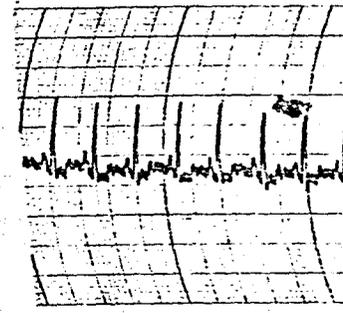
III



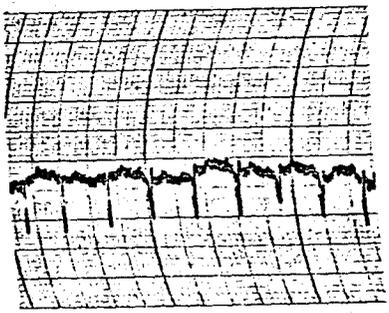
aVR



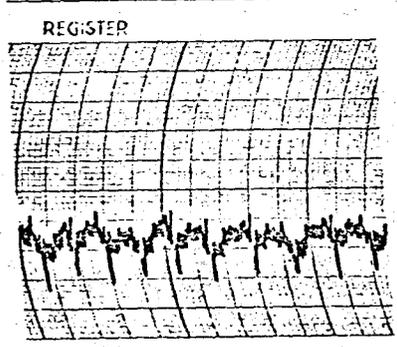
aVL



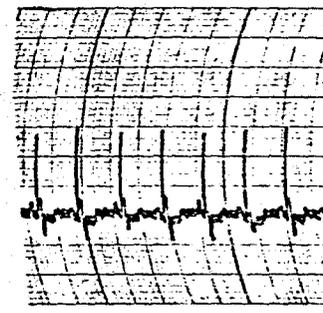
aVF



V1

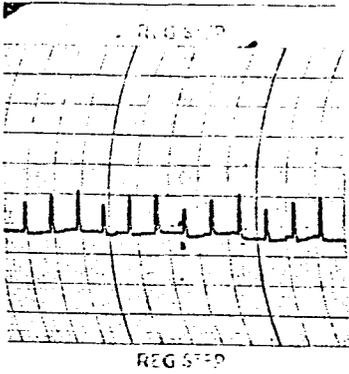


V4

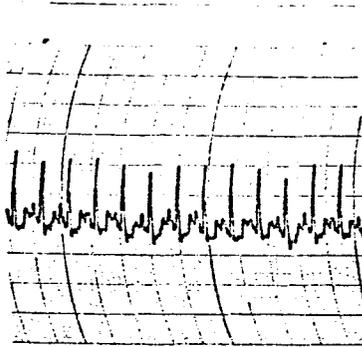


V6

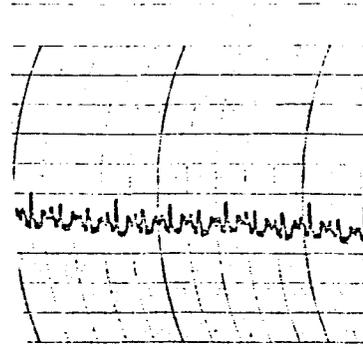
CASO Nº.5 E.C.G.24 horas despues de la administracion de la adriamicina.



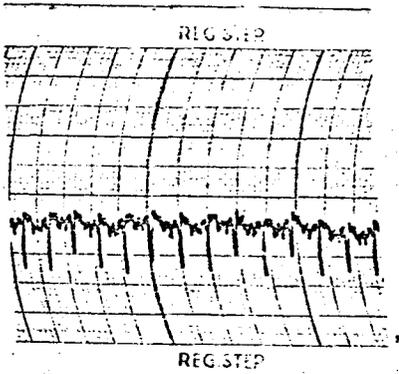
I



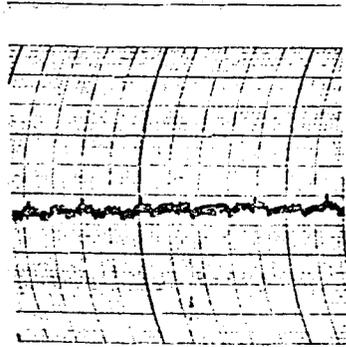
II



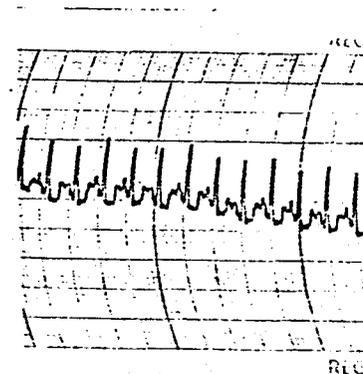
III



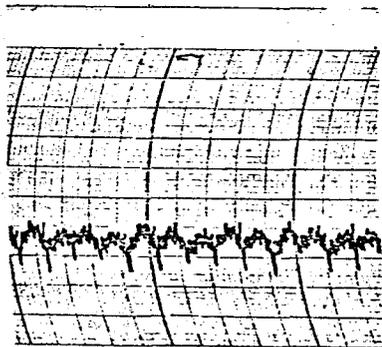
aVR



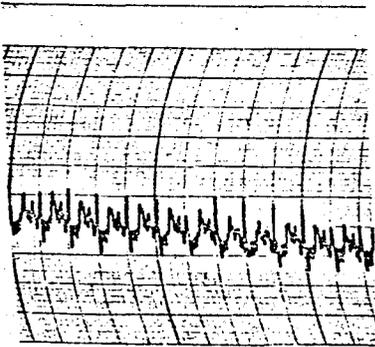
aVL



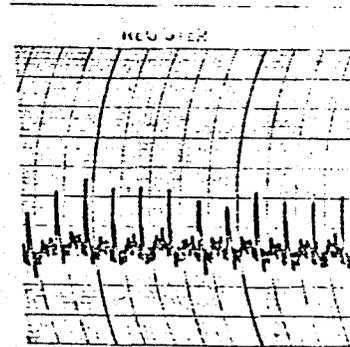
aVF



V1



V4



V6

COBAYA Nº 6

PESO.750 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

3,6 mg/kg peso equivalente a 150 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA.

14 dias.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

PQ.Alargado a la 2ª semana.

ST.Descenso de 1 m/m a las 24 horas.

T.Negatividad de 3,5 m/m a la 1ª semana.

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

ST.1

T.3,5

Total.4,5

OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

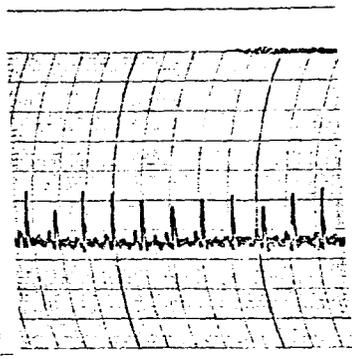
Anorexia al 6º dia.

ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

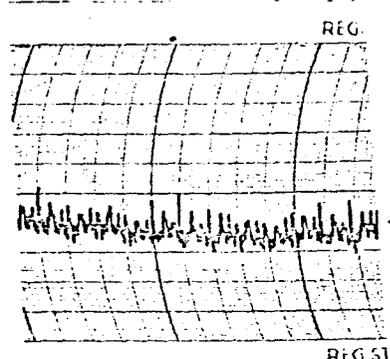
Peso.575 gramos.

Higado extensas zonas de necrosis.

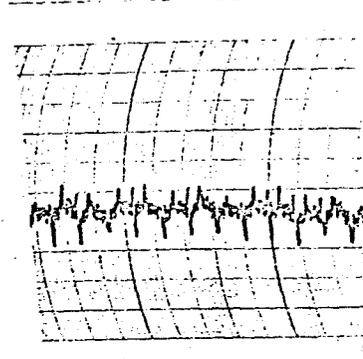
CASO Nº.6 E.C.G.Previo.



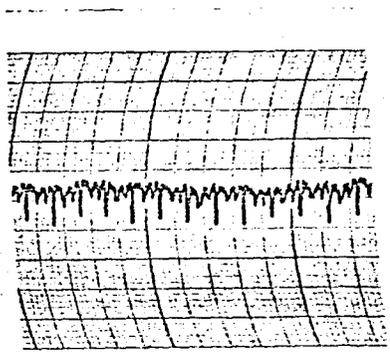
I



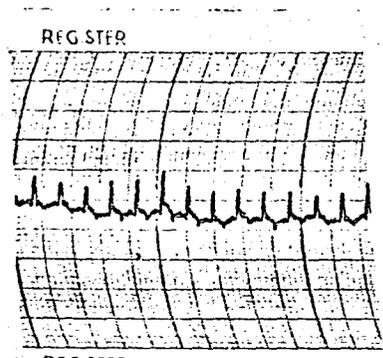
II



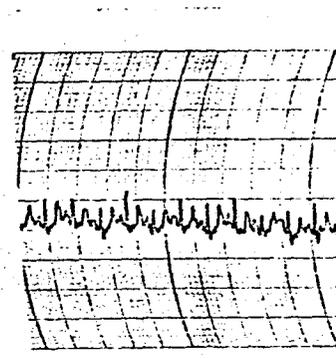
III



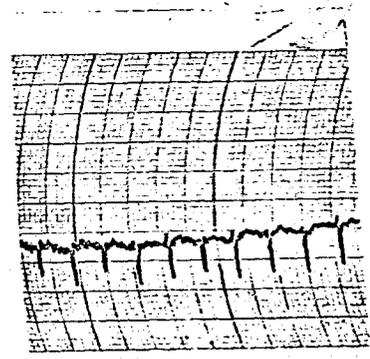
aVR



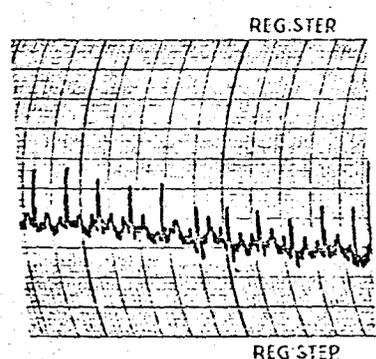
aVL



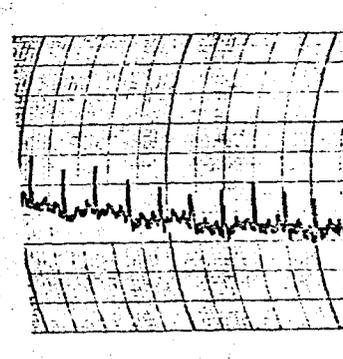
aVF



V1

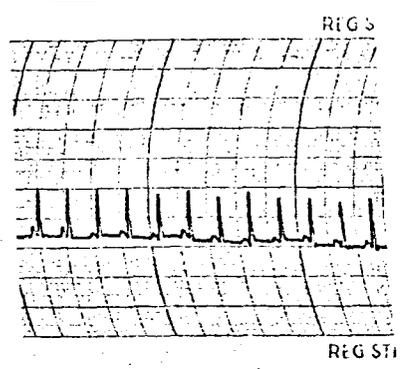


V4

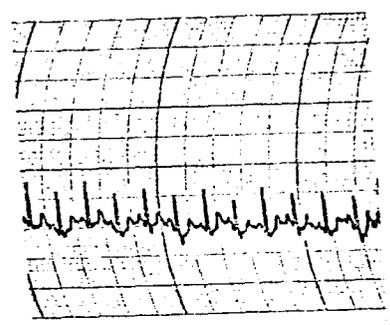


V6

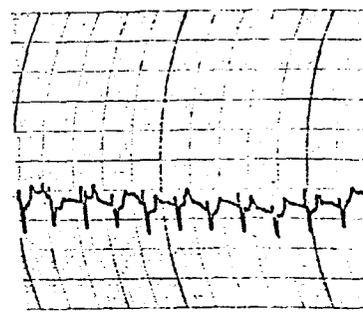
CASO Nº.6 E.C.G.24 horas despues de administracion de la adriamicina.



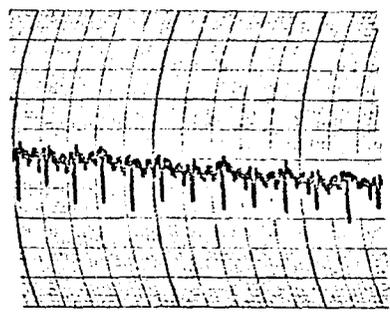
I



II



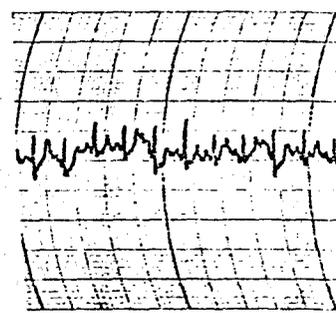
III



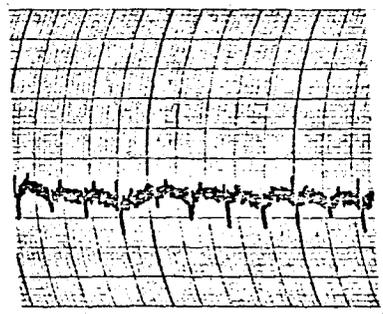
aVR



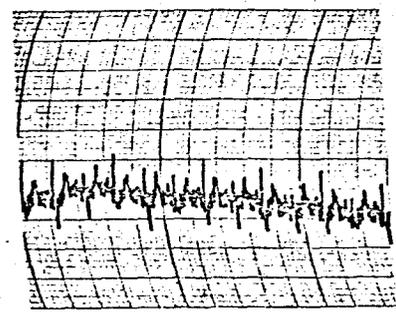
aVL



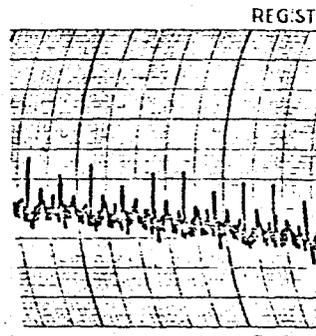
aVF



V1



V4



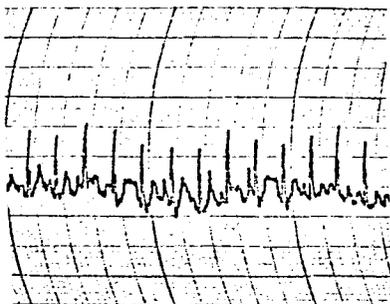
V6

CASO Nº.6

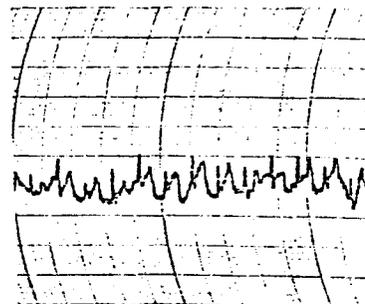
E.C.G. 1ª semana despues de la administracion de la adriamicina.



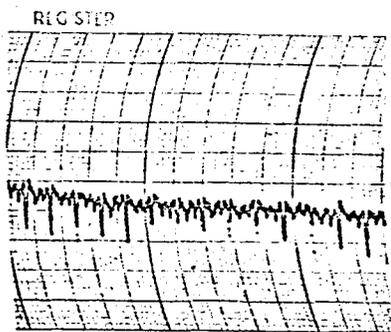
I



II

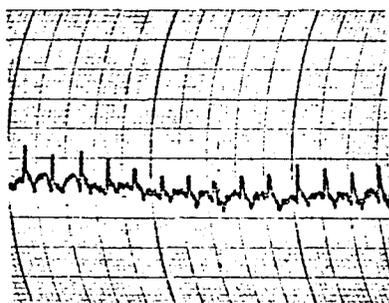


III

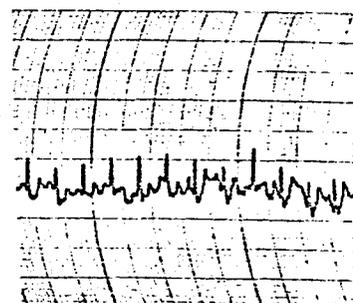


REG STEP

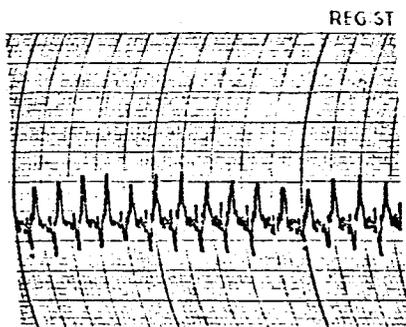
aVR



aVL

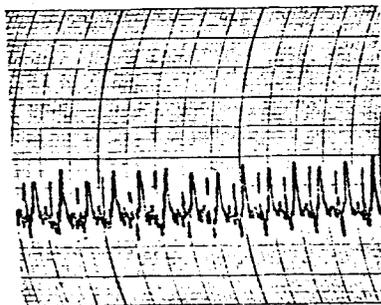


aVF

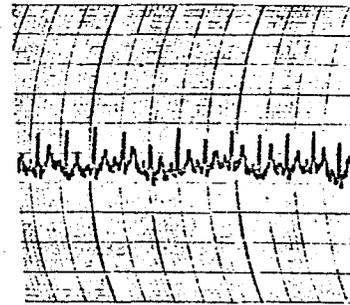


REG STE

V1



V4



V6

COBAYA Nº 7

PESO.750 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

3,6 mg/kg peso equivalente a 150 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA.

9 dias.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

ST.Descenso 2 m/m a las 72 horas.

T.Negatividad de 4 m/m a la 1<sup>a</sup> semana.

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

ST.2

T.4

Total.6

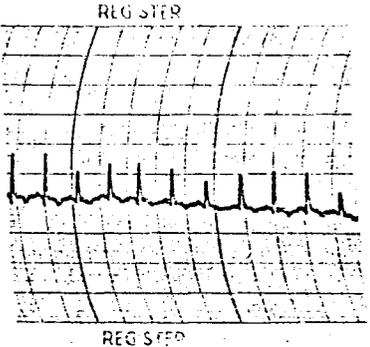
OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

Anorexia al 4<sup>o</sup> dia.

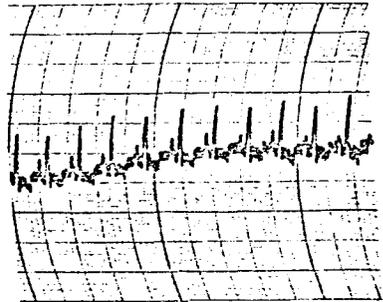
ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

Zona isquemica en ventriculo derecho.

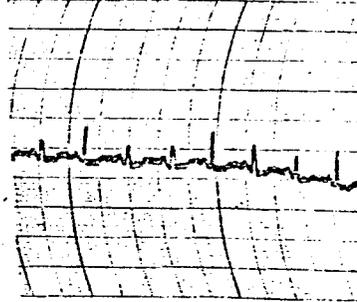
CASE Nº.7 E.C.G.Previo.



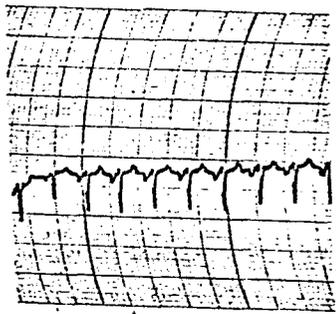
I



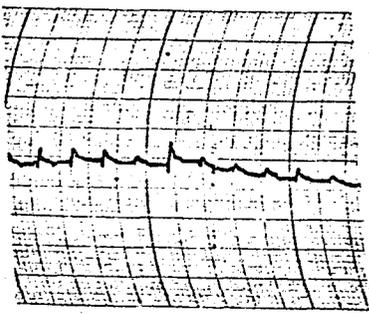
II



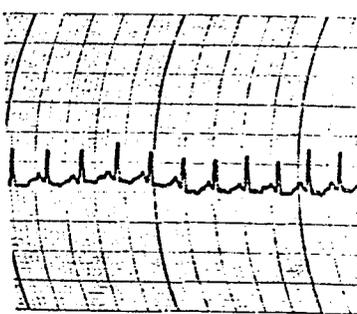
III



aVR



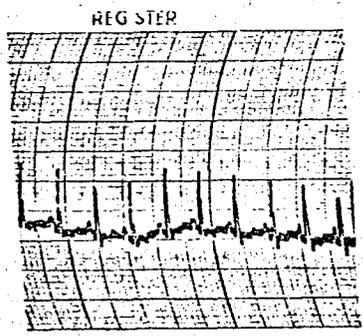
aVL



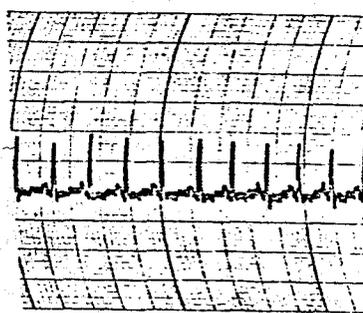
aVF



V1

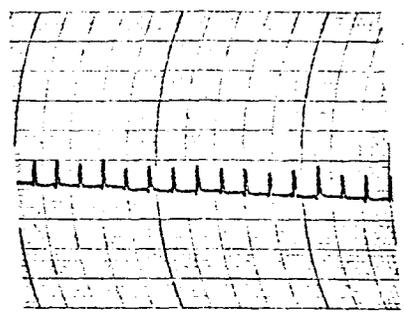


V4

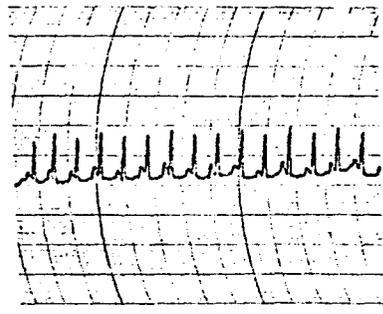


V6

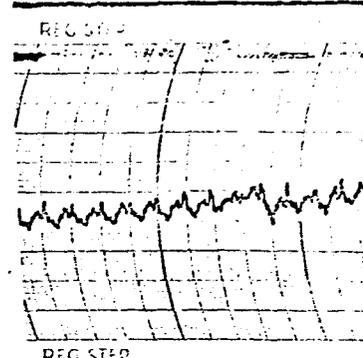
CASO Nº.7 E.C.G.72 horas despues de la administracion de la adriamicina.



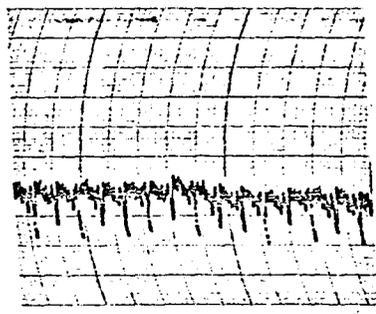
I



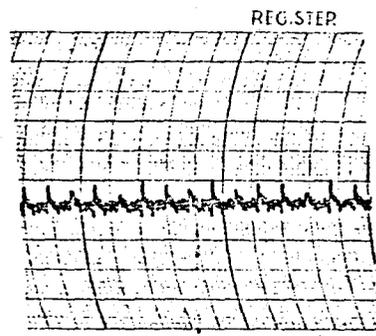
II



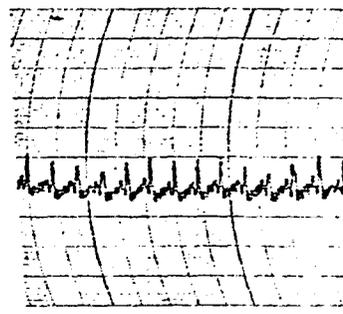
III



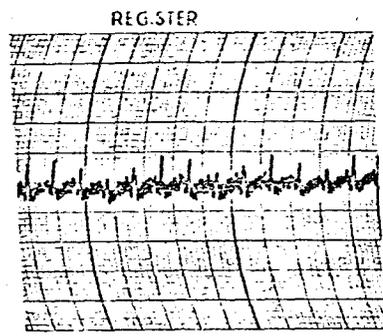
aVR



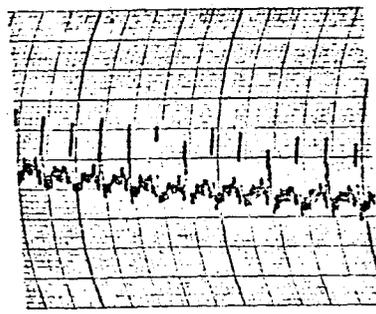
aVL



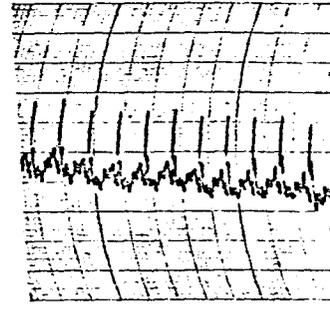
aVF



V1

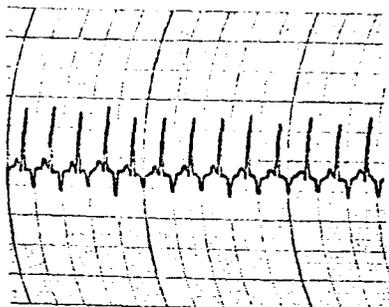


V4

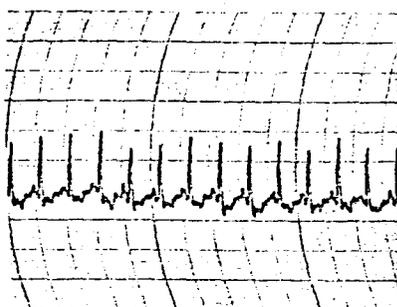


V6

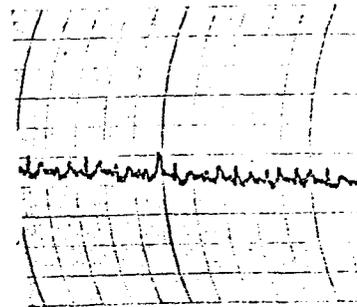
CASO Nº.7 E.C.G. 1ª semana despues de la administracion de la adriamicina.



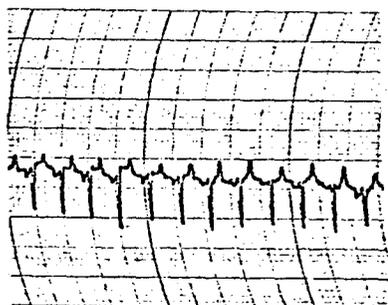
I



II



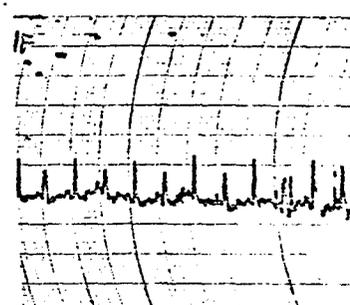
III



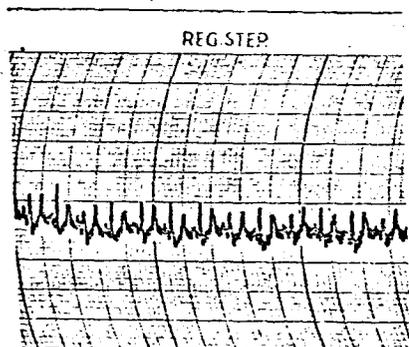
aVR



aVL

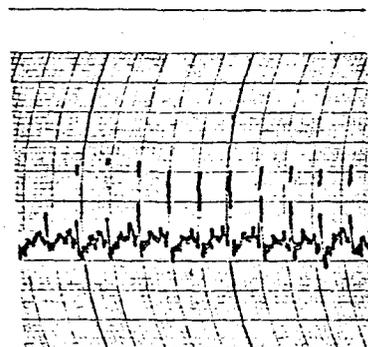


aVF

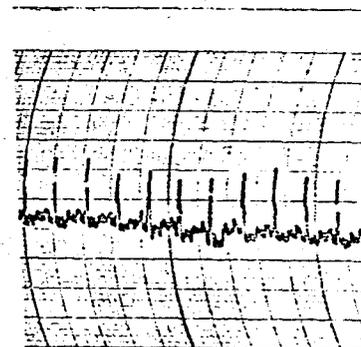


REG. STEP

V1



V4



V6

COBAYA Nº 8

PESO. 850 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

2,4 mg/kg peso equivalente a 100 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA.

42 dias.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

Frecuencia. Taquicardia 1<sup>a</sup> semana.

ST. Descenso 2,5 m/m a las 72 horas.

T. Negatividad de 3 m/m a las 24 horas 2<sup>a</sup> inyeccion

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

ST. 2,5

T. 3

Total. 5,5

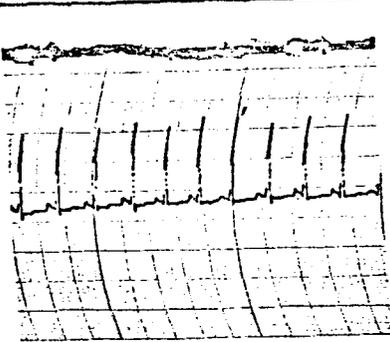
OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

Anorexia al mes.

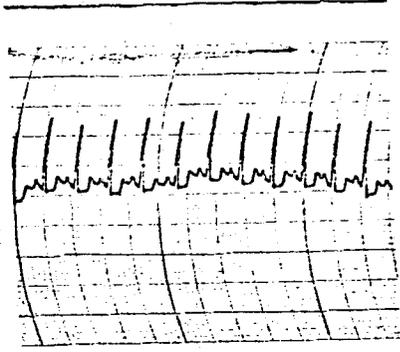
ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

No se efectuó necropsia.

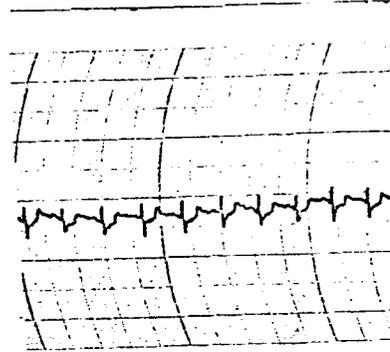
CASO Nº.8 E.C.G.Previo.



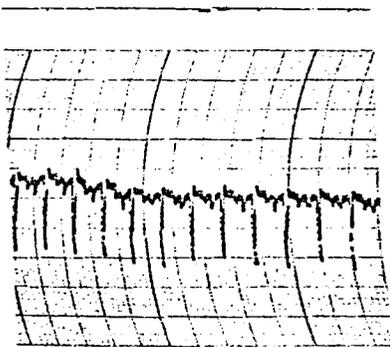
I



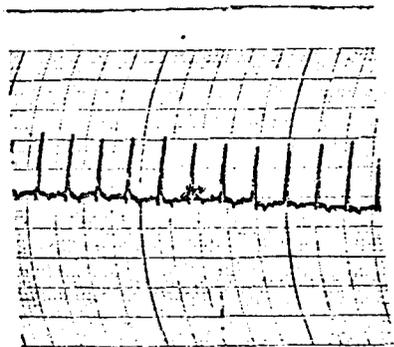
II



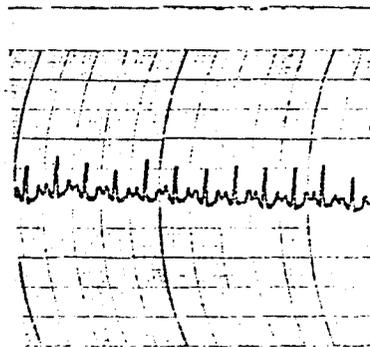
III



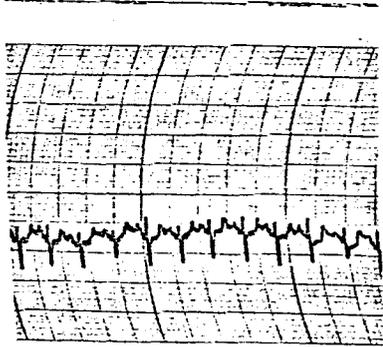
aVR



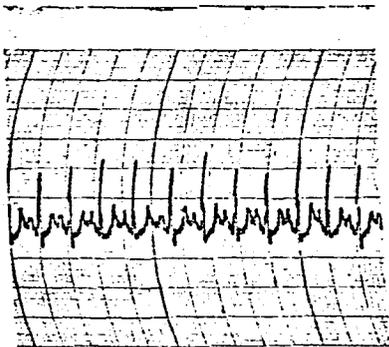
aVL



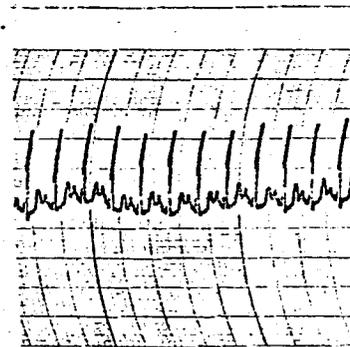
aVF



V1



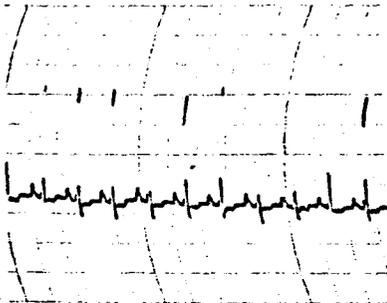
V4



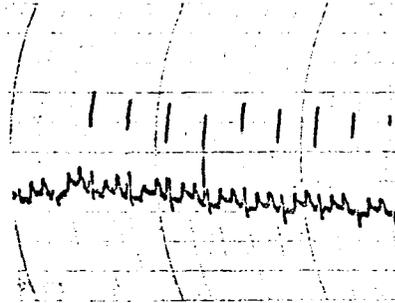
V6

CASO Nº.8

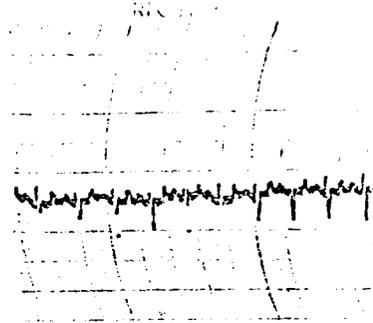
E.C.G. 72 horas despues de la administracion de la adriamicina.



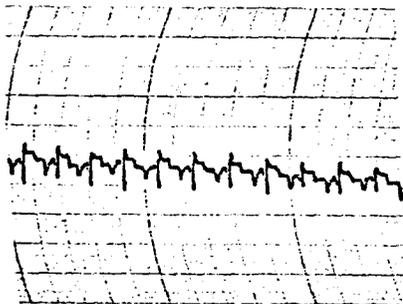
I



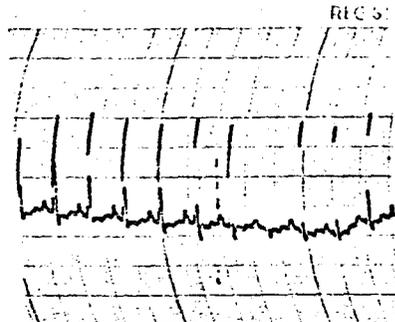
II



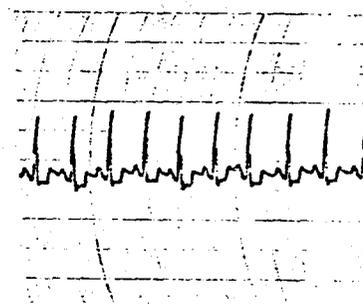
III



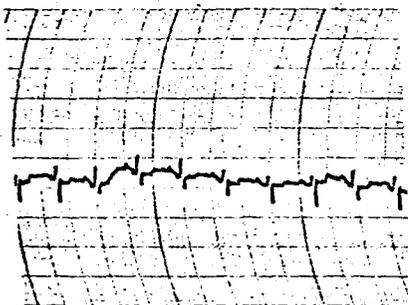
aVR



aVL



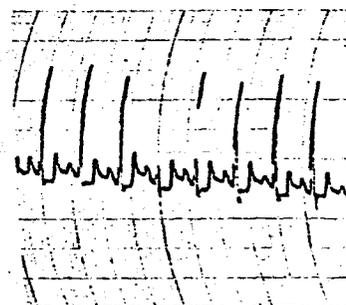
aVF



V1



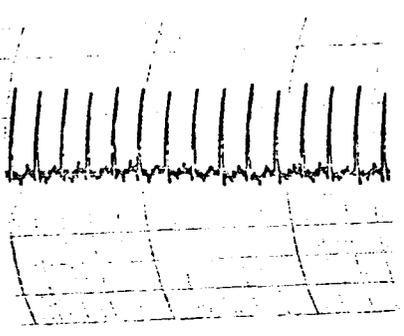
V4



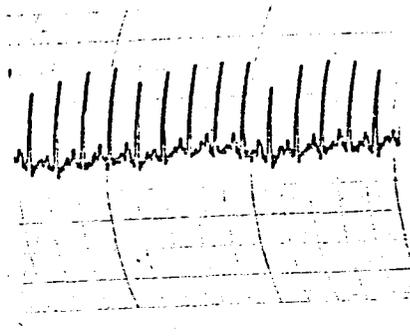
V6

CASO Nº.8

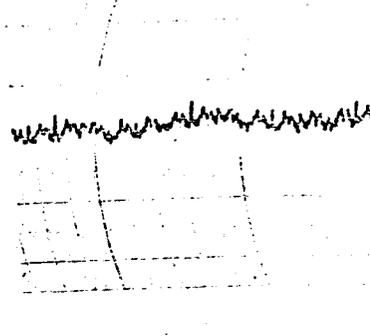
E.C.G. 24 horas despues de la 2ª administracion de la adriamicina.



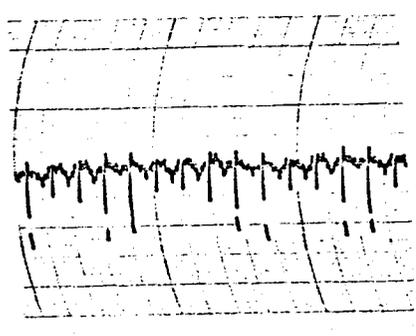
I



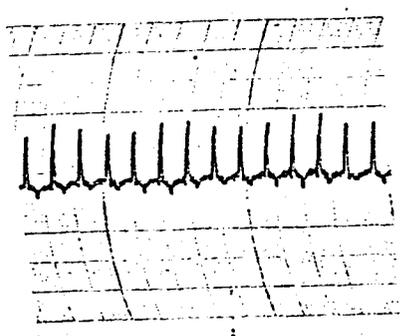
II



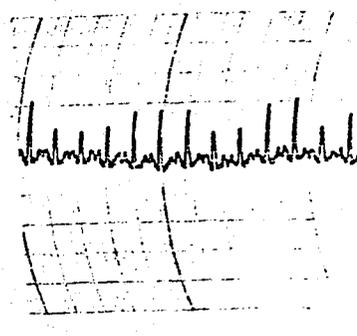
III



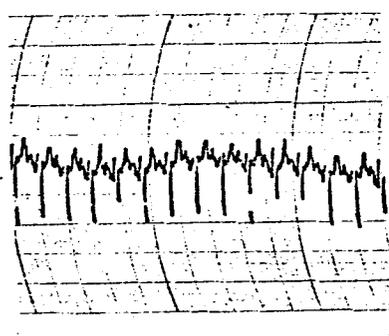
aVR



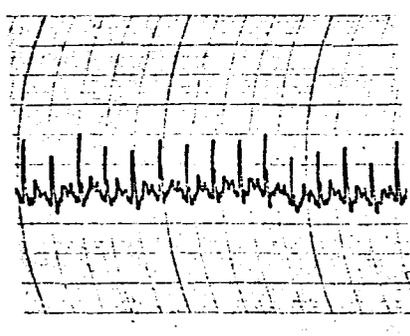
aVL



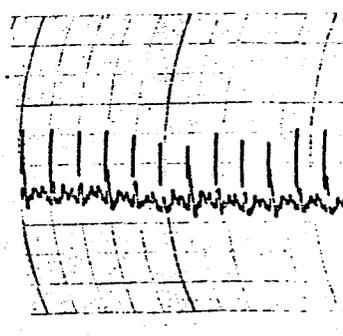
aVF



V1



V4



V6

COBAYA Nº 9

PESO. 1.000 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

2,4 mg/kg peso equivalente a 100 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA.

8 dias.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

ST. Ascenso 1,5 m/m a las 24 horas.

T. negatividad de 1,5 m/m a las 24 horas.

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

ST. 1,5

T. 1,5

Total. 3

OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

Anorexia 4º dia.

Perdida de peso de 30-40 gramos diarios.

ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

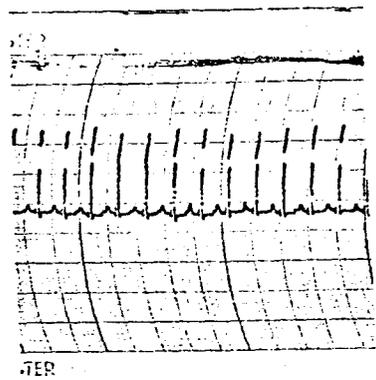
Peso. 850 gramos.

Petequias y equimosis en toso el mesenterio.

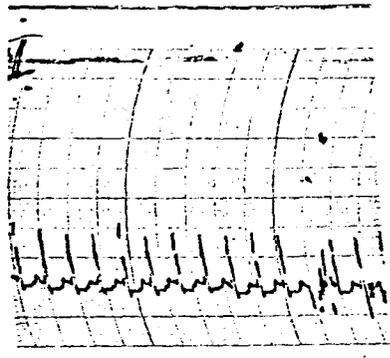
Asas intestinales vacias sin alimentos.

Zona isquemica en ventriculo derecho.

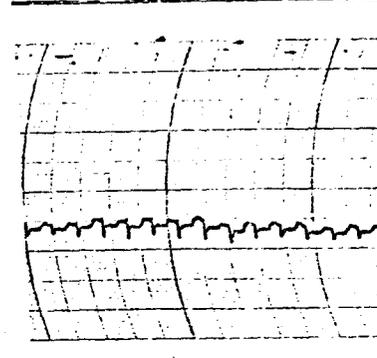
CASO Nº9 E.C.G.Previo.



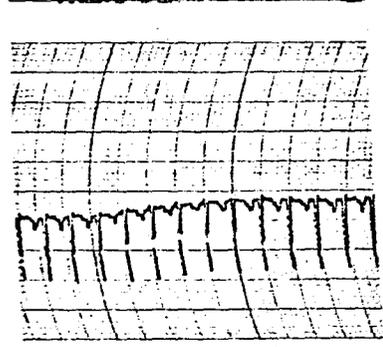
I



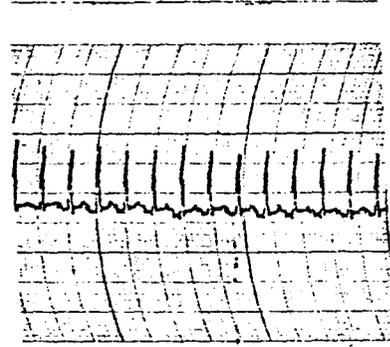
II



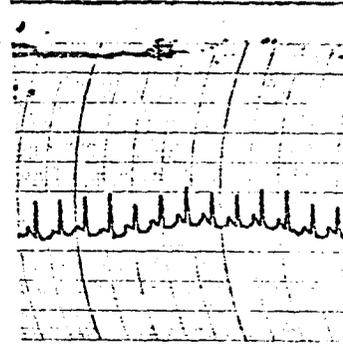
III



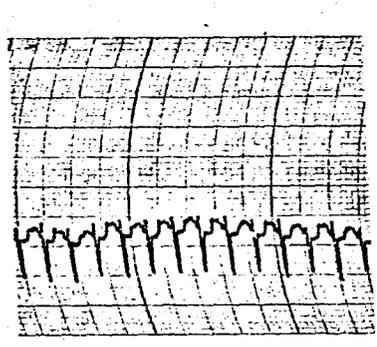
aVR



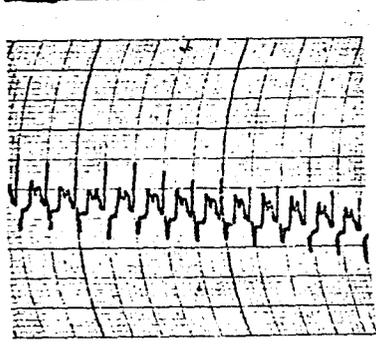
aVL



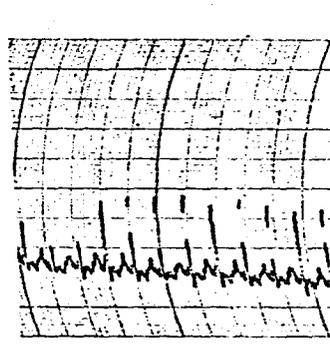
aVF



V1



V4

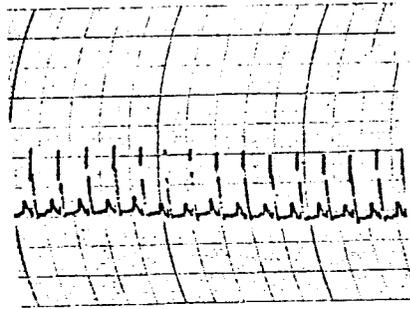


V6

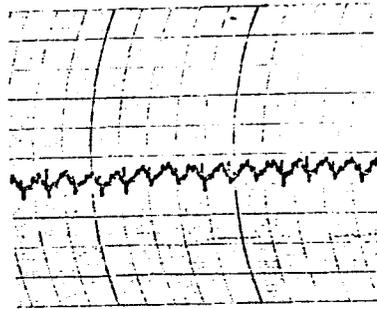
CASO Nº.9 E.C.G.24 horas despues de la administracion de la adriamicina.



I



II



III



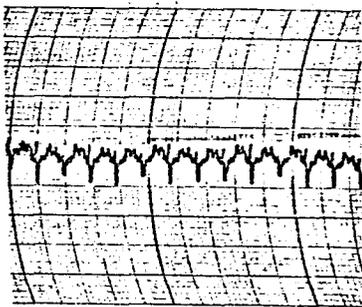
aVR



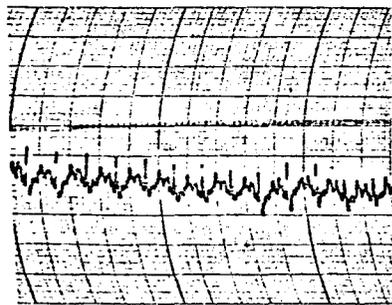
aVL



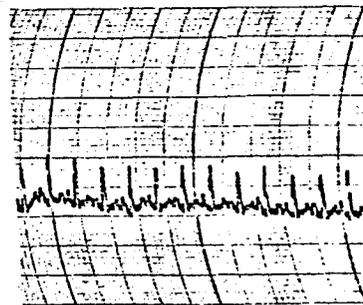
aVF



V1



V4



V6

COBAYA Nº 10

PESO. 1.000 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

3,6 mg/kg peso equivalente a 150 mg/m2.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA.

9 dias.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

Nota. Electrocardiograma previo anormal.

QRS. Aumento del voltaje a la 1ª semana.

ST. Descenso de 3,5 m/m a la 1ª semana.

T. Negatividad de 4,5 m/m a la 1ª semana.

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

ST. 3,5

T. 4,5

Total. 8

OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

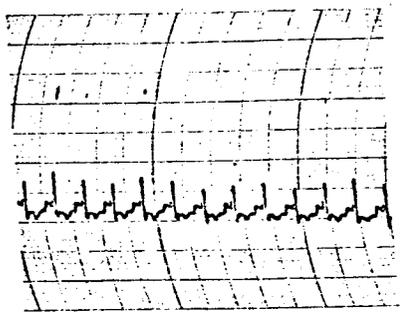
Anorexia al 4º dia.

ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

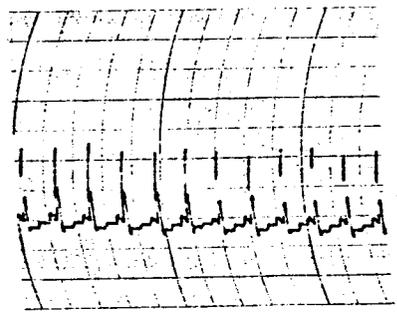
Peso. 780 gramos.

Estomago. Ulcera en curvatura mayor y antro pilorico, resto mucosa sangrante (gastritis hemorragica).

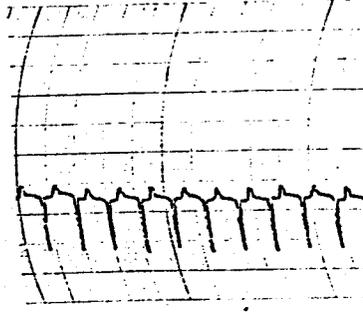
CASO Nº.10 E.C.G.Previo.



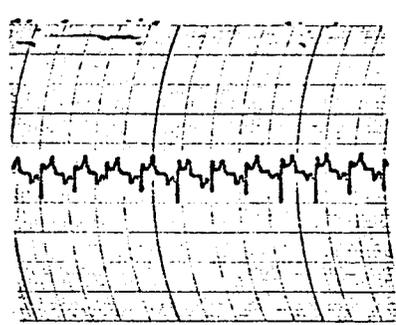
I



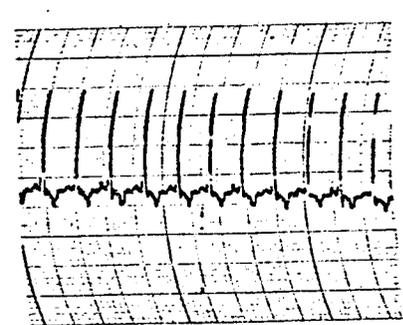
II



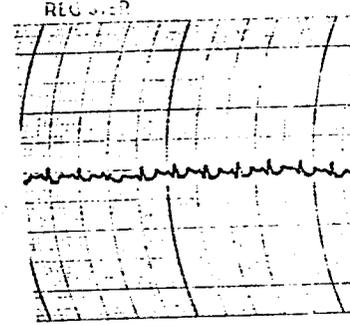
III



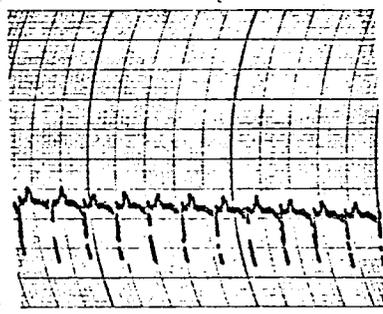
aVR



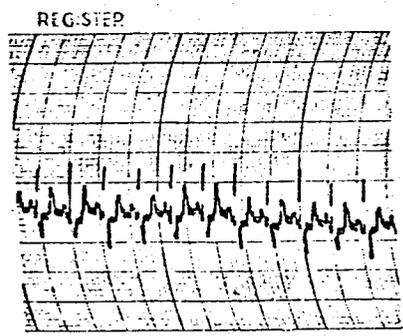
aVL



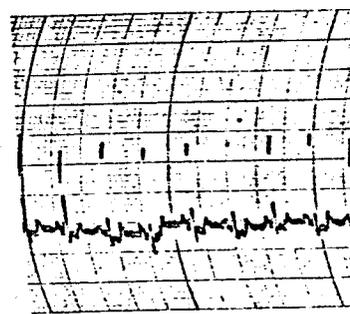
aVF



V1



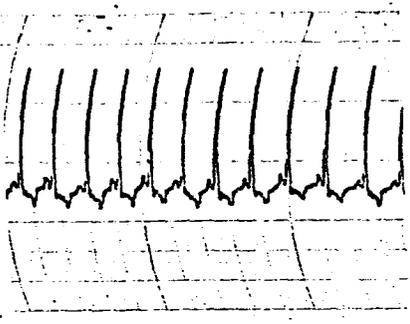
V4



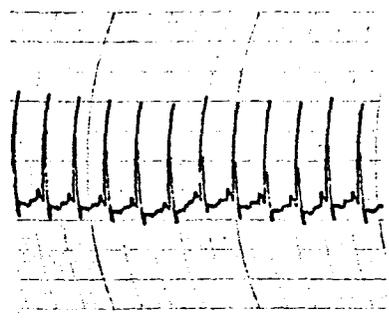
V6

CASO Nº.10

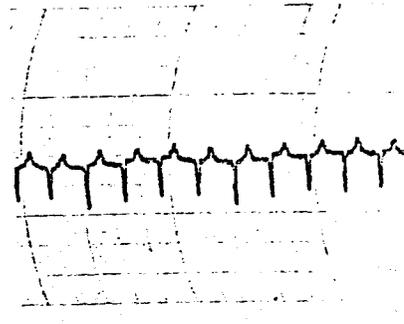
E.C.G. 1ª semana despues de la administracion de la adriamicina.



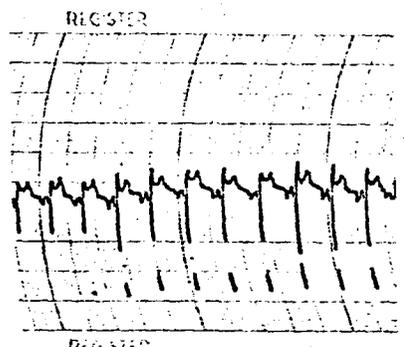
I



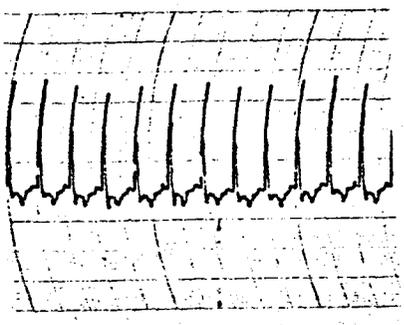
II



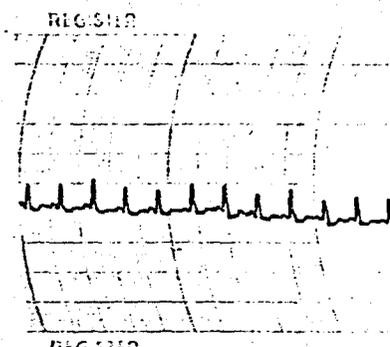
III



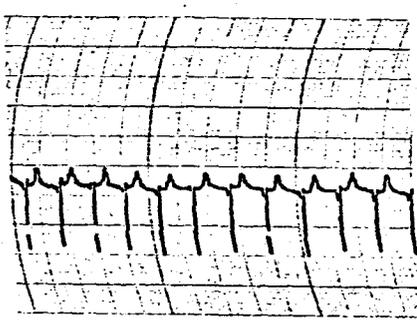
aVR



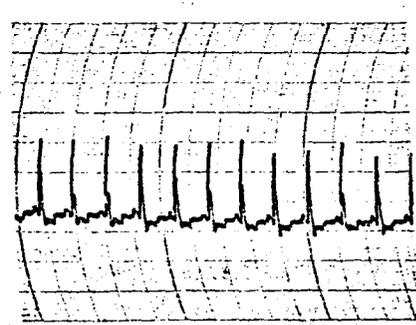
aVL



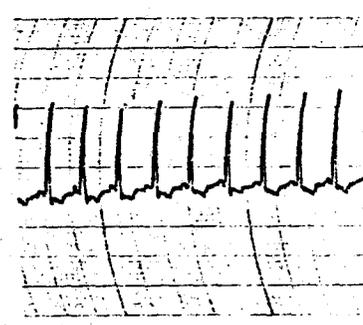
aVF



V1



V4



V6

COBAYA Nº 11

PESO. 1.000 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

3,6 mg/kg peso equivalente a 150 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA.

18 dias.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

Frecuencia. Taquicardia a la 1ª semana.

QRS. Aumento voltaje a la 1ª semana.

T. Negatividad de 5 m/m a la 2ª semana.

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

T.5

Total.5

OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

Anorexia al 10º dia.

ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

Peso. 850 gramos.

Epistaxis ambas fosas nasales.

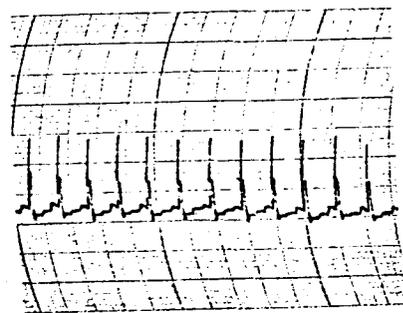
Estomago. Signos de gastritis hemorragica.

Mesenterio y asas intestinales con equimosis.

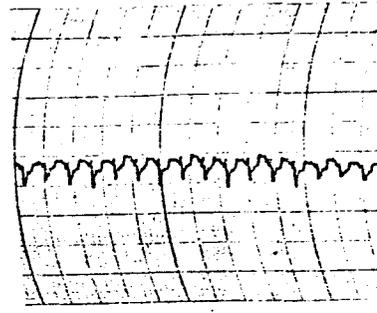
CASO Nº.11 E.C.G.Previo.



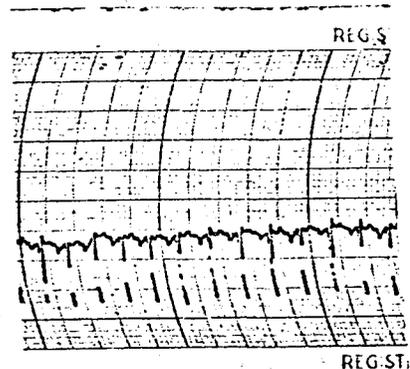
I



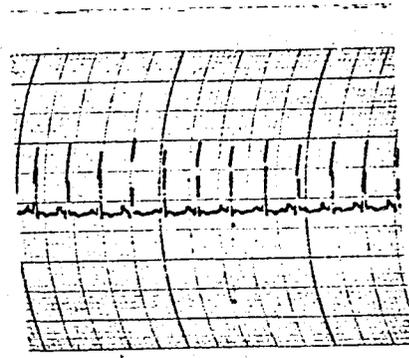
II



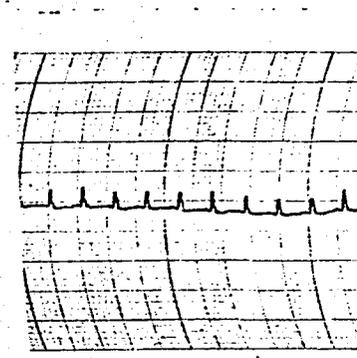
III



aVR



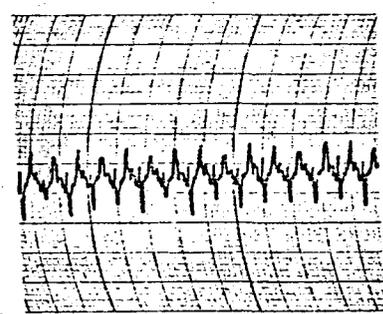
aVL



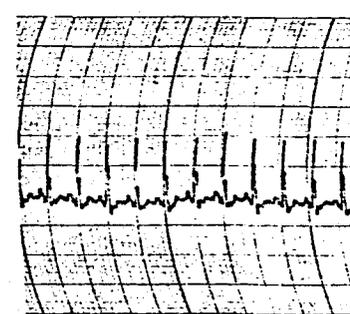
aVF



V1



V4



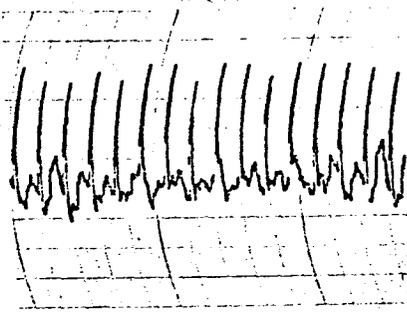
V6

CASO Nº.11

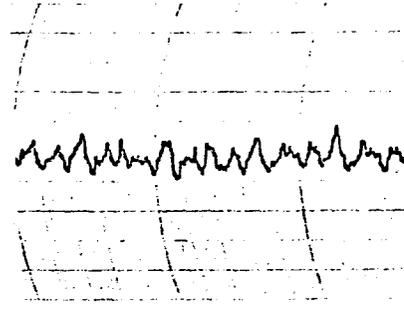
E.C.G. 2ª semana despues de la administracion de la adriamicina.



I

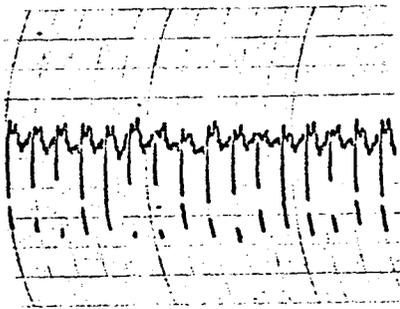


II

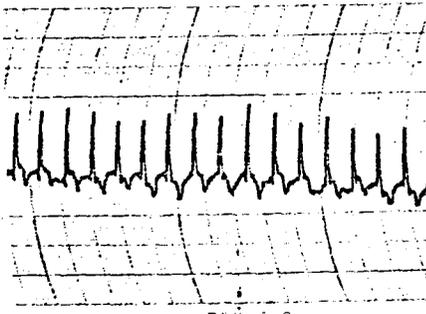


III

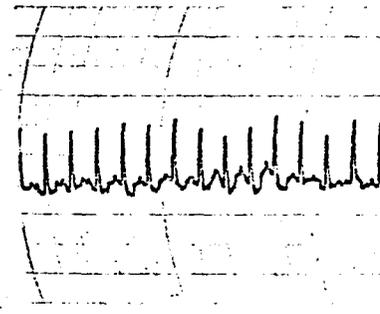
REG 51 P



aVR



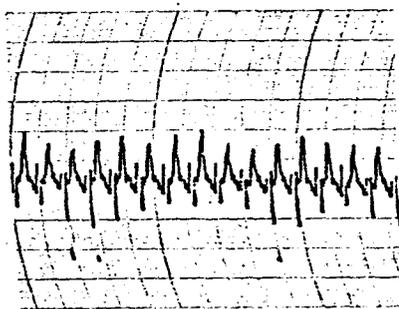
aVL



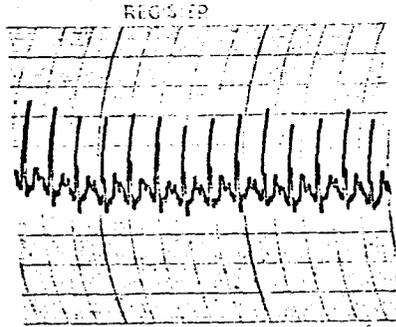
aVF

REG 51 R

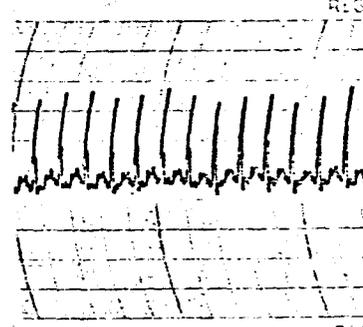
REG 51 P



V1



V4



V6

REG 51 P

REG 51 P

REG 51 P

REG 51 P

COBAYA Nº 12

PESO. 800 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

2,4 mg/kg peso equivalente a 100 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA.

20 dias.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

Frecuencia. Bradicardia a la 1<sup>a</sup> semana.

QRS. Disminucion del voltaje a la 1<sup>a</sup> semana.

ST. Descenso de 2 m/m a las 72 horas.

T. Negatividad de 3 m/m a las 24 horas.

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

ST. 2

T. 3

Total. 5

OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

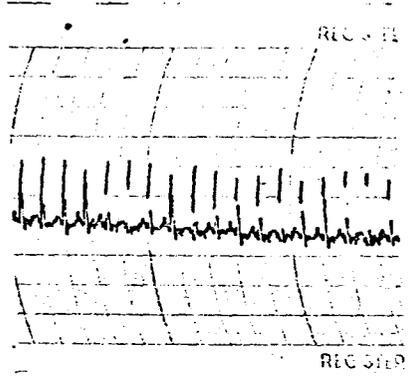
Anorexia al 14<sup>o</sup> dia.

ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

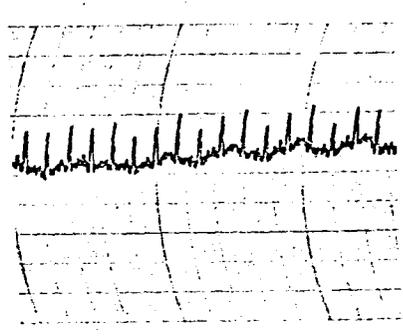
Peso. 550 gramos.

No se efectuó necropsia.

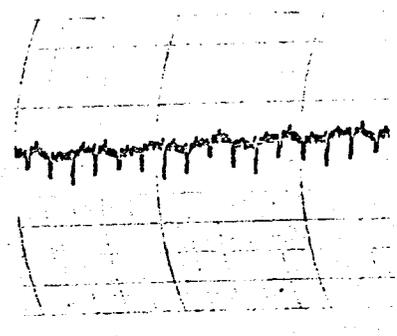
LASU N° 12 E.C.G. Previo.



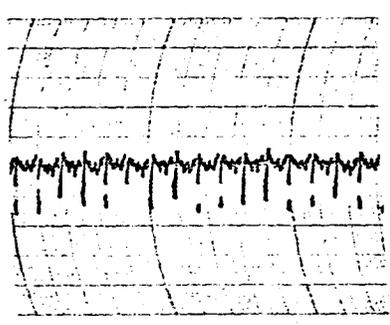
I



II



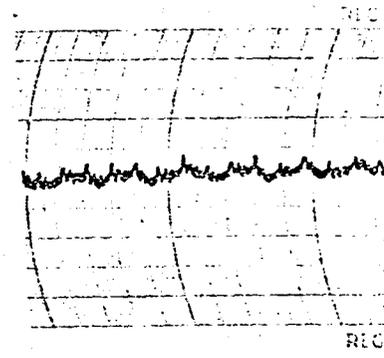
III



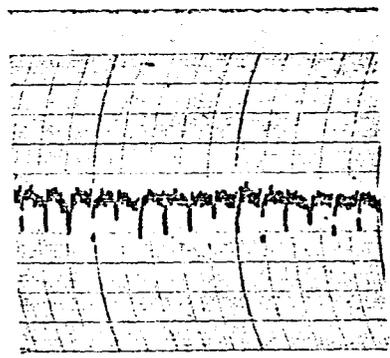
aVR



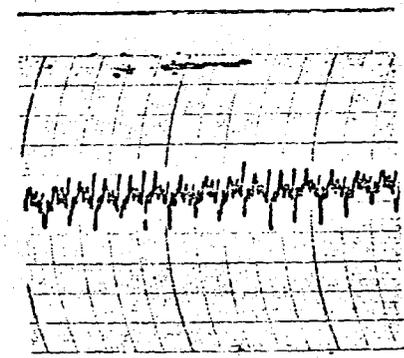
aVL



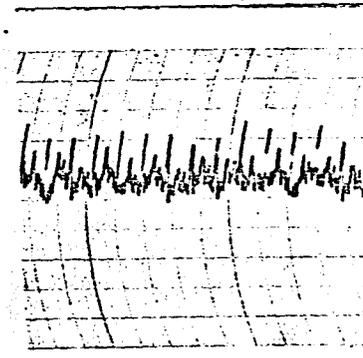
aVF



V1



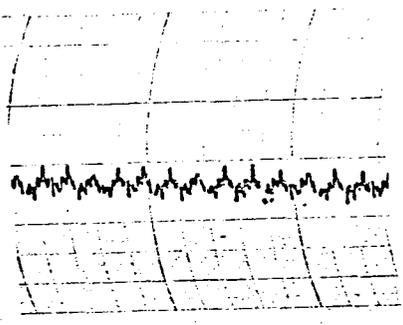
V4



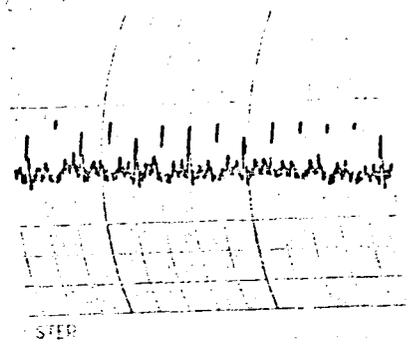
V6

CASO Nº.12

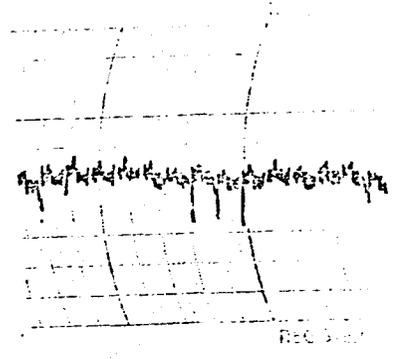
E.C.G. 24 horas despues de la administracion de la adriamicina.



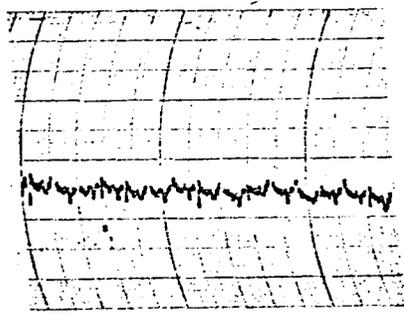
I



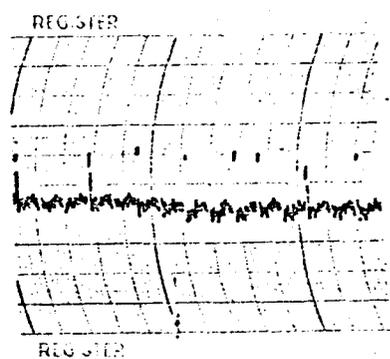
II



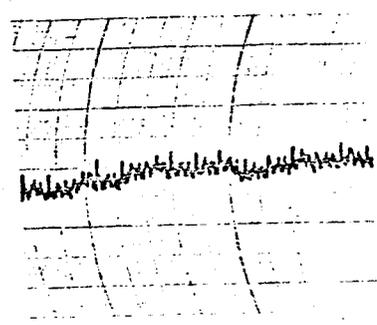
III



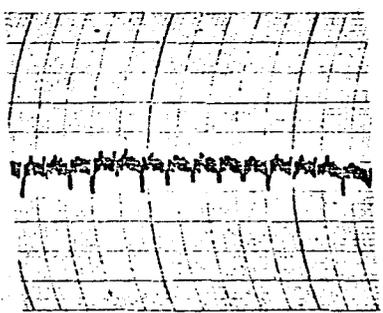
aVR



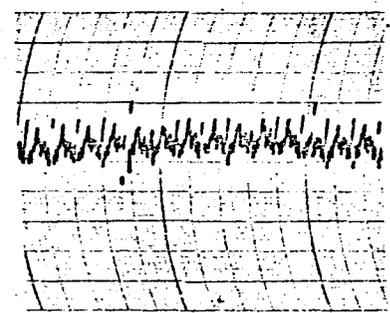
aVL



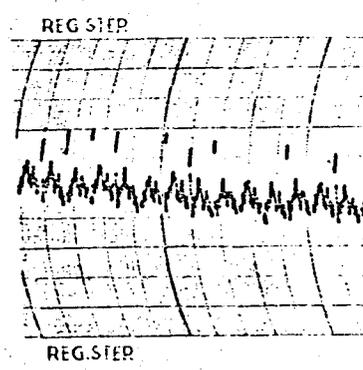
aVF



V1

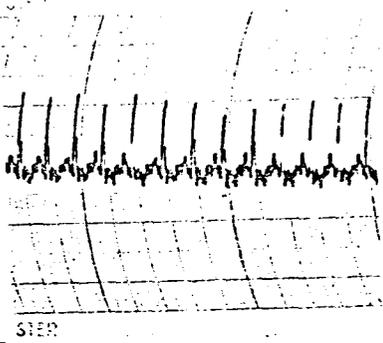


V4



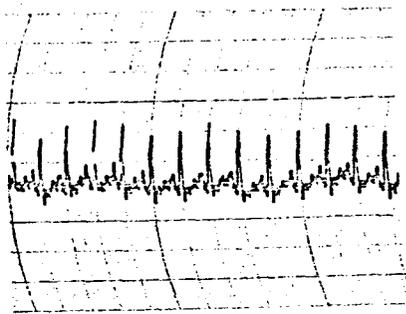
V6

CASO Nº.12 E.C.G.72 horas despues de la administracion de la adriamicina.

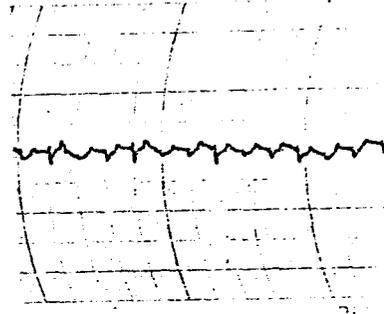


STER

I

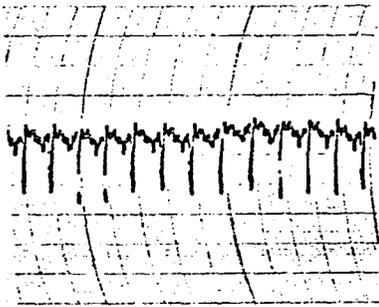


II

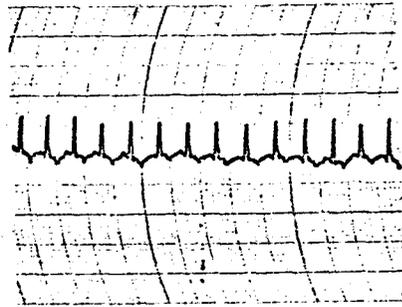


REC

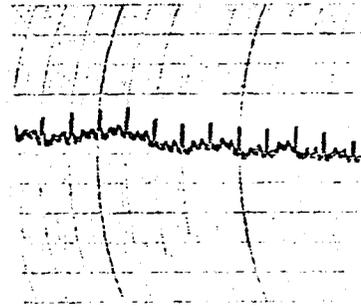
III



aVR



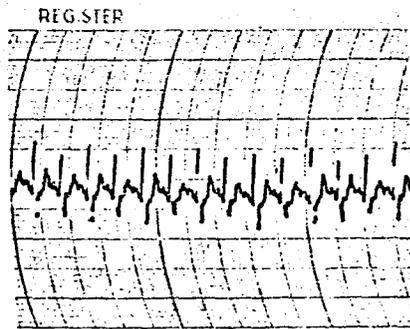
aVL



aVF



V1



REG. STER

REG. STER

V4



V6

COBAYA Nº 13

PESO. 850 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

2,4 mg/kg peso equivalente a 100 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA.

27 dias.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

Frecuencia. Taquicardia a la 2ª semana.

QRS. Onda Q de 3 m/m a las 72 horas, 2ª inyeccion

ST. Descenso de 2 m/m a las 72 horas.

T. Negatividad de 3,5 m/m a las 24 horas.

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

QRS. 3

ST. 2

T. 3,5

Total. 8,5

OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

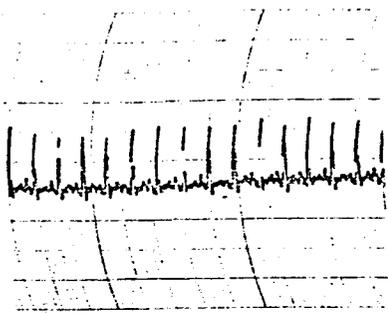
Anorexia al 22º dia.

ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

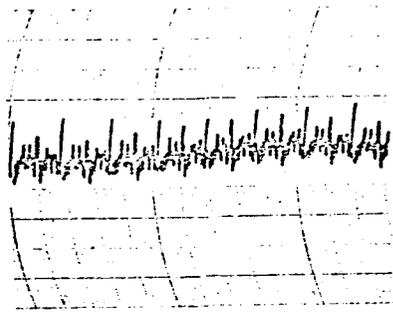
Peso. 600 gramos.

Zona isquemica en ventriculo derecho.

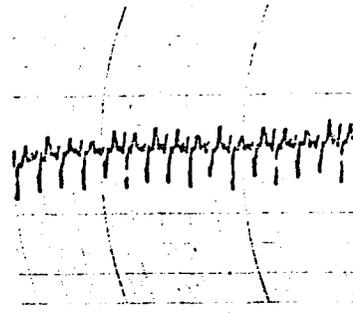
CASC Nº.13 E.C.G.Previo.



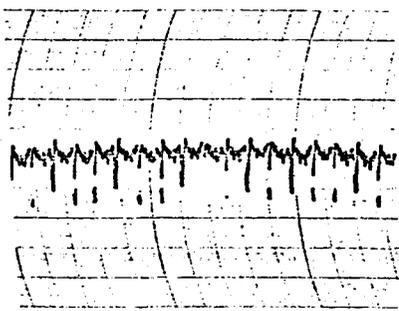
I



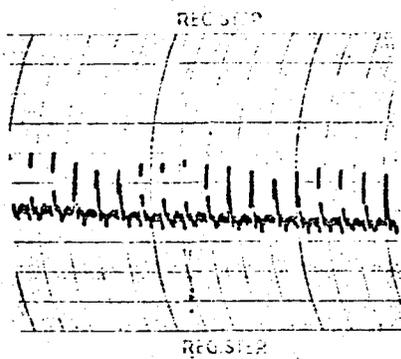
II



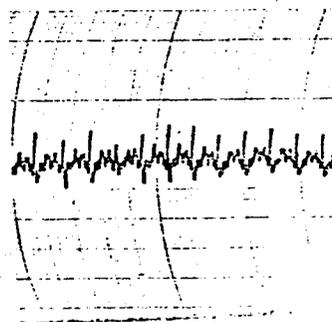
III



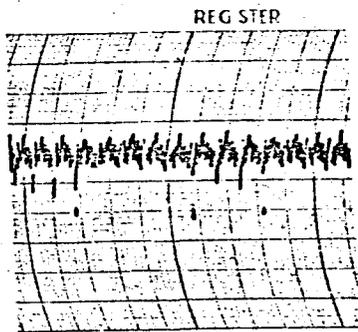
aVR



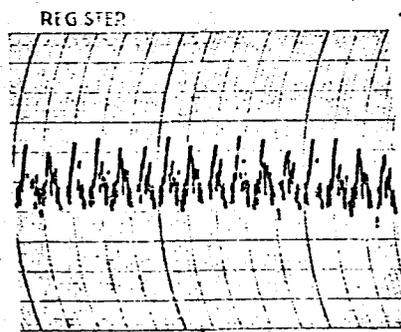
aVL



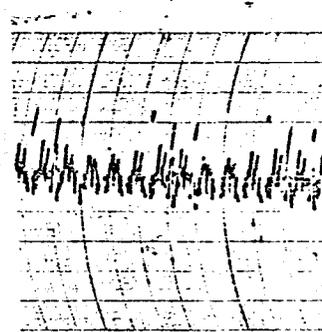
aVF



V1

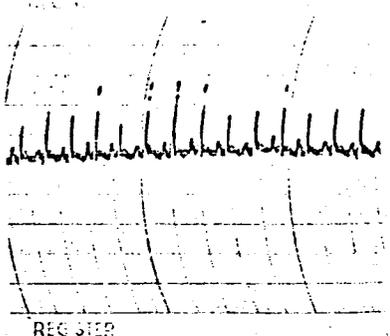


V4



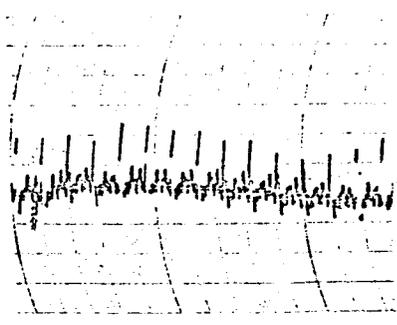
V6

CASO Nº.13 E.C.G.24 horas despues de la administracion de la adriamicina.

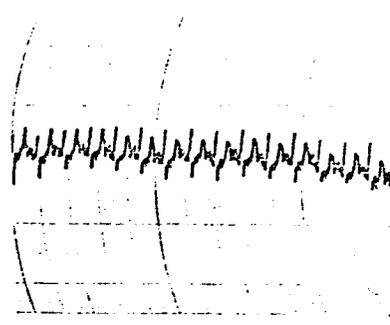


REG STEP

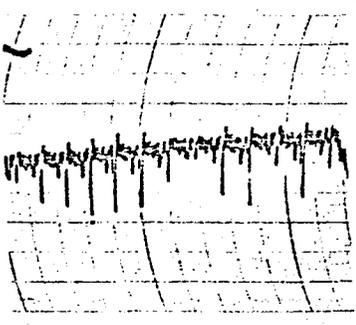
I



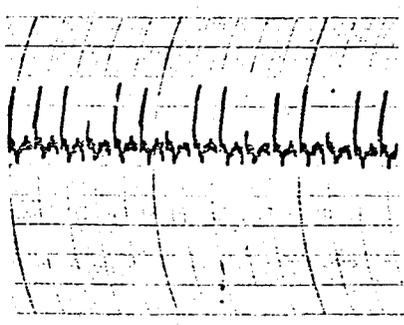
II



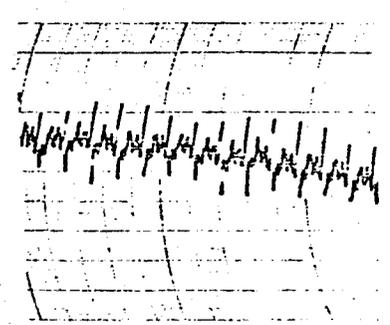
III



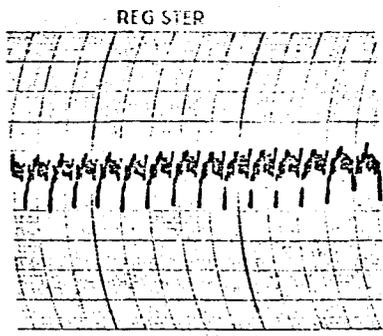
aVR



aVL



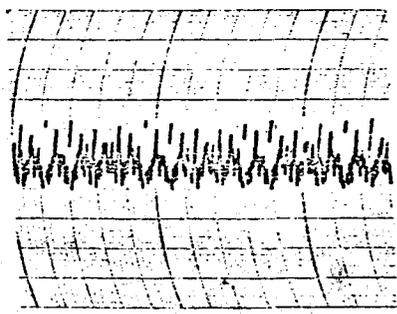
aVF



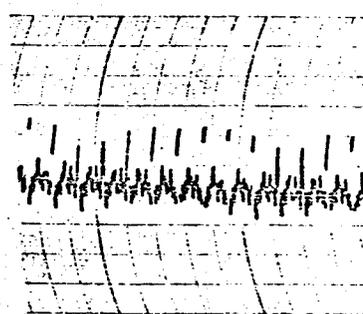
REG STEP

REG STEP

V1



V4



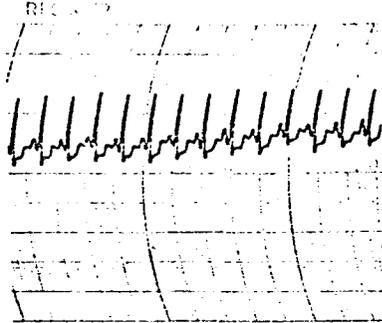
V6

CASU Nº. 13

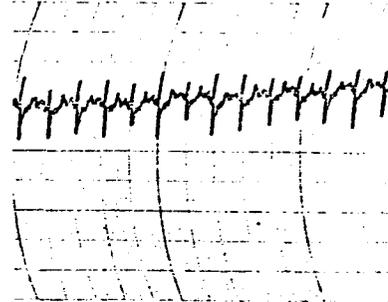
E.C.G. 72 horas despues de la administracion de la adriamicina.



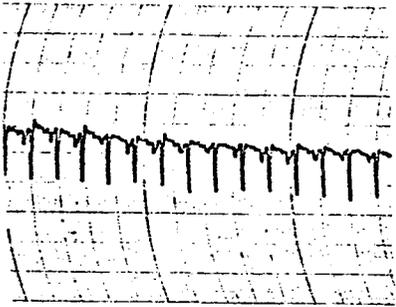
I



II



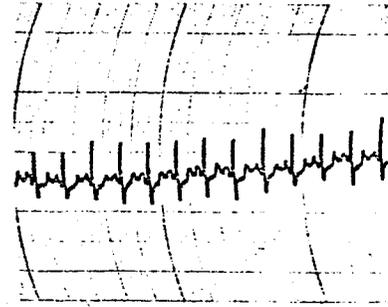
III



aVR



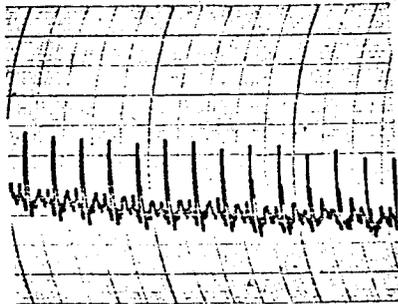
aVL



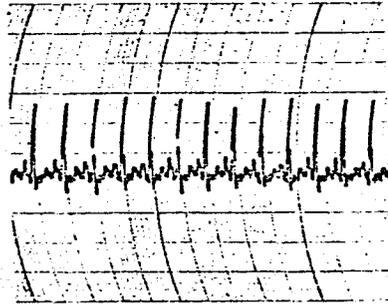
aVF



V1



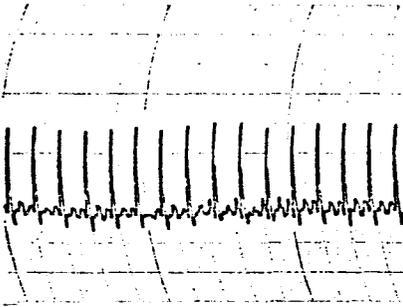
V4



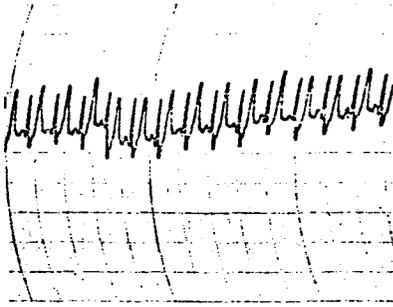
V6

CASO Nº.13

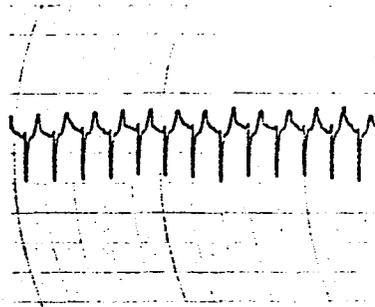
E.C.G. 72 horas despues de la administracion 2ª de la adriamicina.



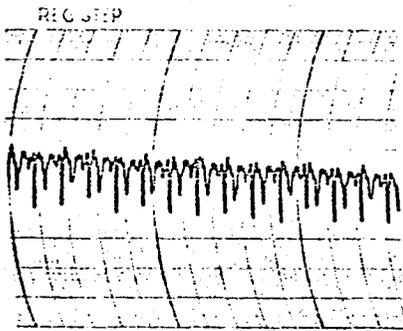
I



II

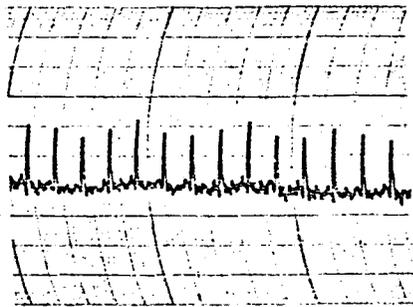


III

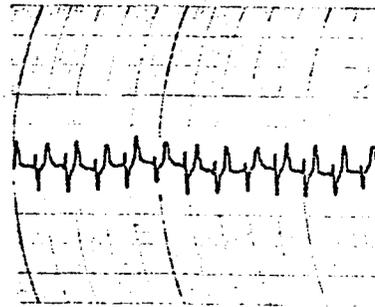


REG. STEP

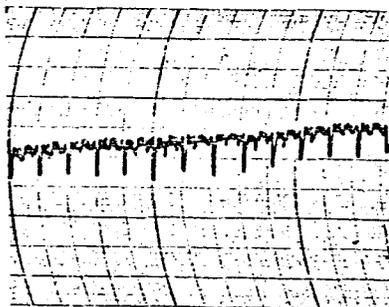
aVR



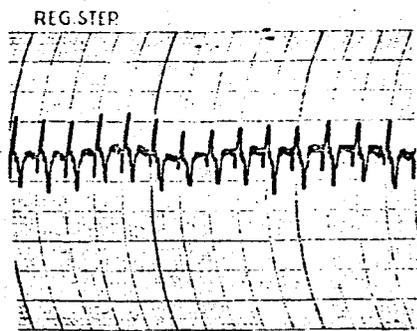
aVL



aVF

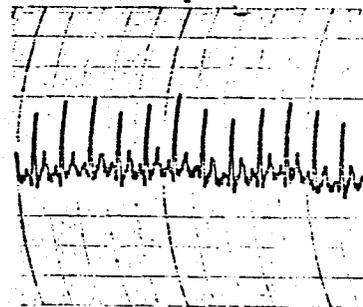


V1



REG. STEP

V4



V6

COBAYA Nº 14

PESO. 1.000 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

2,4 mg/kg peso equivalente a 100 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA.

13 dias.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

ST. Ascenso de 1 m/m a las 24 horas.

T. Negatividad de 3,5 m/m a las 24 horas.

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

ST. 1

T. 3,5

Total. 4,5

OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

Anorexia al 5º dia.

ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

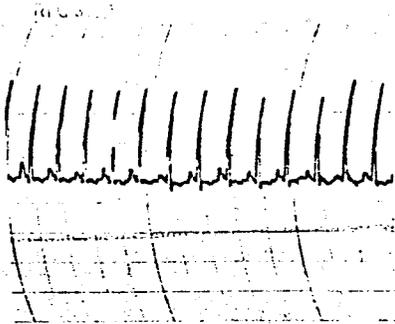
Peso. 750 gramos.

Estomago. Pequeña ulcera en antro pilorico, resto signos de gastritis hemorragica.

Equimosis y pequeñas hemorragias en mesenterio.

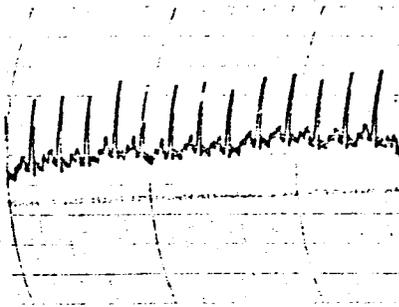
CASO Nº.14

E.C.G.Previo.

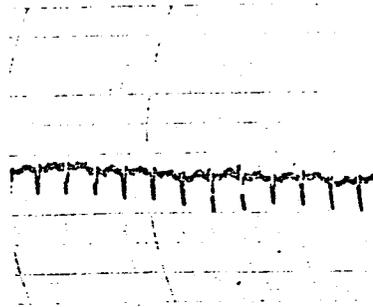


RLC STEP

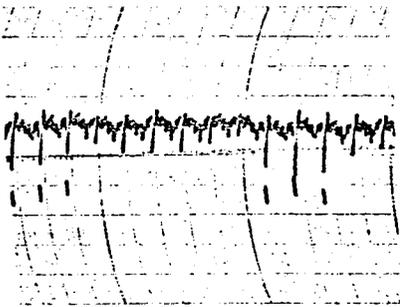
I



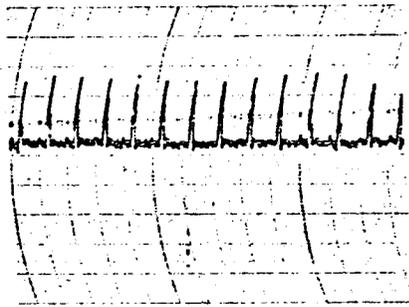
II



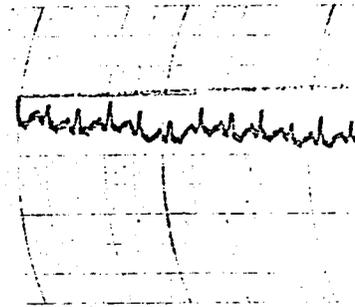
III



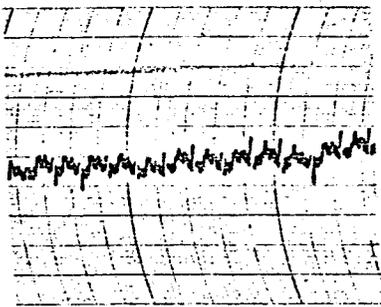
aVR



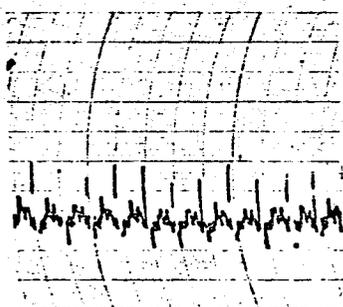
aVL



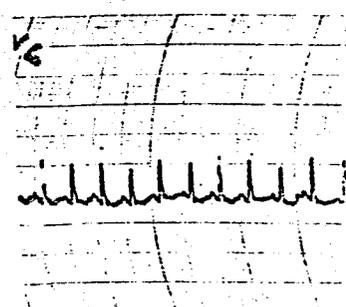
aVF



V1



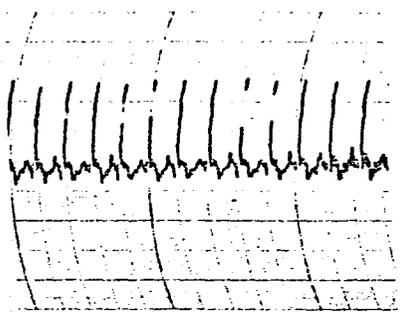
V4



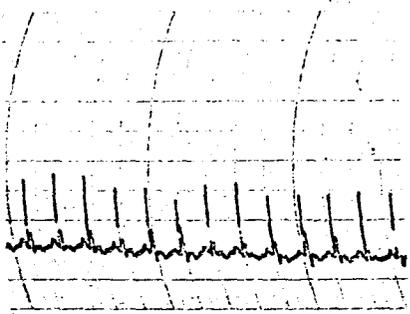
V6

CASO Nº.14

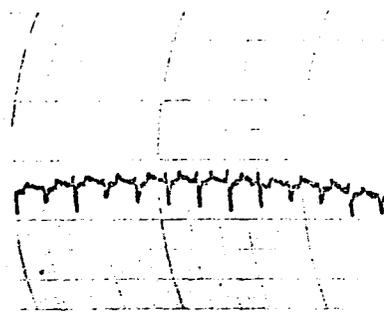
E.C.G. 24 horas despues de la administracion de la adriamicina.



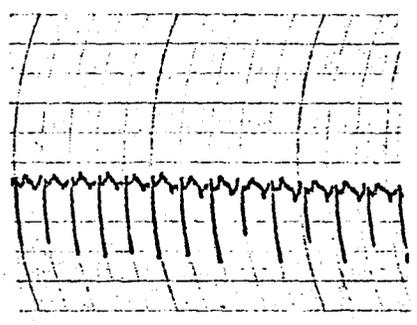
I



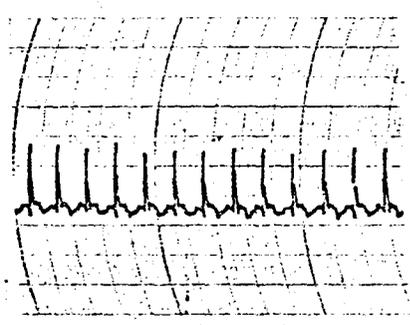
II



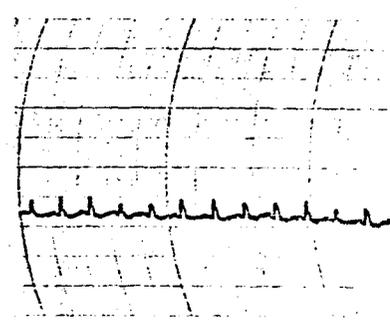
III



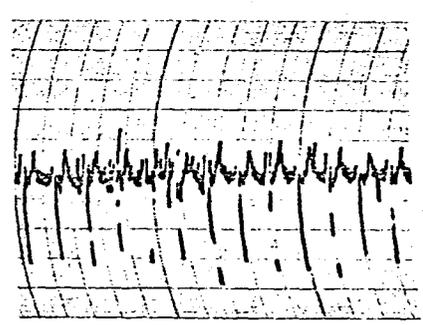
aVR



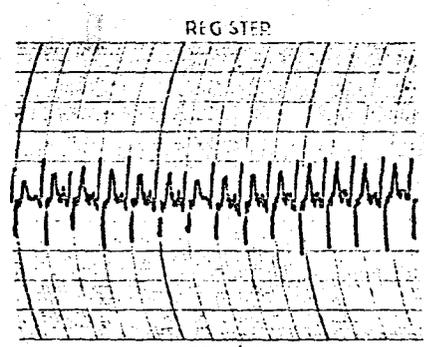
aVL



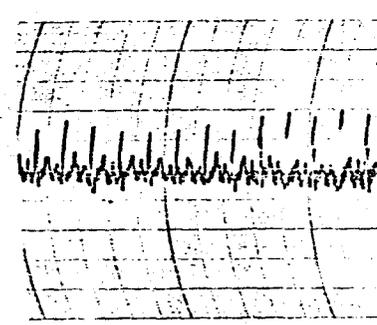
aVF



V1



V4



V6

COBAYA Nº 15

PESO. 875 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

1,7 mg/kg peso equivalente a 75 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA.

36 dias.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

Frecuencia, Bradicardia a la 2ª semana, 2ª inyección

ST. Descenso de 2,5 m/m a la 2ª ,, ,, ,,

T. Negatividad de 4 m/m a las 24 horas.

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

ST. 2,5

T. 4

Total. 6,5

OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

Anorexia al mes.

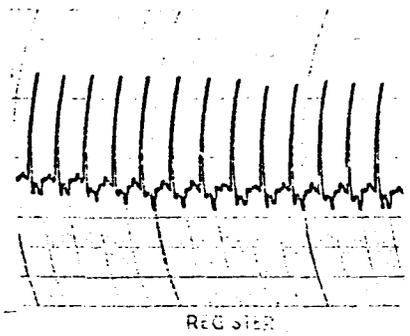
ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

Peso. 650 gramos.

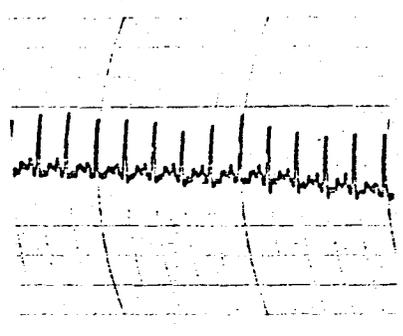
Estomago con zonas hemorragicas.

CASO Nº.15

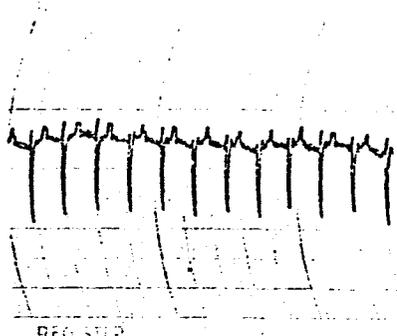
E.C.G.Previo.



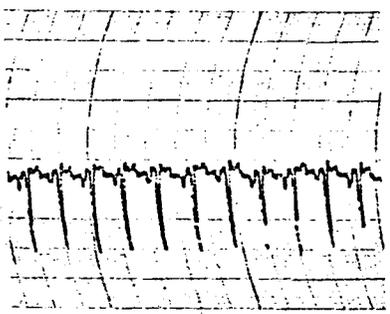
I



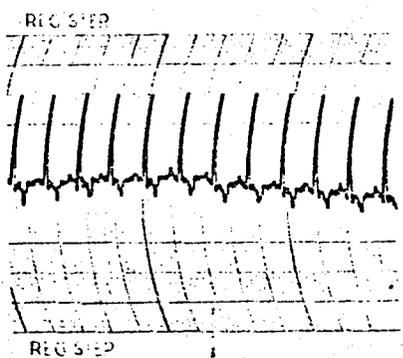
II



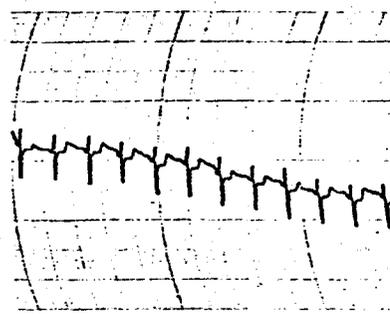
III



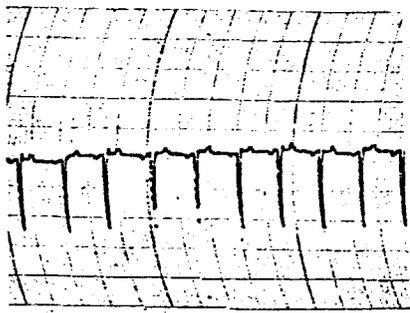
aVR



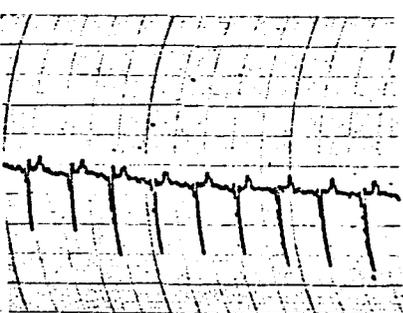
aVL



aVF



V1



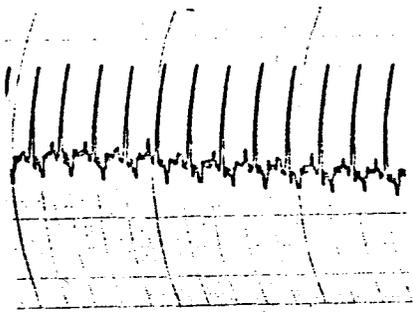
V4



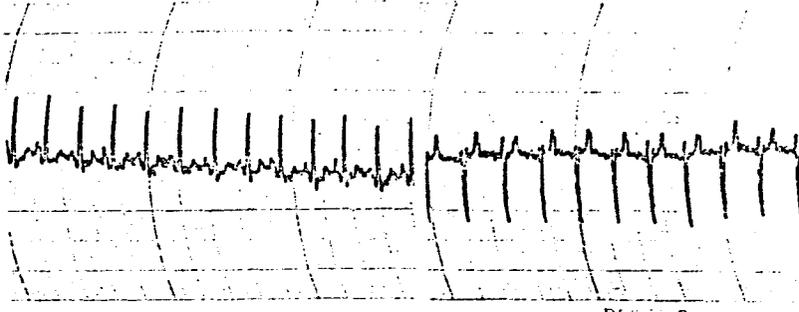
V6

CASO Nº.15

E.C.G.24 horas despues de la administracion de la adriamicina.



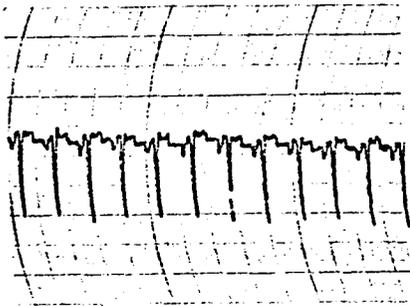
I



II

III

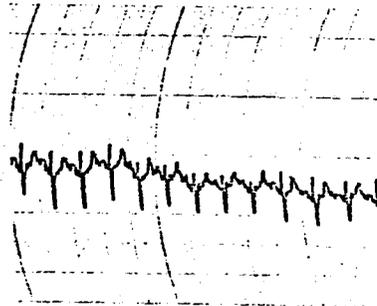
REG STE



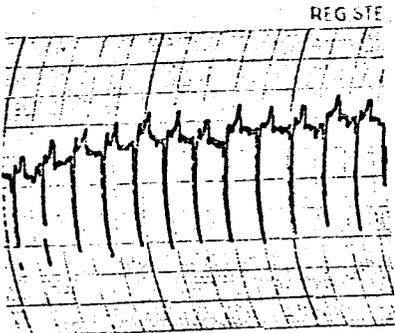
aVR



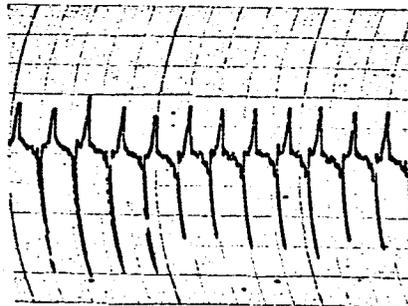
aVL



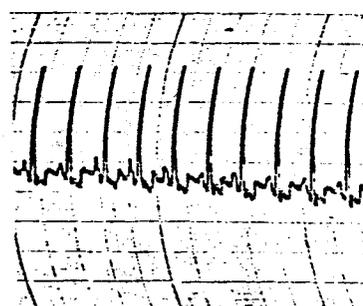
aVF



V1



V4

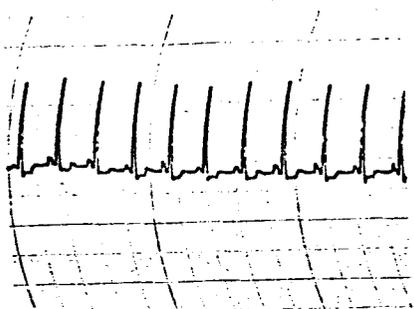


V6

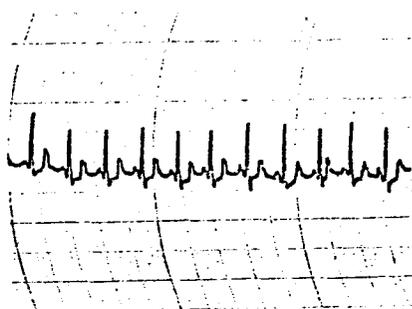
REG STE

CASO Nº.15

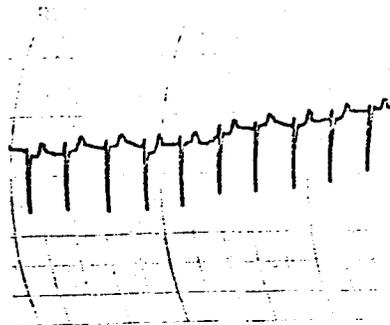
E.C.G. 2ª semana despues de la administracion de la adriamicina.



I

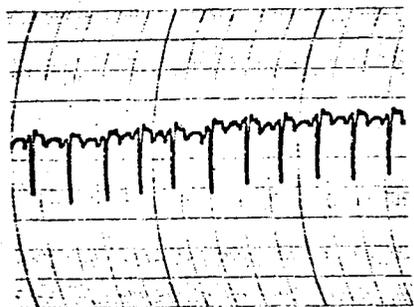


II

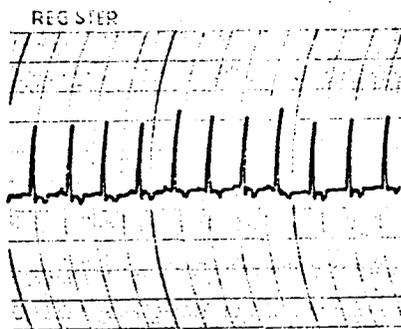


REG STEP

III

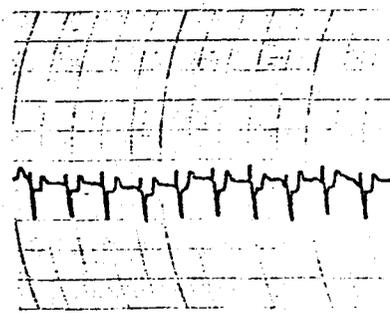


aVR

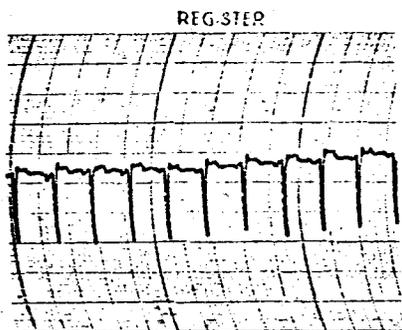


REG STEP

aVL



aVF



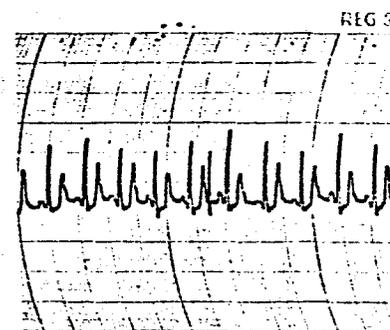
REG STEP

REG STEP

V1



V4



REG STEP

REG STEP

V6

COBAYA Nº 16

PESO. 675 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

2,4 mg/kg peso equivalente a 100 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA.

30 dias.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

QRS. Onda Q de 3 m/m a la 2ª semana.

ST. Ascenso de 3,5 m/m a las 24 horas.

T. Negatividad de 4 m/m a la 1ª semana, 2ª inyección

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

QRS. 3

ST. 3,5

T. 4

Total. 10,5

OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

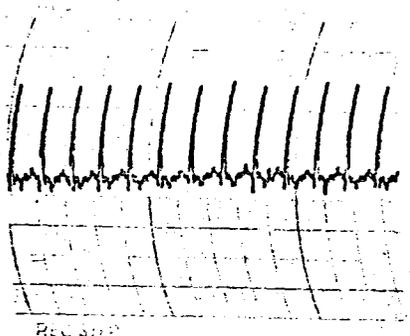
Anorexia a los 22ª dia.

ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

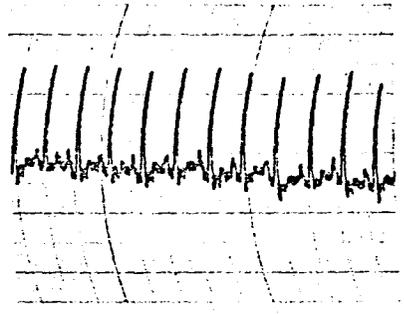
Peso. 500 gramos.

Estomago con signos de gastritis hemorragica.

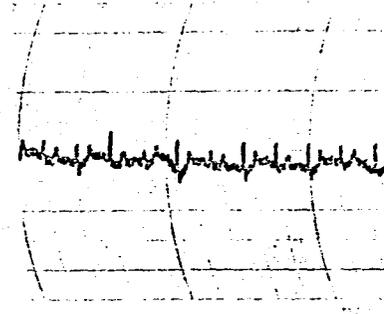
CASO Nº.16 E.C.G.Previo.



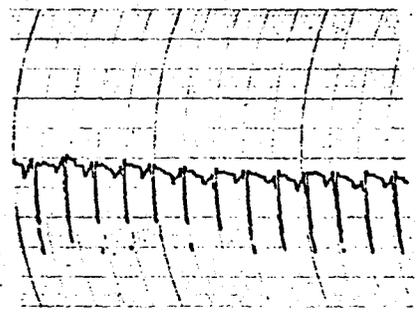
I



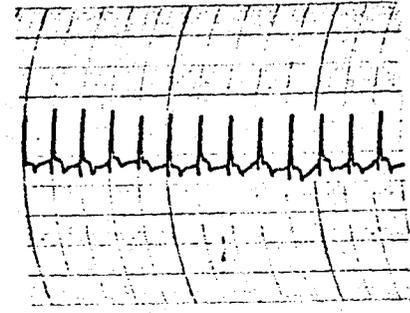
II



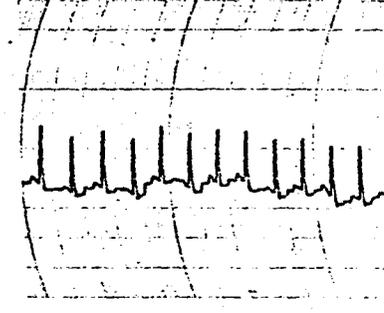
III



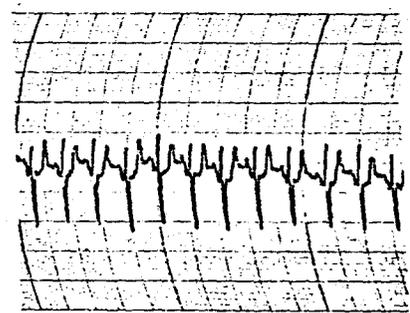
aVR



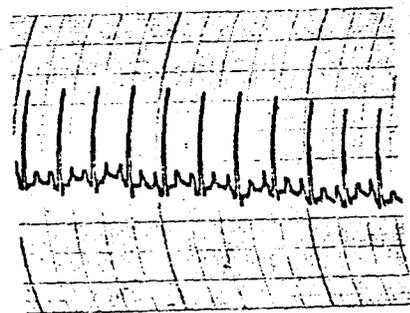
aVL



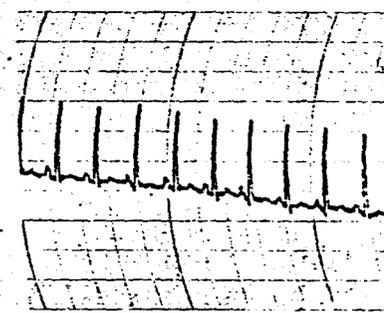
aVF



V1

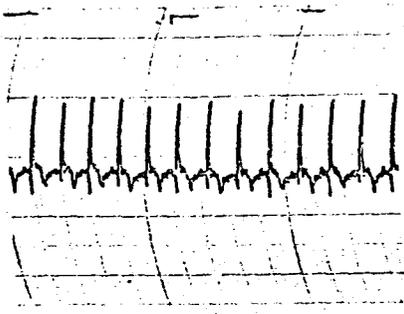


V4

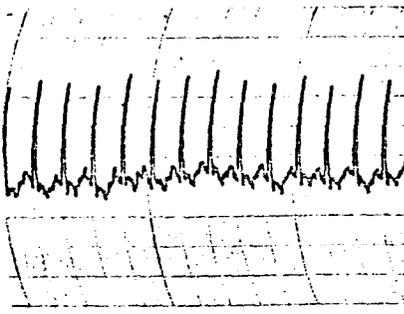


V6

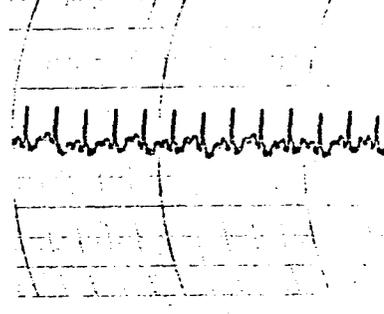
CASO Nº.16 E.C.G.24 horas despues de la administracion de la adriamicina.



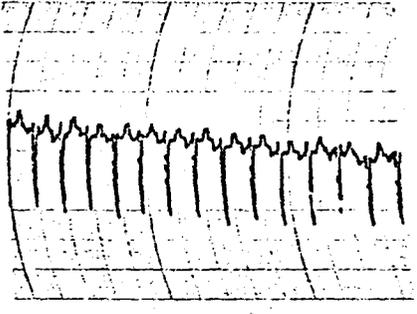
I



II



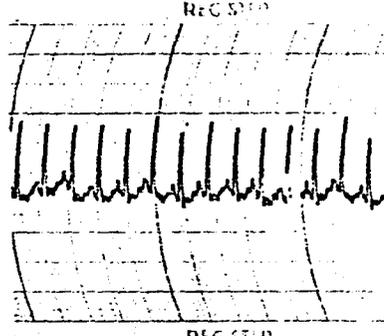
III



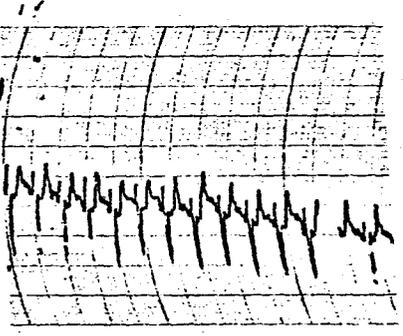
aVR



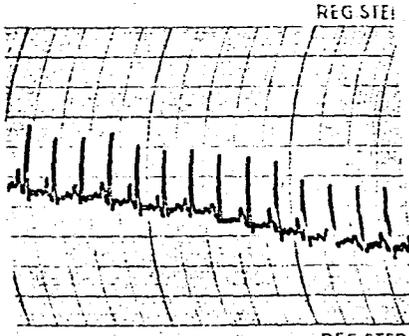
aVL



aVF



V1



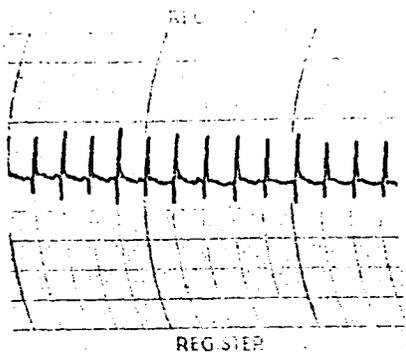
V4



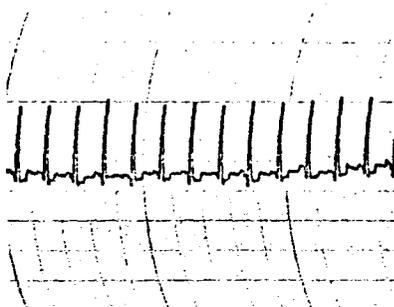
V6

CASO Nº.16

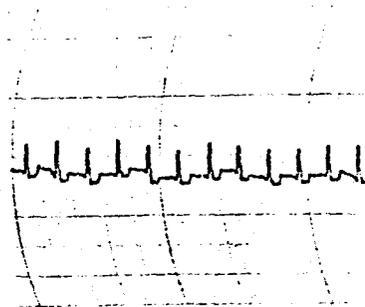
E.C.G. 2ª semana despues de la administracion de la adriamicina.



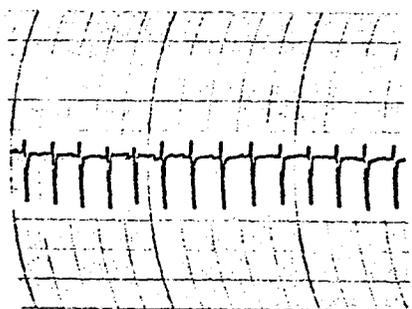
I



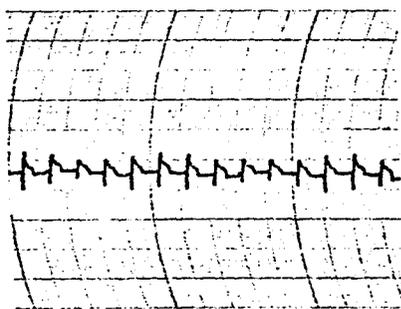
II



III



aVR



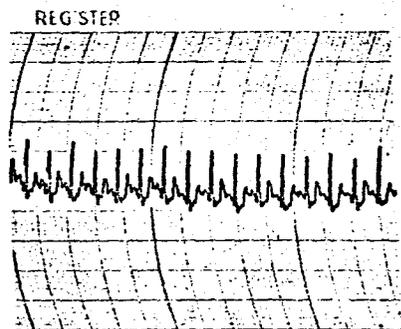
aVL



aVF



V1



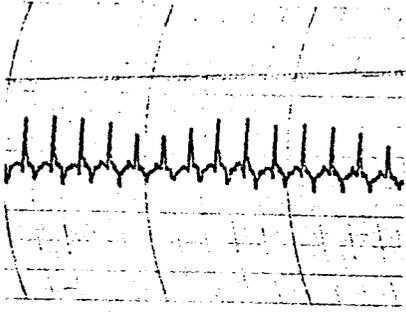
V4



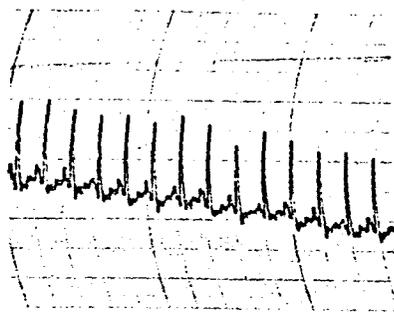
V6

CASO Nº.16

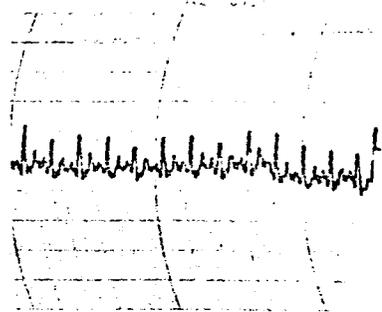
E.C.G. 1ª semana despues de la 2ª administracion de la adriamicina.



I



II



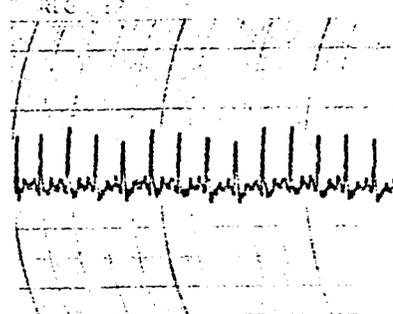
III



aVR



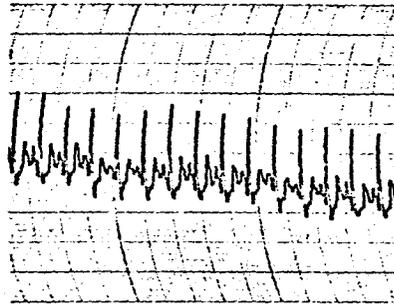
aVL



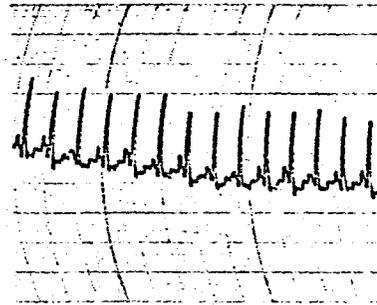
aVF



V1  
EXITUS A LOS 30 DIAS.



V4



V6

NECROPSIA. ESTOMAGO HEMORRAGICO.  
PESO 500 gms.

COBAYA Nº 17

PESO.800 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

2,4 mg/kg peso equivalente a 100 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA.

72 horas.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

ST.Descenso de 2 m/m a las 24 horas.

T.Negatividad de 2 m/m a las 24 horas.

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

ST.2

T.2

Total.4

OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

Ninguna.

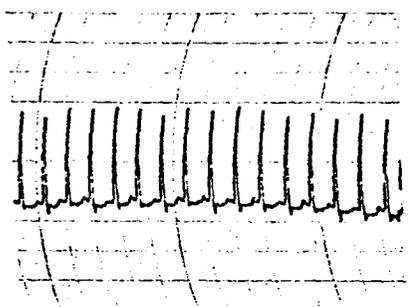
ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

Peso.675 gramos.

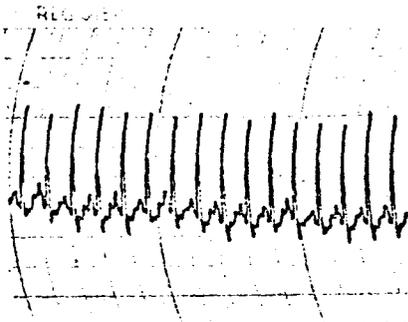
Capsulas suprarrenales con zonas hemorragicas  
y edematosas.

CASO Nº.17

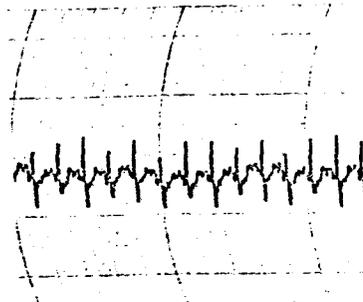
E.C.G Previo.



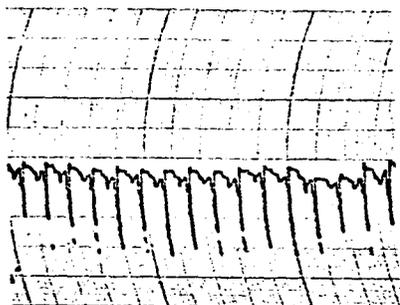
I



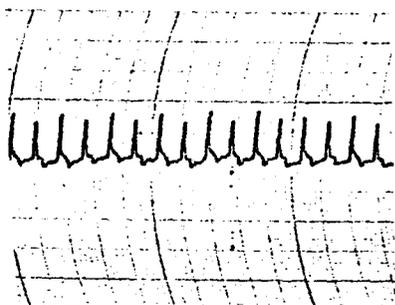
II



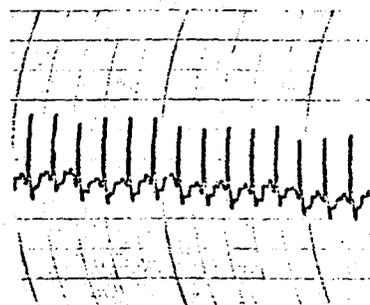
III



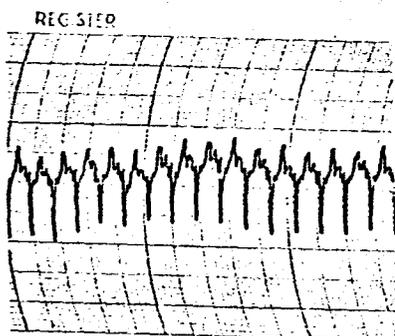
aVR



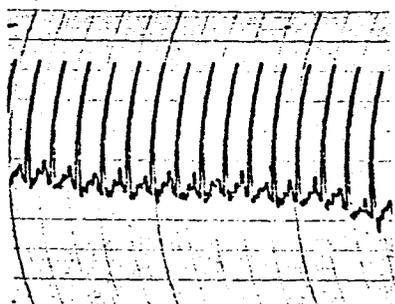
aVL



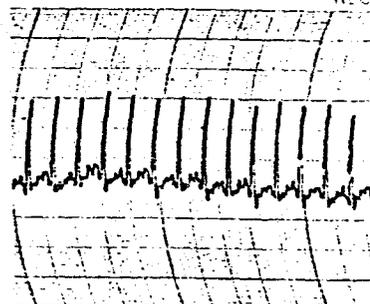
aVF



V1



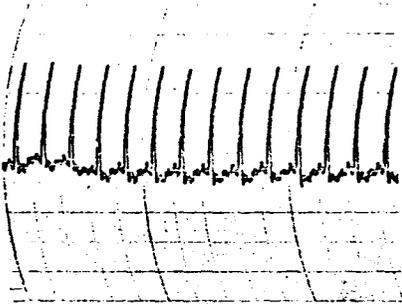
V4



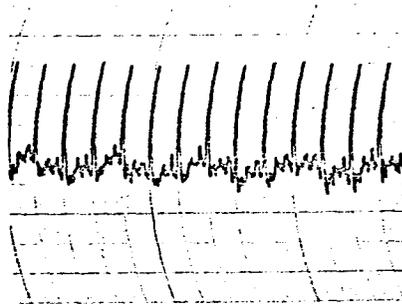
V6

CASD Nº.17

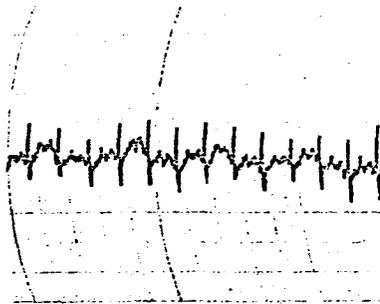
E.C.G. 24 horas despues de la administracion de la adriamicina.



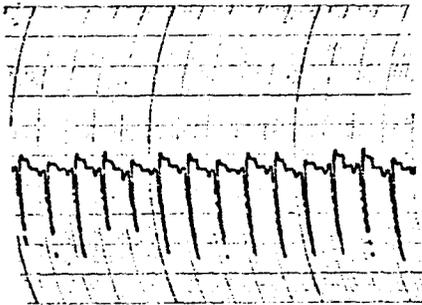
I



II



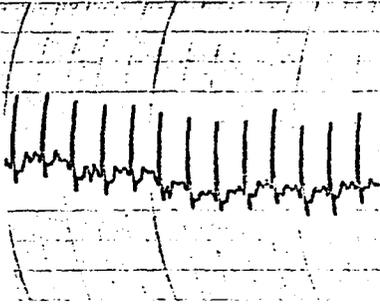
III



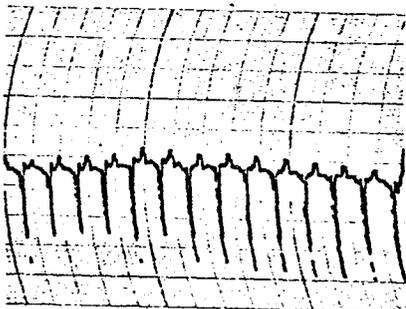
aVR



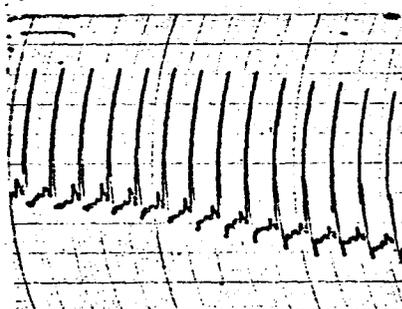
aVL



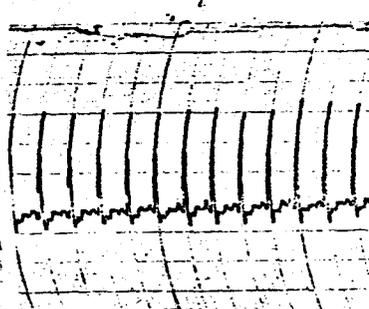
aVF



V1



V4



V6

COBAYA Nº 18

PESO. 800 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

1,7 mg/kg peso equivalente a 75 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA.

32 dias.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

Frecuencia, Taquicardia a la 3<sup>a</sup> semana.

QRS. Onda q a las 24 horas de 1,5 m/m.

ST. Descenso de 3 m/m a la 1<sup>a</sup> semana.

T. Aplanamiento de 1 m/m a las 24 horas.

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

QRS. 1,5

ST. 3

T. 1

Total. 5,5

OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

Anorexia al 25<sup>a</sup> dia.

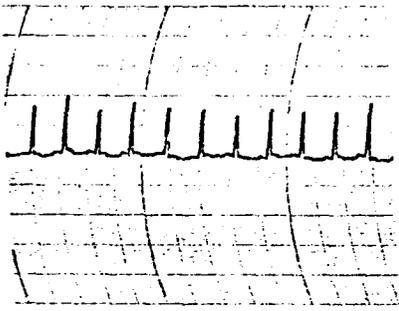
ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

Peso. 600 gramos.

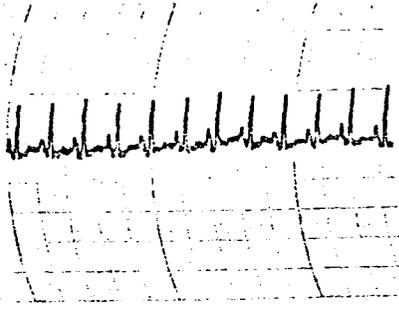
Hipertrofia ventriculo izquierdo.

CASO Nº.18

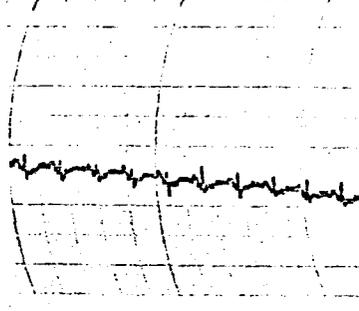
E.C.G.Previo.



I



II



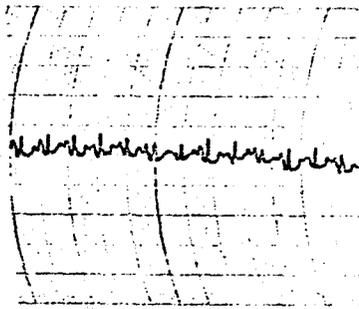
III



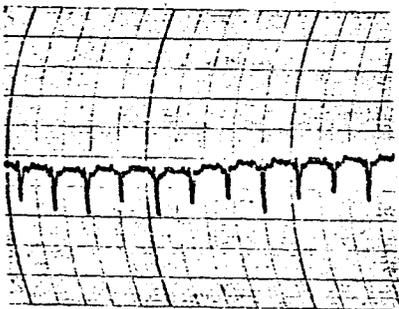
aVR



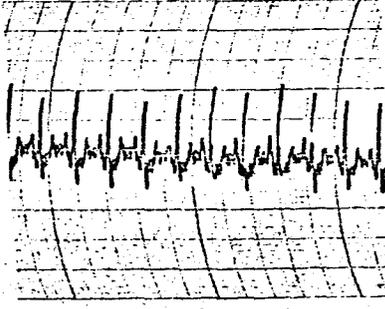
aVL



aVF



V1

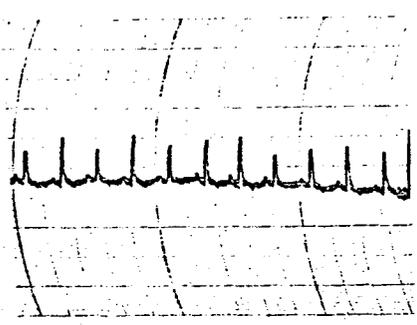


V4

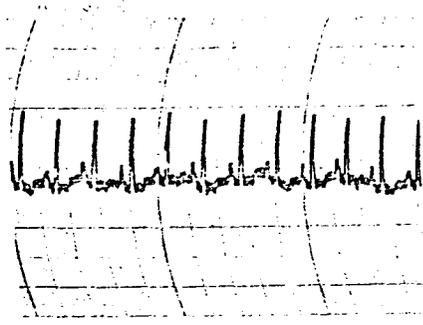


V6

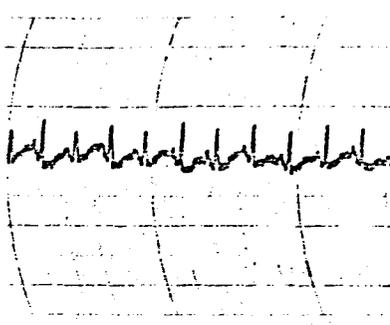
CASO Nº.18 E.C.G. 24 horas despues de la administracion de la adriamicina.



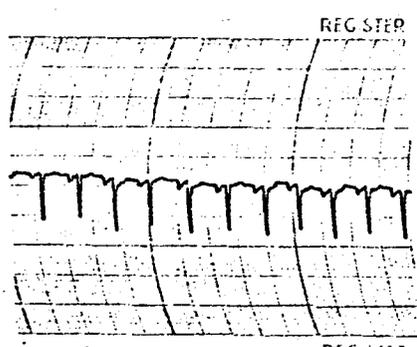
I



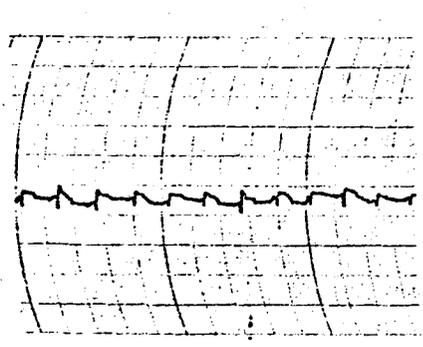
II



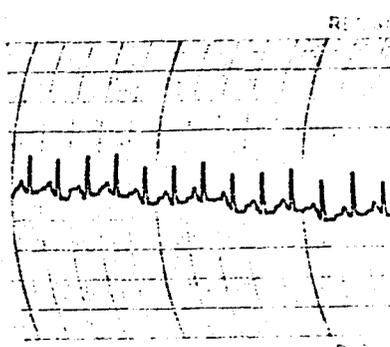
III



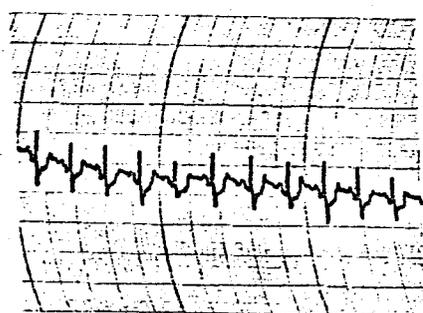
aVR



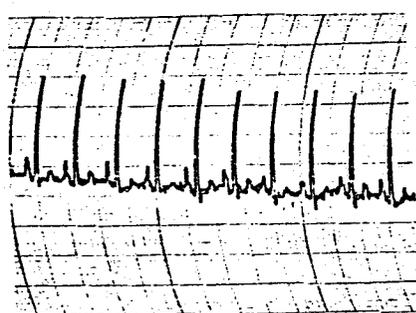
aVL



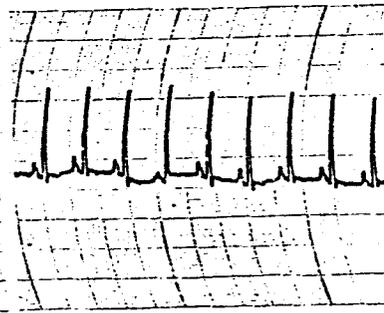
aVF



V1



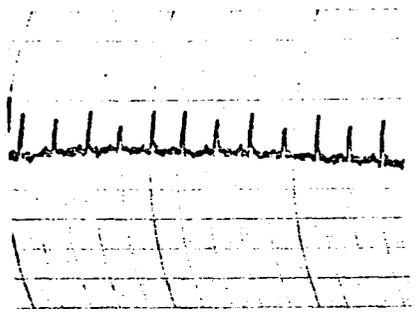
V4



V6

CASO N° 10

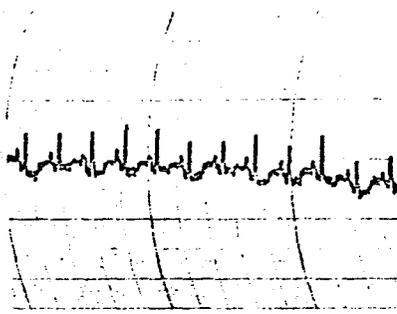
E.C.G. 12 semana despues de la administracion de la adriamicina.



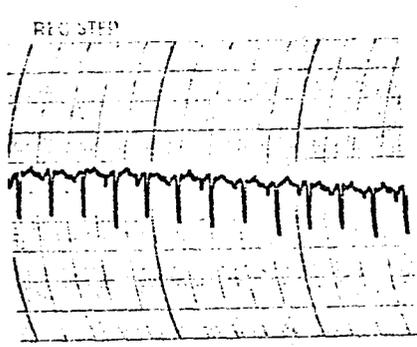
I



II

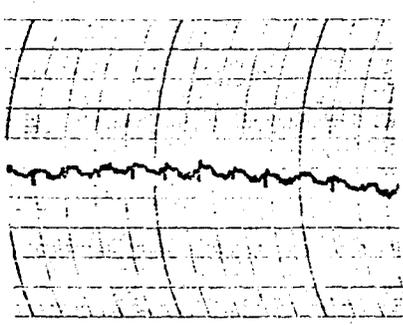


III

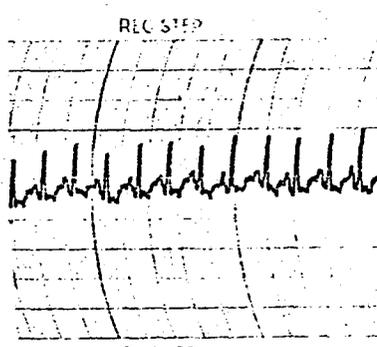


REG STEP

aVR

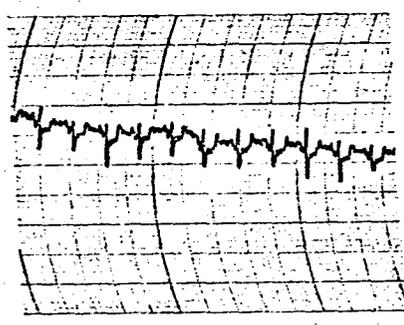


aVL

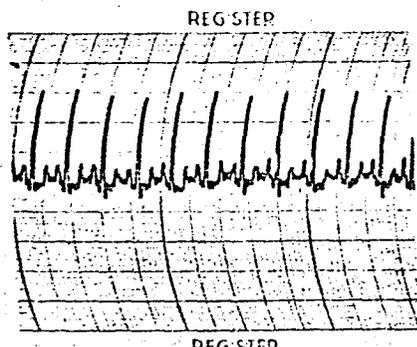


REG STEP

aVF

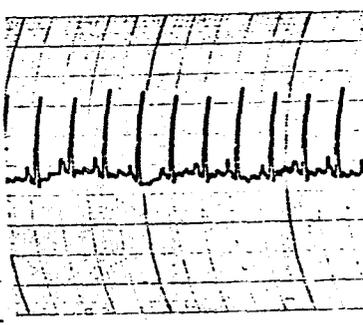


V1



REG STEP

V4



V6

COBAYA Nº 19

PESO.650 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

2,4 mg/kg peso equivalente a 100 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA.

72 dias.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

Frecuencia.Bradicardia a las 24 horas.

ST.Ascenso de 3 m/m a las 24 horas,2<sup>a</sup> y 4<sup>a</sup> inyeccion.

T.Negatividad de 4 m/m,2<sup>a</sup> semana,2<sup>a</sup> inyeccion.

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

ST.3

T.4

Total.7

OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

Ninguna.

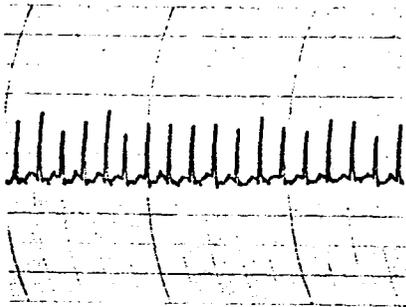
ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

Peso.550 gramos.

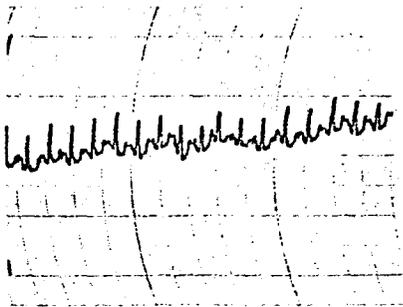
Corazon hipertrofiado.Pulmones pequeños hepaticizados.Higado aumentado de tamaño congestivo y duro.Estomago hemorragico.Intestinos hemorragicos.

CASE Nº.19

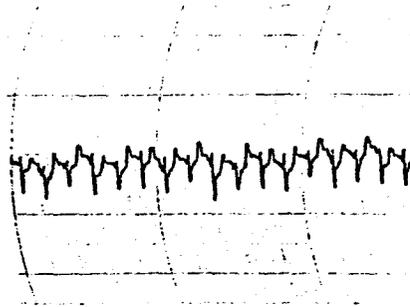
E.C.G.Previo.



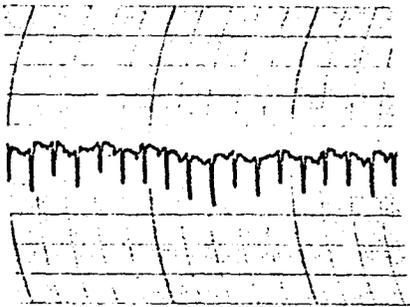
I



II



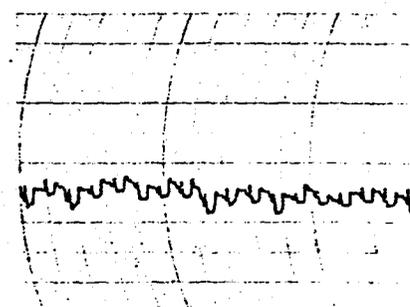
III



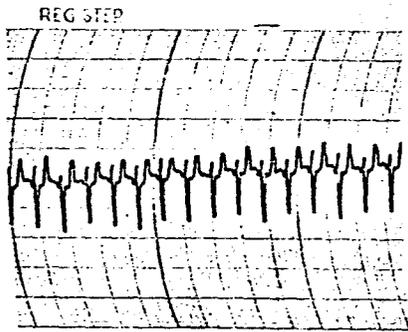
aVR



aVL

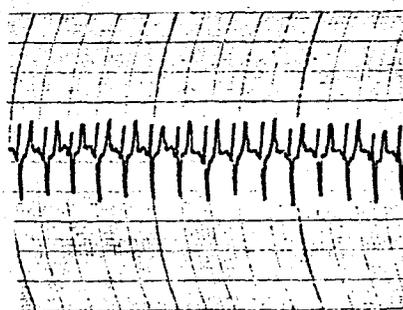


aVF

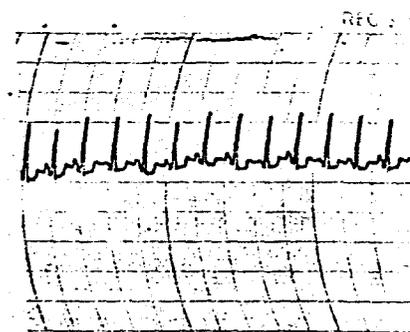


REG STEP

V1



V4

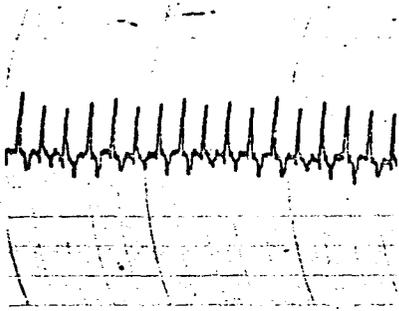


REC 3

V6

CASO Nº.19

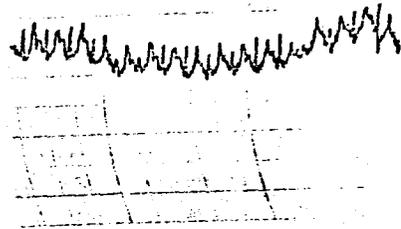
E.C.G. 2ª semana despues de la 2ª administracion de la adriamicina.



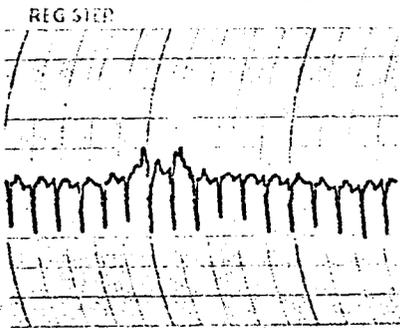
I



II

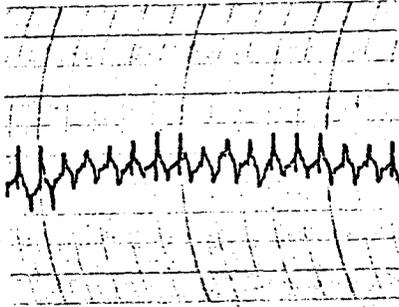


III

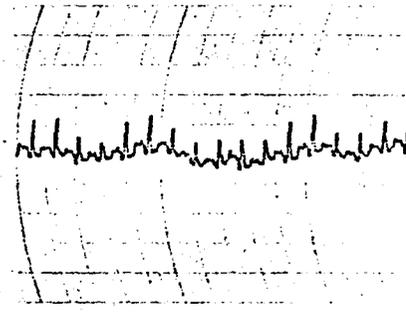


REG STEP

aVR



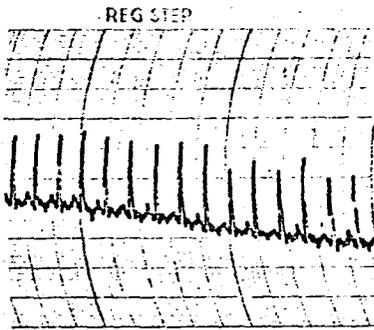
aVL



aVF

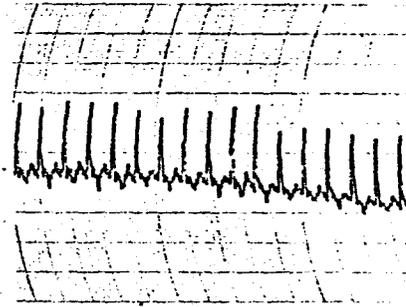


V1



REG STEP

V4



V6

CASO Nº.19

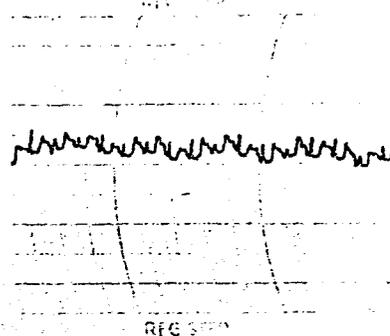
E.C.G. 3ª semana despues de la 2ª administracion de la adriamicina.



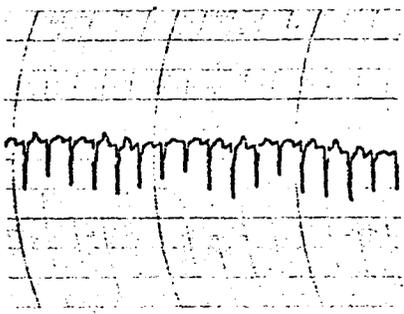
I



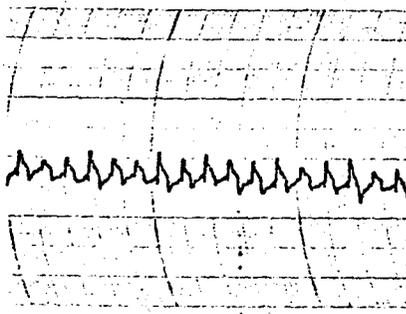
II



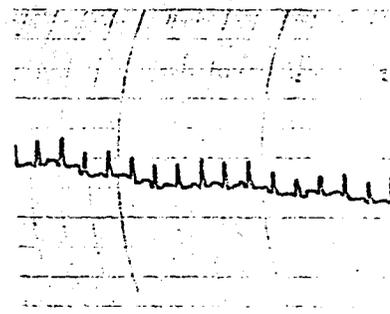
III



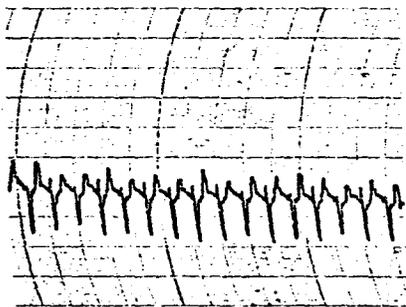
aVR



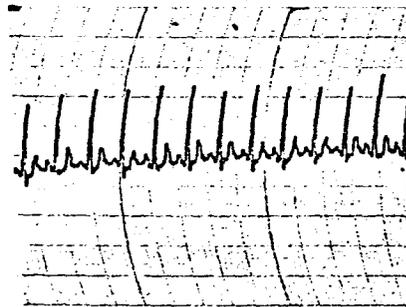
aVL



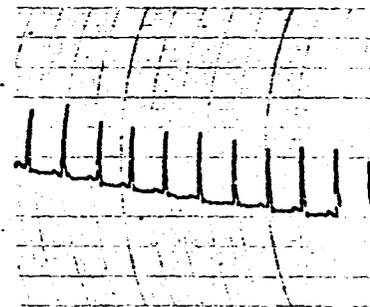
aVF



V1



V4



V6

COBAYA Nº 20

PESO. 575 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

2,4 mg/kg peso equivalente a 100 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA.

36 dias.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

QRS. Onda Q de 3,5 m/m a la 2<sup>a</sup> semana.

ST. Descenso de 2,5 m/m a la semana, 2<sup>a</sup> inyeccion.

T. Negatividad de 5 m/m a la 2<sup>a</sup> semana, 2<sup>a</sup> ,,

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

QRS. 3,5

ST. 2,5

T. 5

Total. 11

OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

Anorexia al 27<sup>o</sup> dia.

ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

Peso. 400 gramos.

Estomago con signos de gastritis hemorragica.

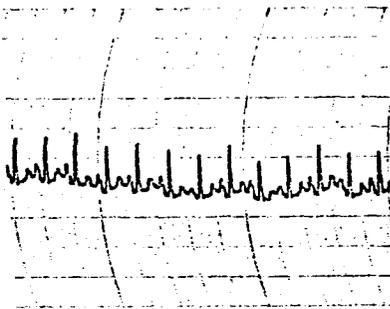
Mesenterio y asas intestinales con hemorragias.

CASD Nº.20

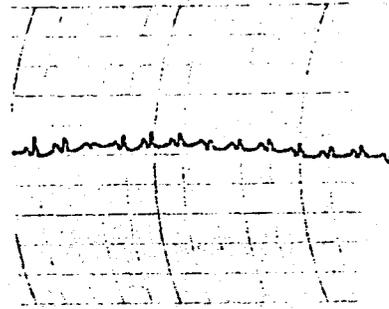
E.C.G.Previo.



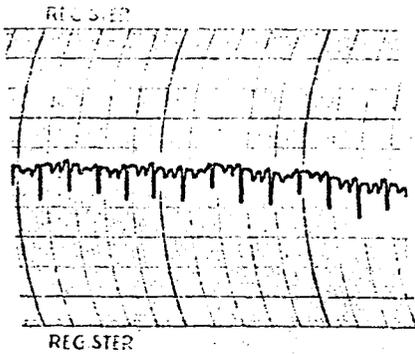
I



II



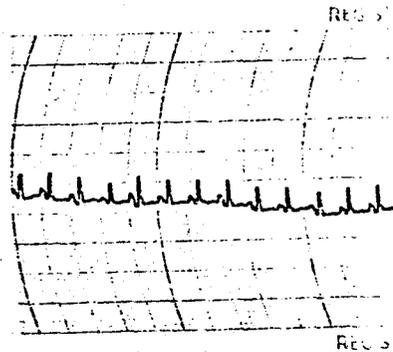
III



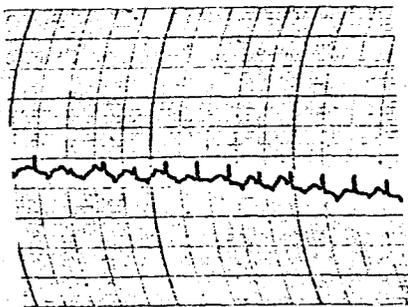
aVR



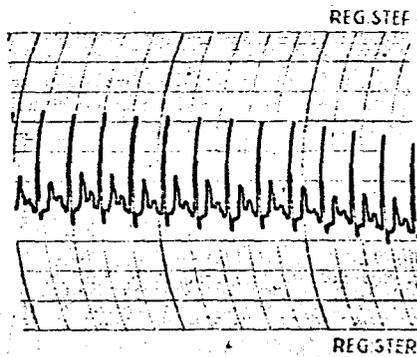
aVL



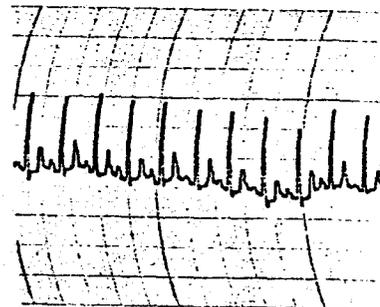
aVF



V1



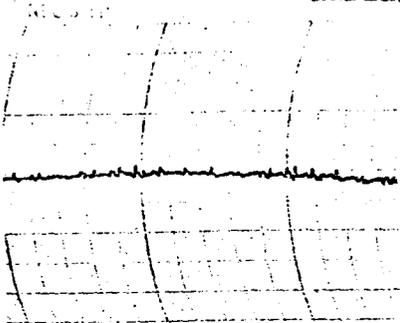
V4



V6

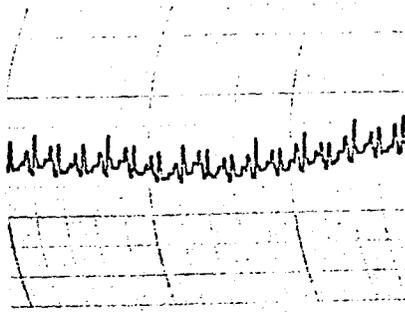
CASO Nº.20.

E.C.G. 24 horas despues de la administracion de la adriamicina.

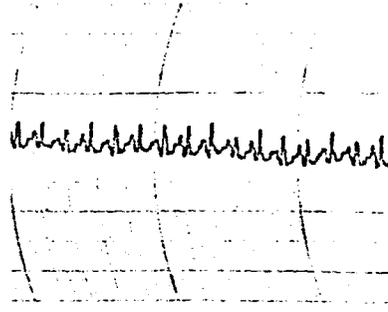


REG STEP

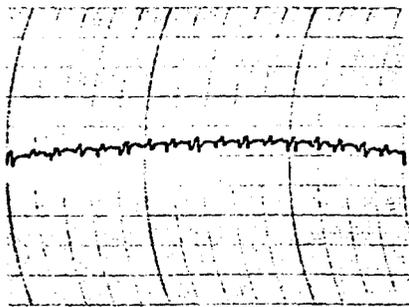
I



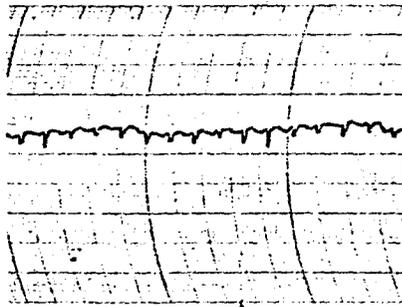
II



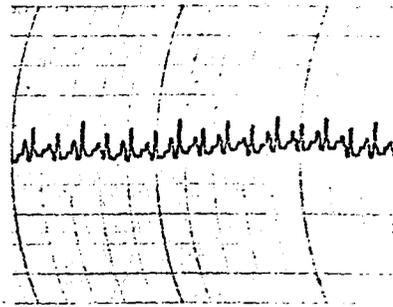
III



aVR



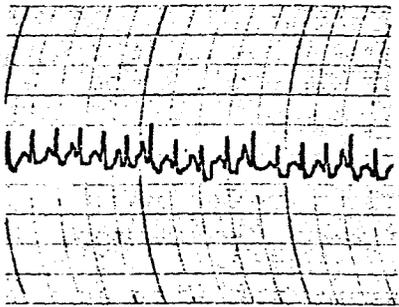
aVL



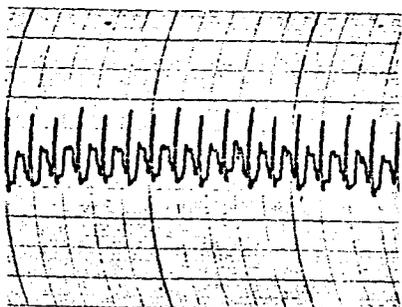
REG STEP

REG STEP

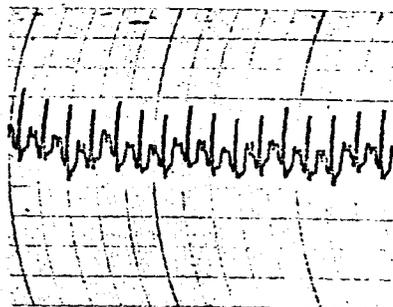
aVF



V1



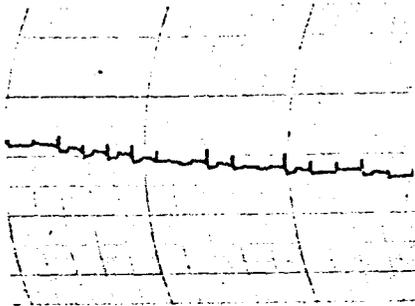
V4



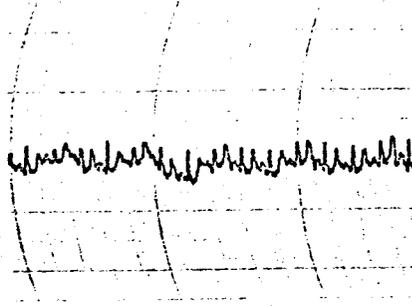
V6

CASO Nº.20

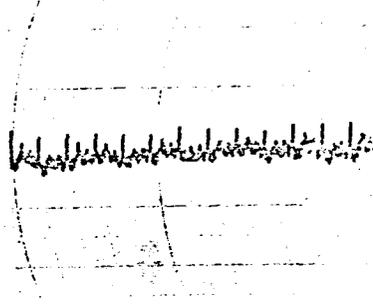
E.C.G. 1ª semana despues de la 2ª administracion de la adriamicina.



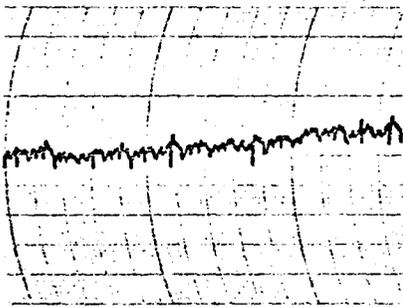
I



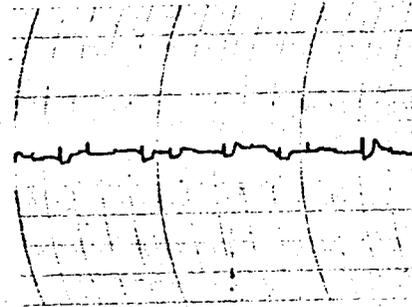
II



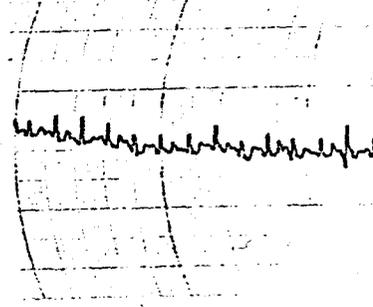
III



aVR



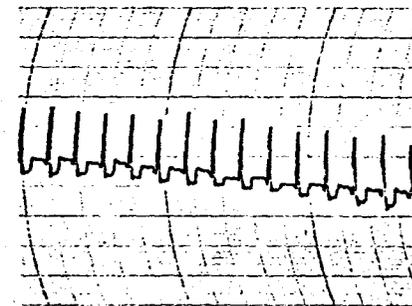
aVL



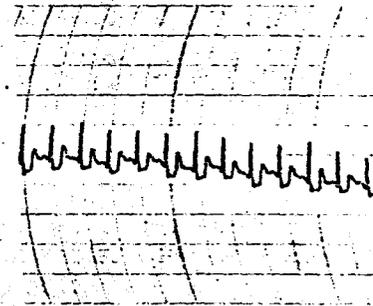
aVF



V1



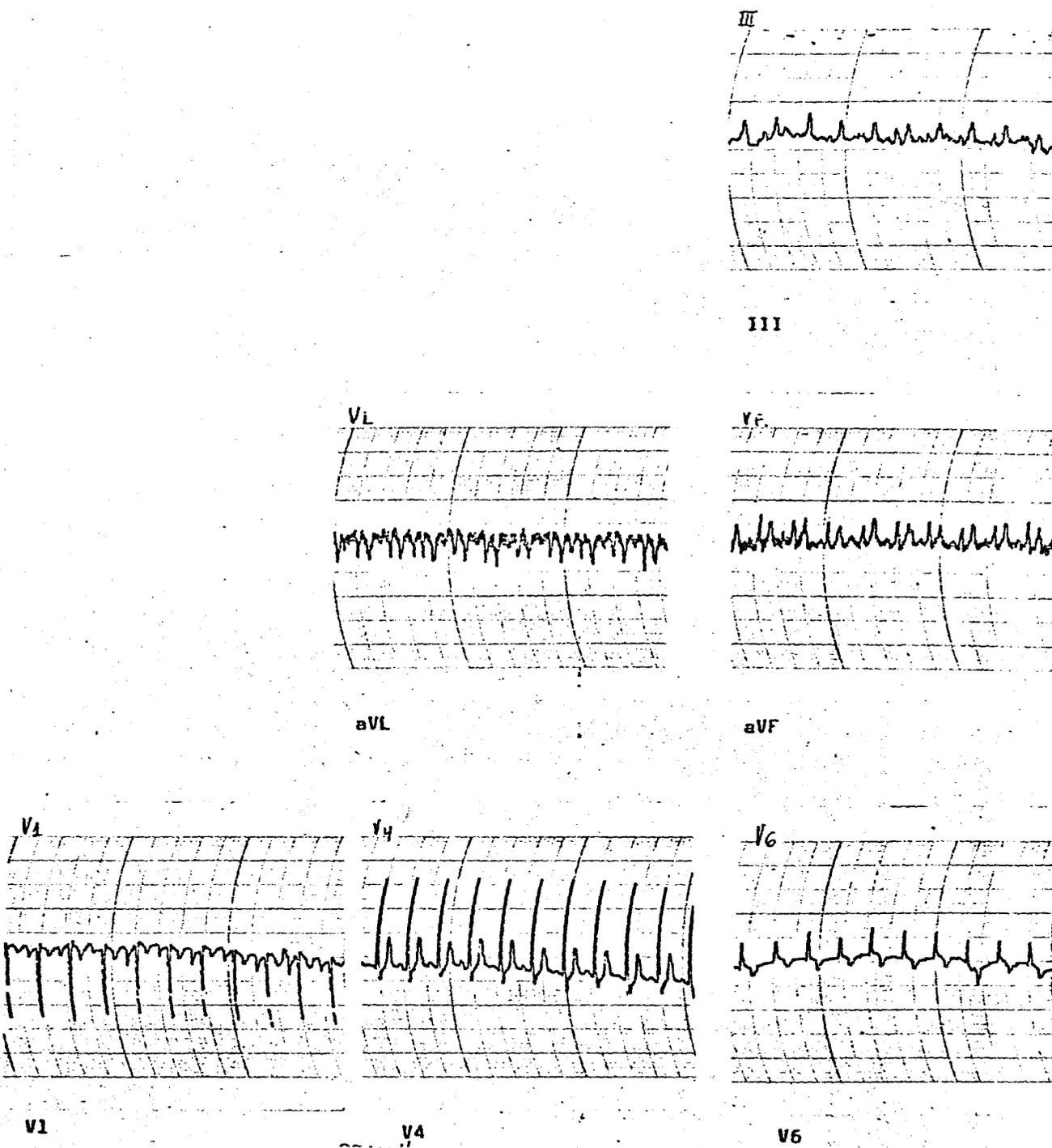
V4



V6

CASO Nº.20

E.C.G. 2ª semana despues de la 2ª administracion de adriamicina.



COBAYA Nº 21

PESO. 675 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

2,4 mg/kg peso equivalente a 100 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA.

32 dias.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

Frecuencia. Taquicardia a la semana.

ST. Descenso de 3 m/m a las 24 horas.

T. Negatividad de 2,5 m/m a las 24 horas.

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

ST. 3

T. 2,5

Total. 5,5

OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

Anorexia al 25º dia.

ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

Peso. 550 gramos.

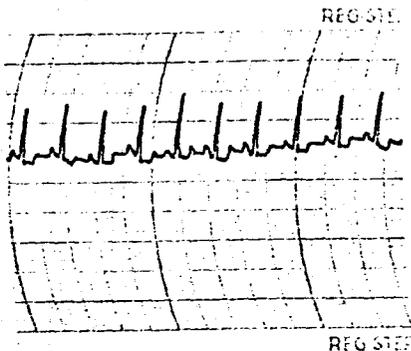
Estomago con zonas hemorragicas. Mesenterio con equimosis.

CASO Nº. 21

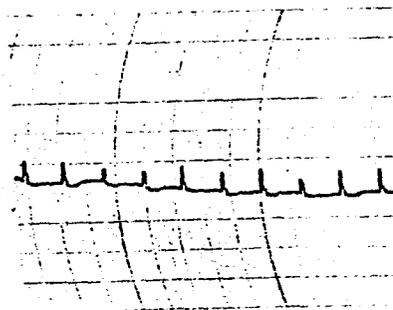
E.C.G. Previo.



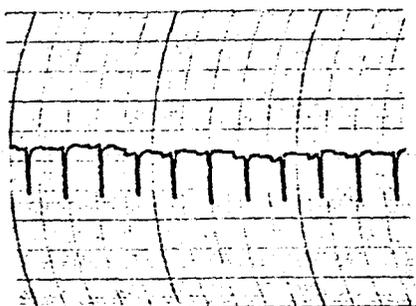
I



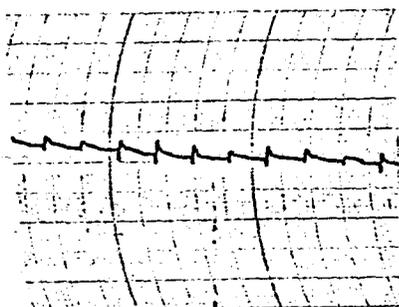
II



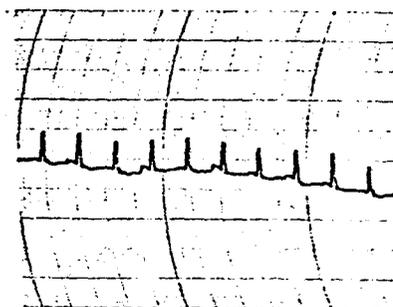
III



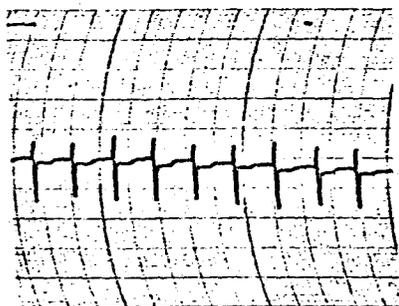
aVR



aVL



aVF



V1



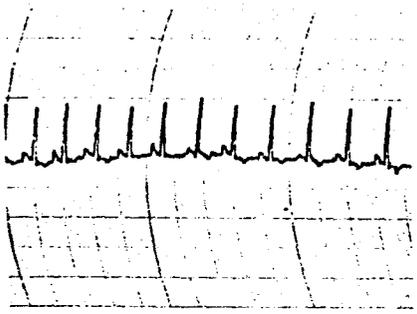
V4



V6

CASO Nº.21

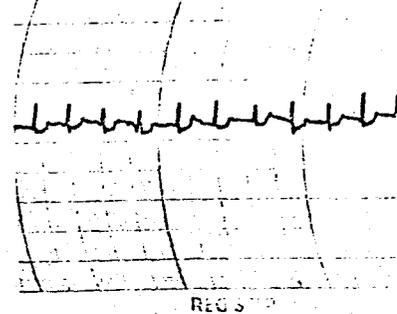
E.C.G. 24 horas despues de la administracion de la adriamicina.



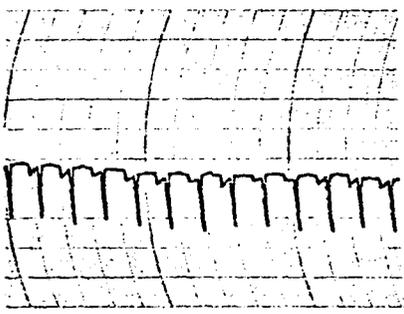
I



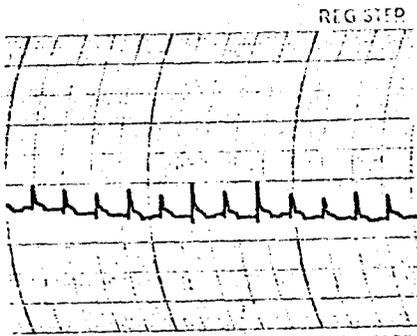
II



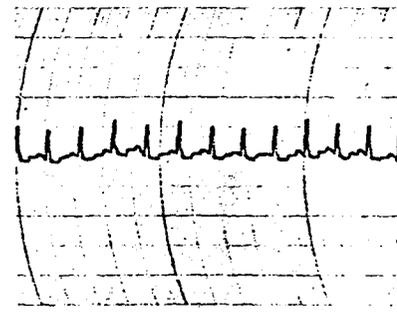
III



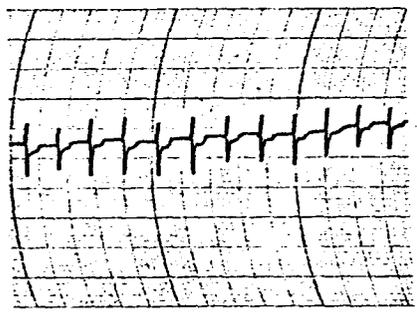
aVR



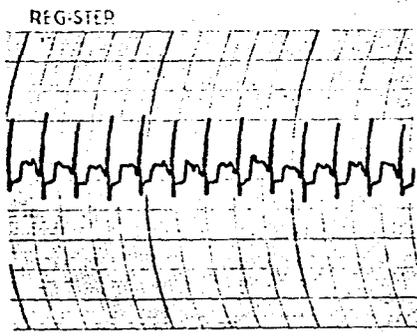
aVL



aVF



V1



V4



V6

COBAYA Nº 22

PESO.800 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

2,4 mg/kg peso equivalente a 100 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA.

50 dias.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

QRS.Onda Q de 3 m/m a la 1<sup>a</sup> semana.

ST.Descenso de 3 m/m a las 24 horas,3<sup>a</sup> inyeccion

T.Negatividad de 4 m/m a las 72 horas.

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

QRS.3

ST.3

T.4

Total.10

OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

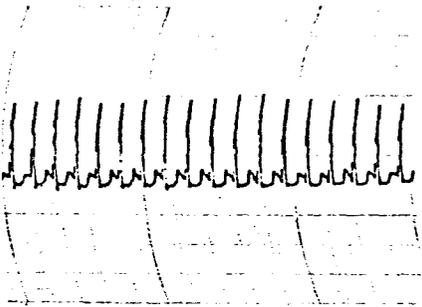
Anorexia al 40<sup>o</sup> dia.

ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

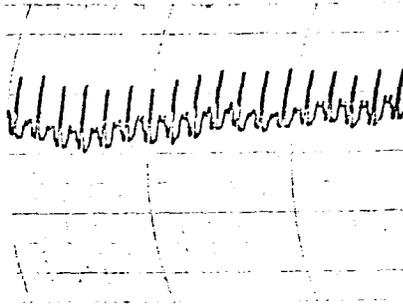
No se efectuó necropsia.

CASO Nº.22

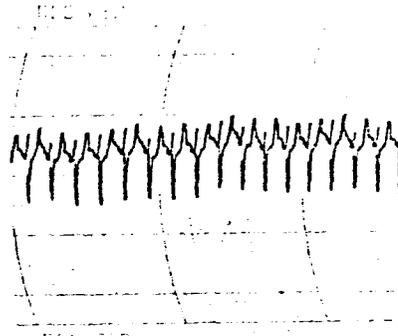
E.C.G.Previo.



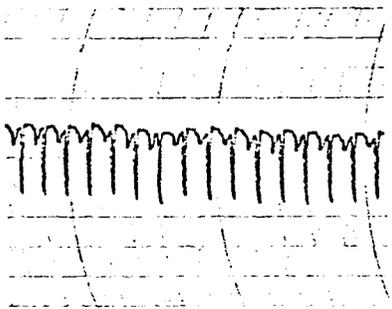
I



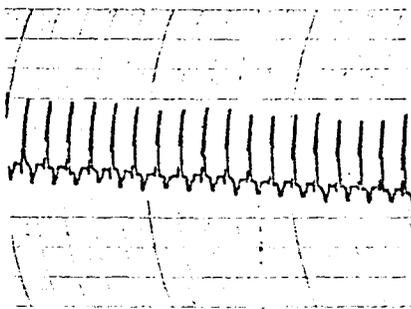
II



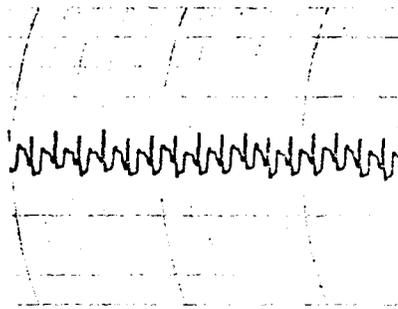
III



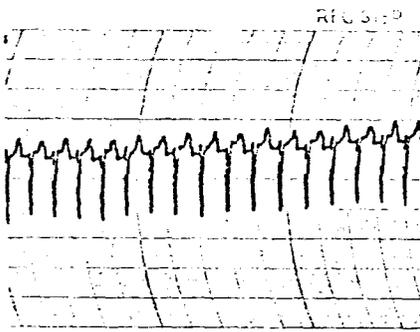
aVR



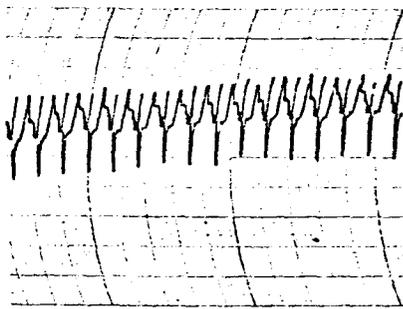
aVL



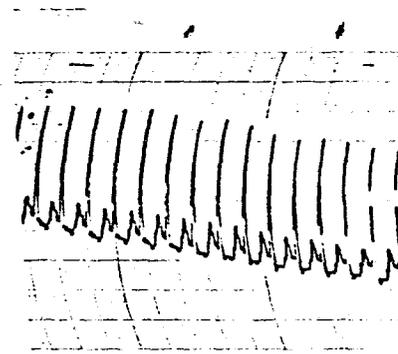
aVF



V1



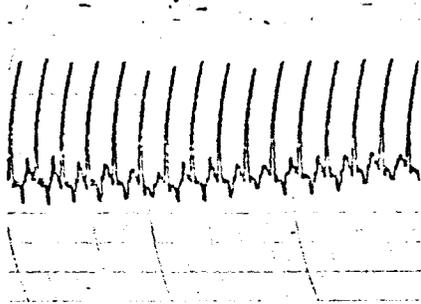
V4



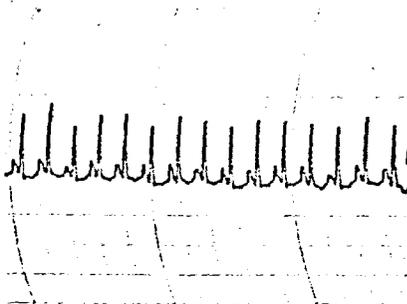
V6

CASO Nº.22

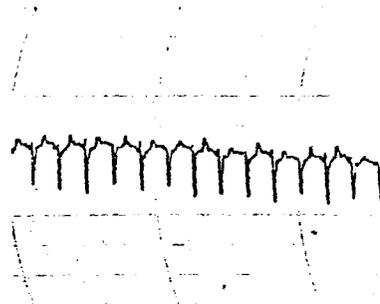
E.C.G.72 horas despues de la administracion de la adriamicina.



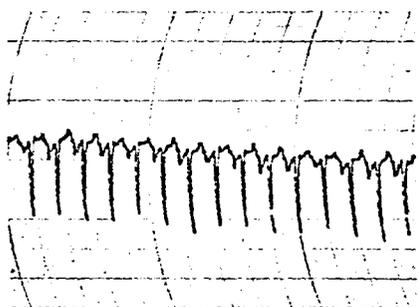
I



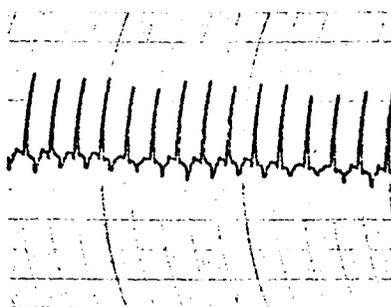
II



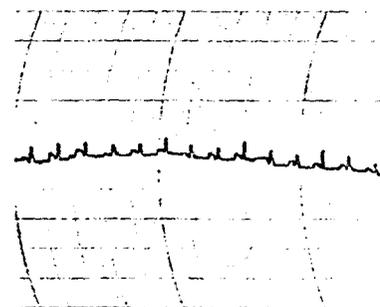
III



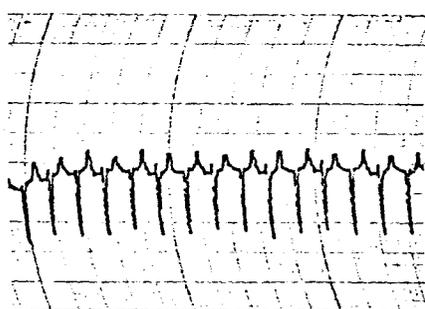
aVR



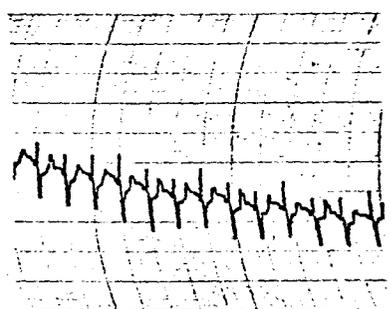
aVL



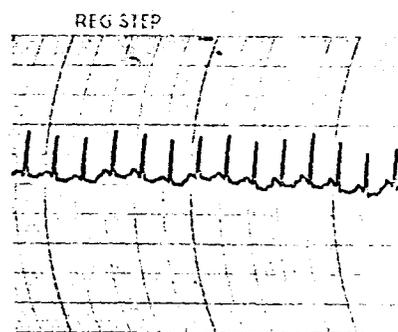
aVF



V1



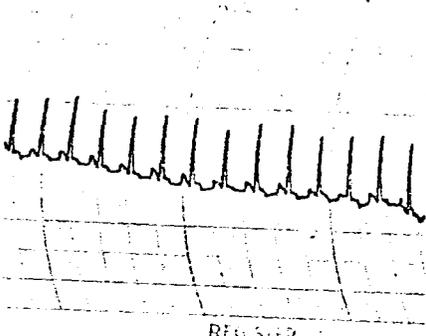
V4



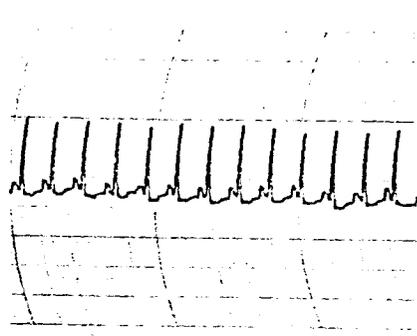
V6

CASO Nº.22

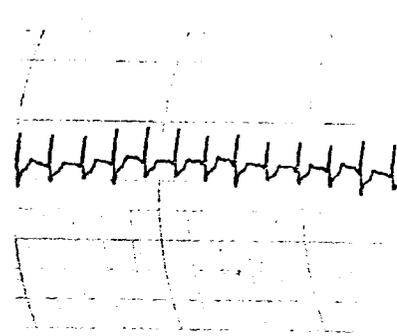
E.C.G. 1ª semana despues de la administracion de la adriamicina.



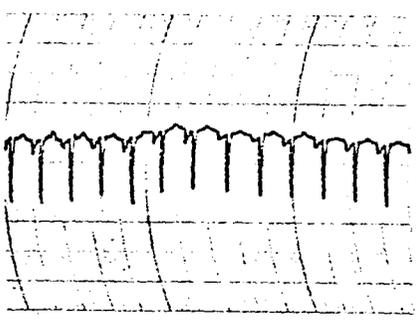
I.



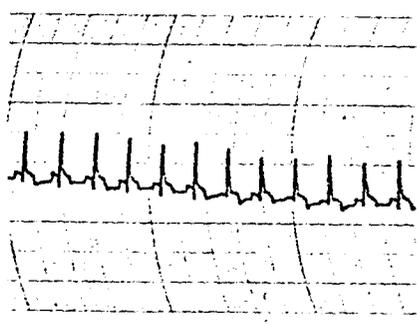
II



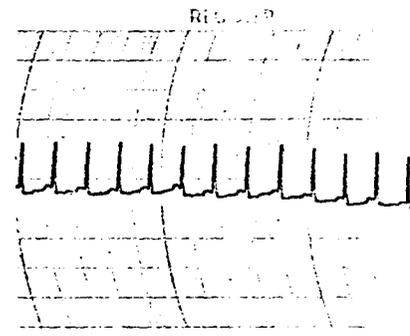
III



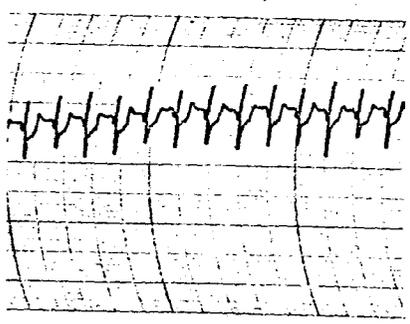
aVR



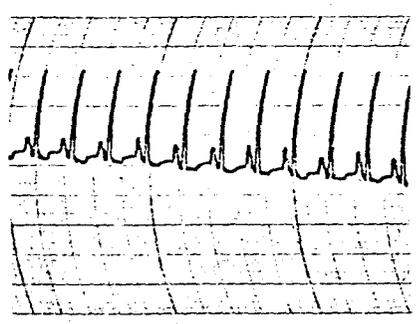
aVL



aVF



V1



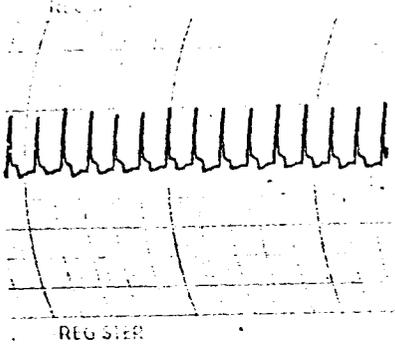
V4



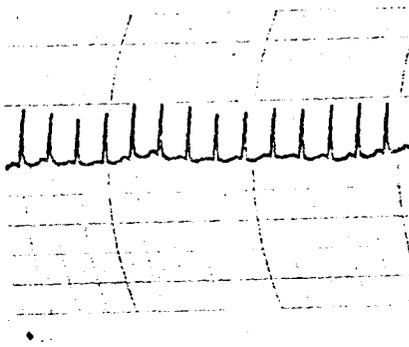
V6

CASO Nº.22

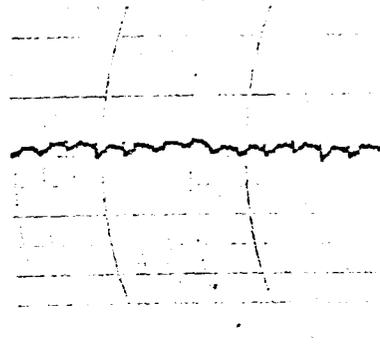
E.C.G. 24 horas despues de la 3ª administracion de la adriamicina.



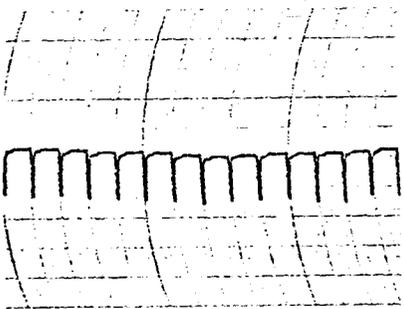
I



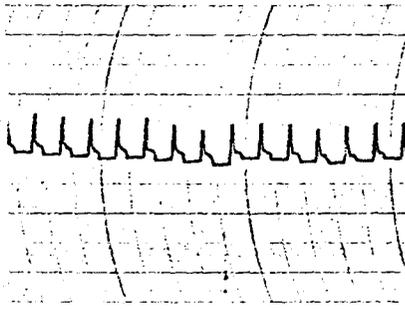
II



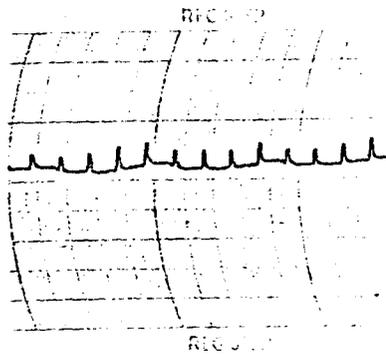
III



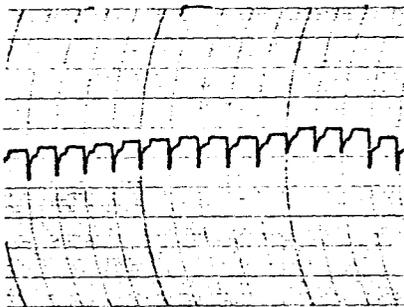
aVR



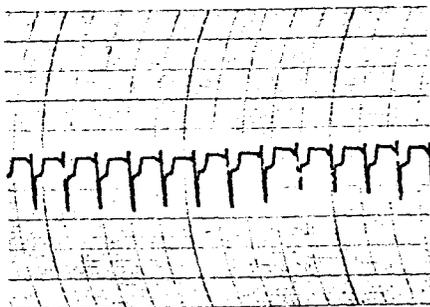
aVL



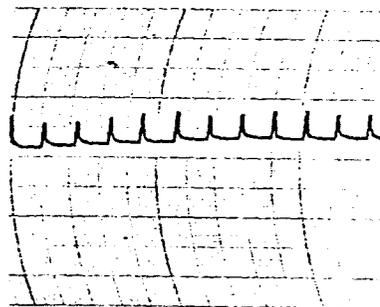
aVF



V1



V4



V6

COBAYA Nº 23

PESO. 600 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

2,4 mg/kg peso equivalente a 100 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA.

29 dias.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

QRS. Disminuye el voltaje.

ST. Ascenso de 1,5 m/m a las 24 horas, 2ª inyección

T. Negatividad de 2 m/m a las 72 horas.

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

ST. 1,5

T. 2

Total. 3,5

OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

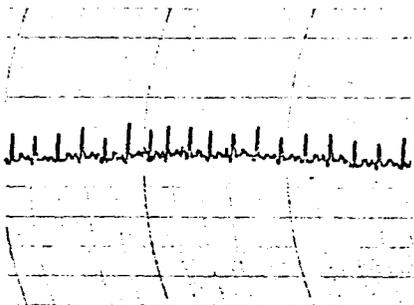
Anorexia al 23º dia.

ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

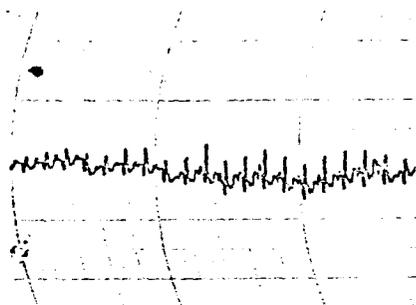
Peso. 500 gramos.

Estomago hemorragico. Hemorragias en asas intestino delgado.

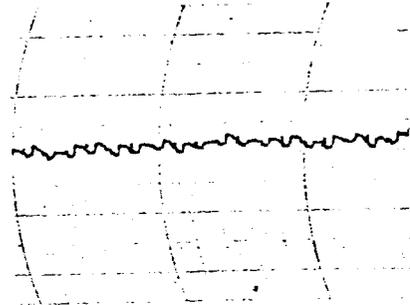
CASO Nº.23 E.C.G.Previo.



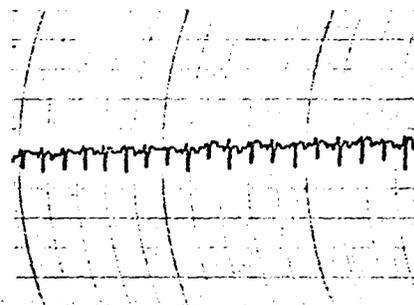
I



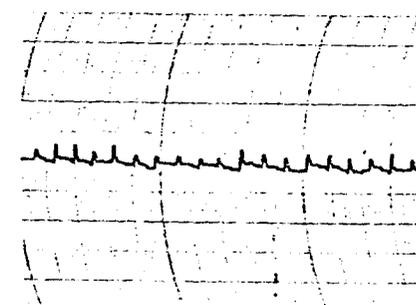
II



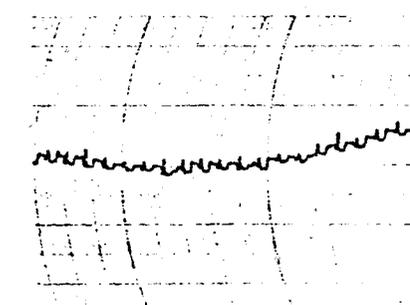
III



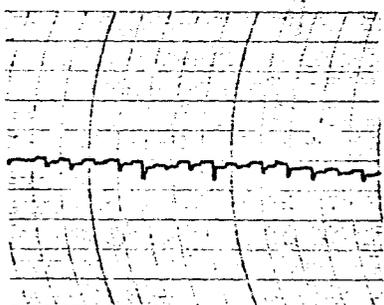
aVR



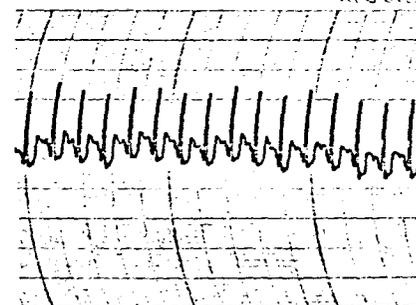
aVL



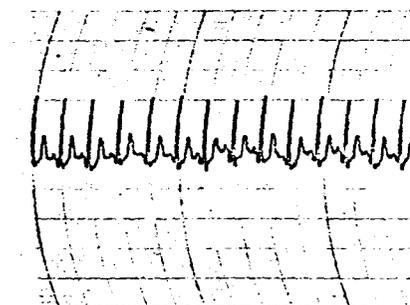
aVF



V1



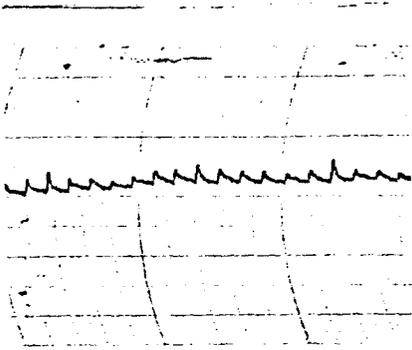
V4



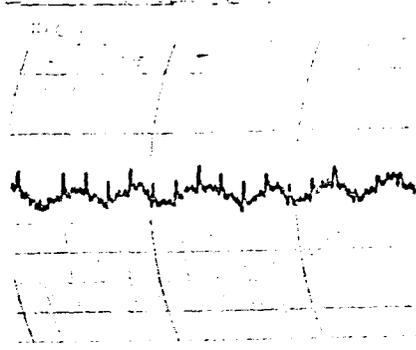
V6

CASO Nº.23

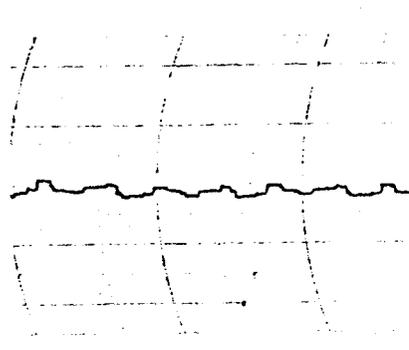
E.C.G. 24 horas despues de la 2ª administracion de la adriamicina.



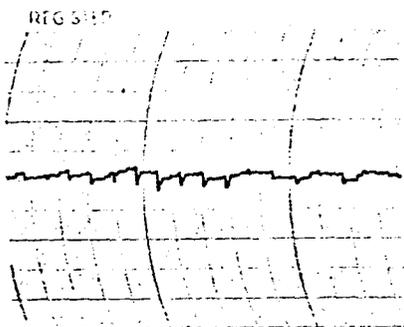
I



II

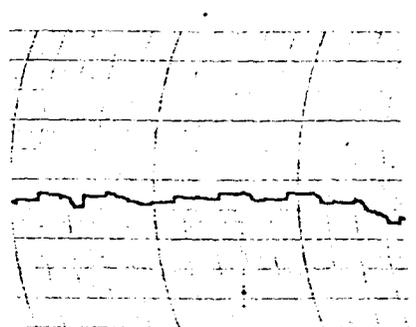


III

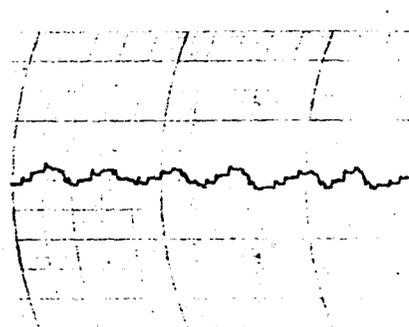


REG STEP

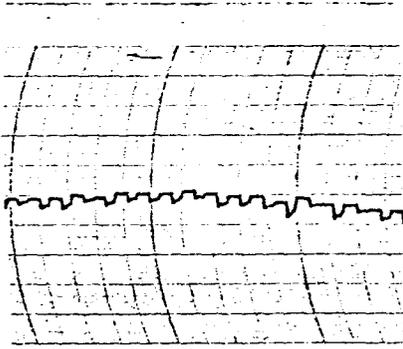
aVR



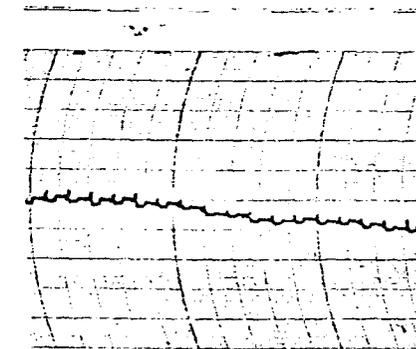
aVL



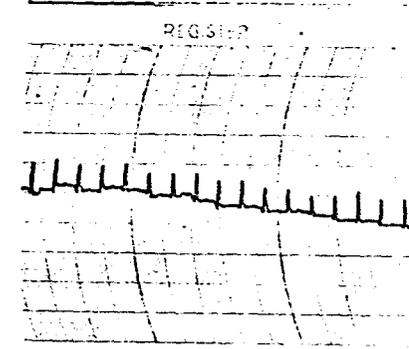
aVF



V1



V4

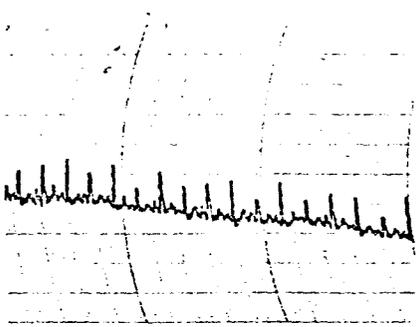


REG STEP

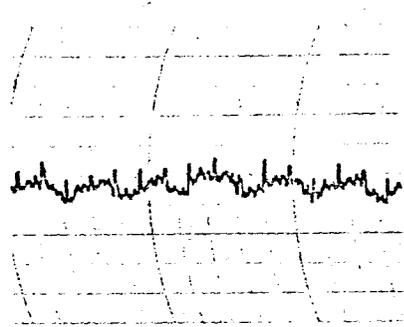
V6

CASU Nº.23

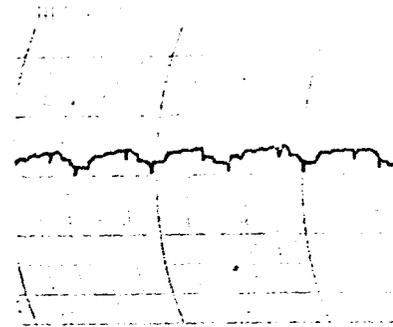
E.C.G.72 horas despues de la 2ª administracion de la adriamicina.



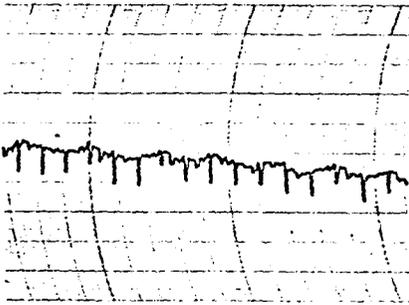
I



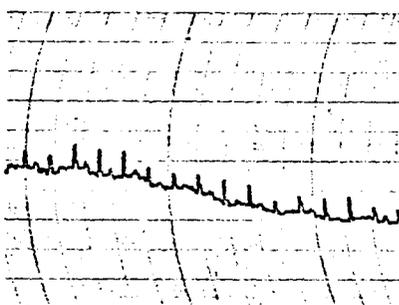
II



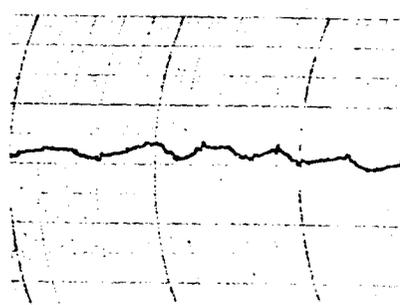
III



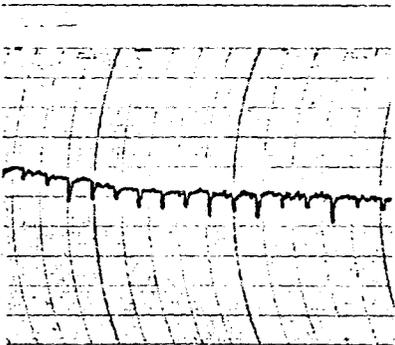
aVR



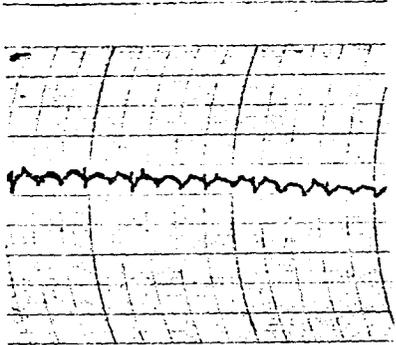
aVL



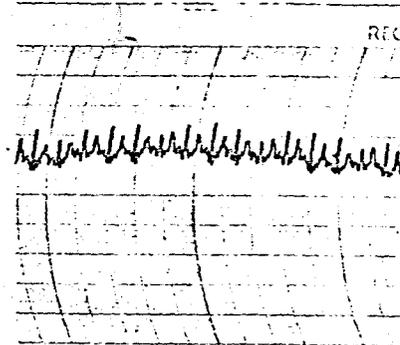
aVF



V1



V4



V6

COBAYA Nº 24

PESO. 850 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

2,4 mg/kg peso equivalente a 100 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA.

11 dias.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

ST. Descenso de 2,5 m/m a las 24 horas.

T. Negatividad de 1,5 m/m a las 24 horas.

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

ST. 2,5

T. 1,5

Total. 4

OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

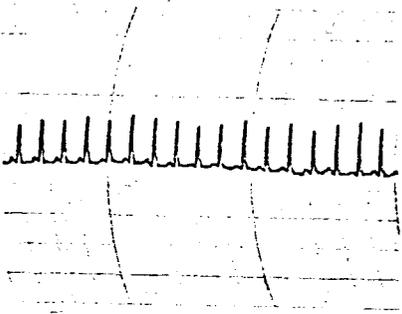
Ninguna.

ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

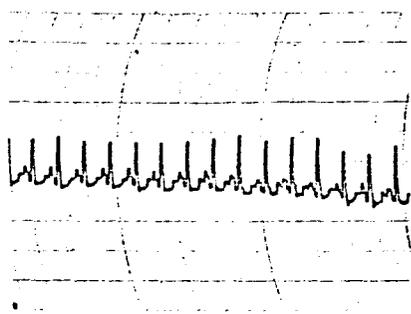
Peso. 675 gramos.

Pulmon derecho grandes zonas hemorragicas (Lobulos). Corazon, ventriculo izquierdo con zonas hemorragicas. Estomago con hemorragias difusas.

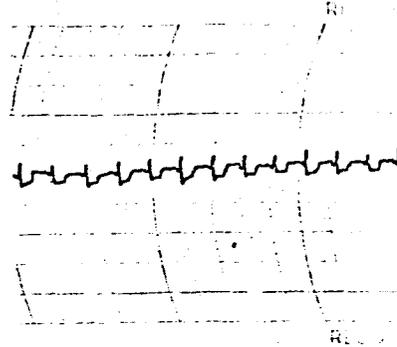
CASD Nº.24 E.C.G.Previo.



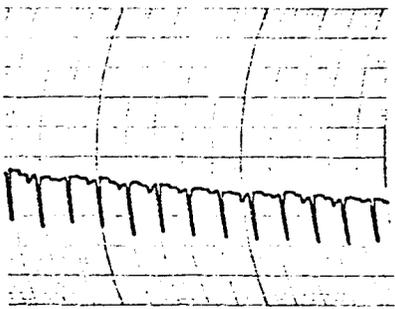
I



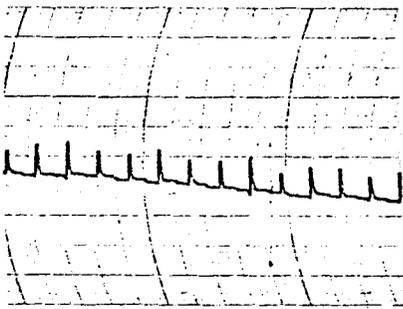
II



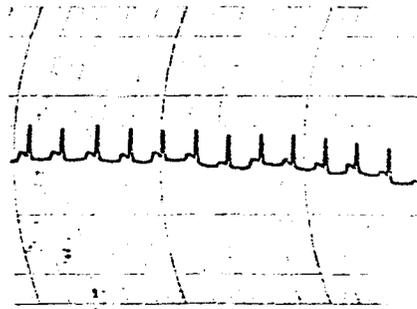
III



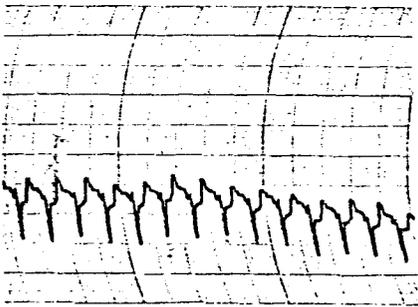
aVR



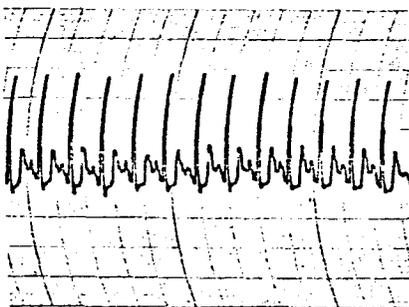
aVL



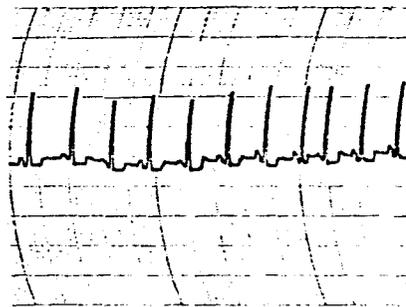
aVF



V1



V4



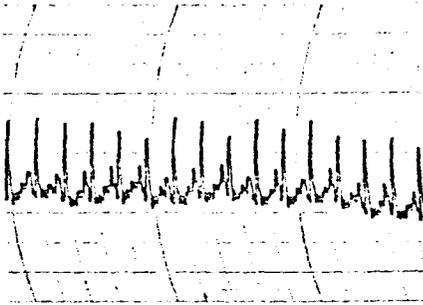
V6

CASO N° 24

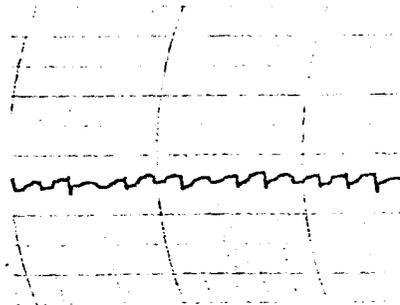
E.C.G. 24 horas despues de la administracion de la adriamicina.



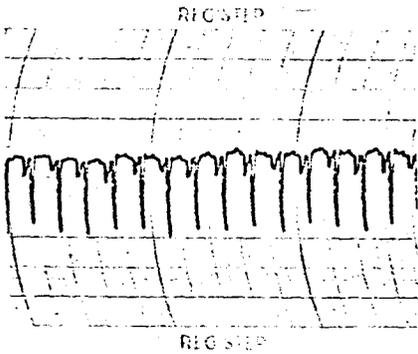
I



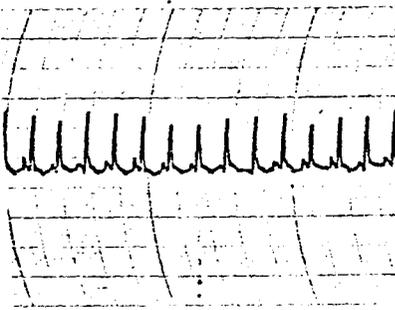
II



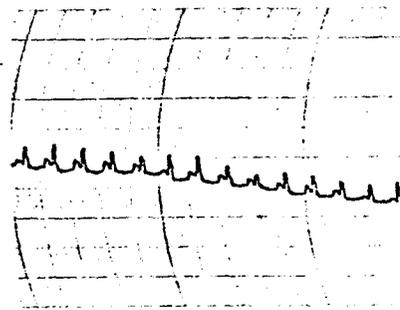
III



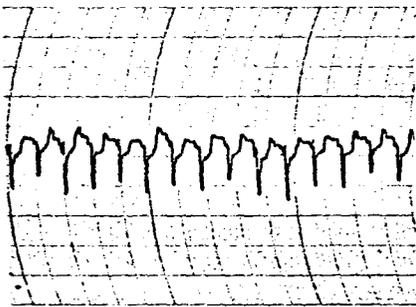
aVR



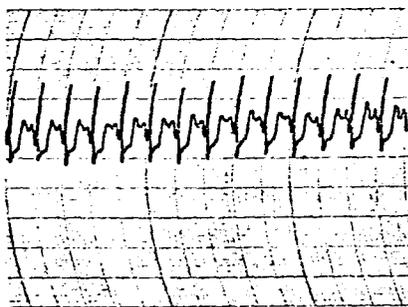
aVL



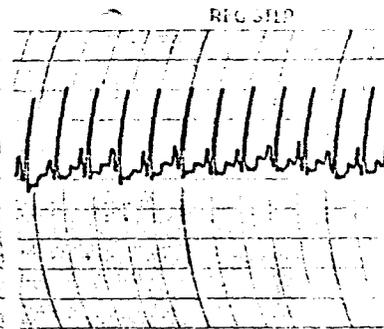
aVF



V1



V4



V6

COBAYA Nº 25

PESO. 650 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

2,4 mg/kg peso equivalente a 100 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA.

30 dias.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

Nota. Electrocardiograma previo patologico.

Frecuencia. Bradicardia 1ª semana.

ST. Descenso de 3 m/m a las 24 horas.

T. Negatividad de 2,5 m/m, 1ª semana, 2ª inyección.

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

ST. 3

T. 2,5

Total. 5,5

OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

Anorexia al 20º dia.

ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

Peso. 474 gramos.

Estomago con hemorragias.

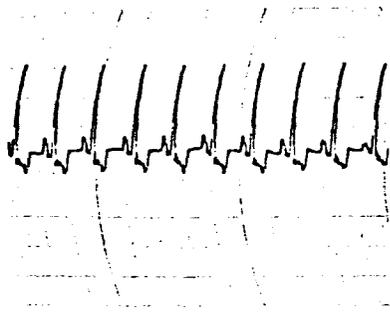
Higado grisaceo con zonas equimoticas.

CASE N<sup>o</sup>.25

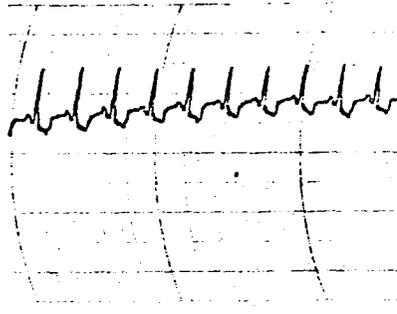
E.C.G.Previo.



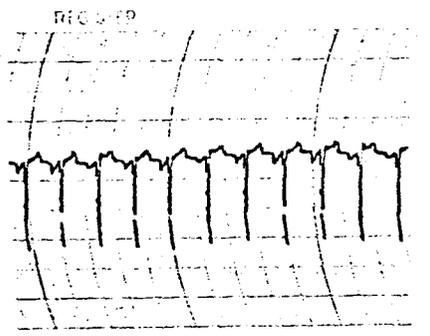
I



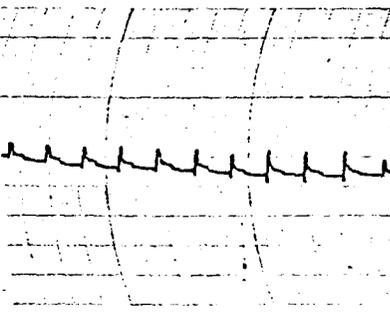
II



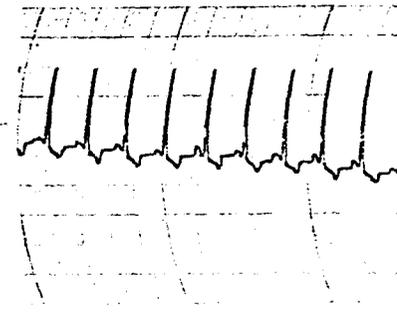
III



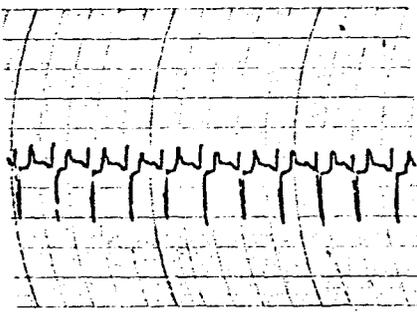
aVR



aVL



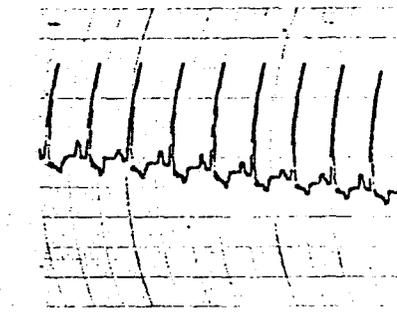
aVF



V1



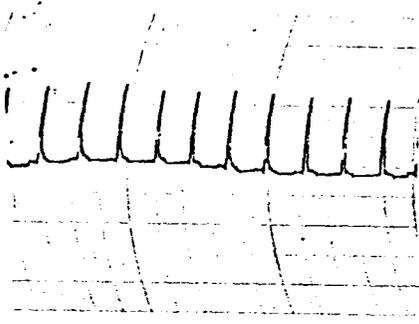
V4



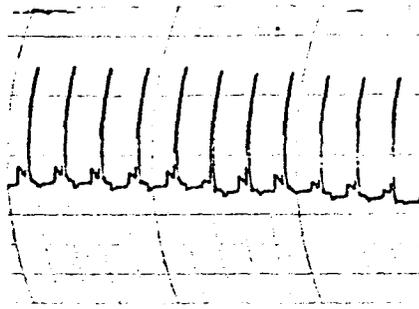
V6

CASO Nº.25

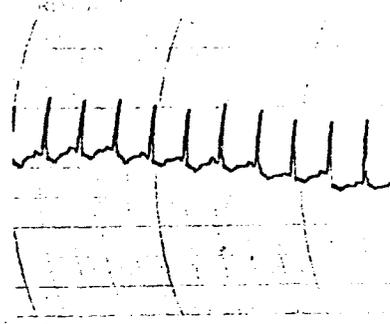
E.C.G.24 horas despues de la administracion de la adriamicina.



I

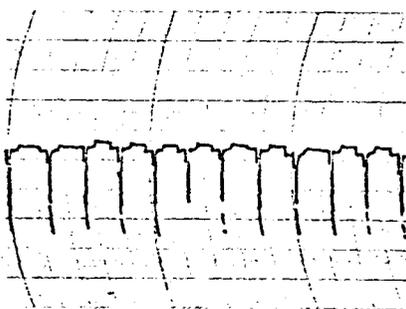


II

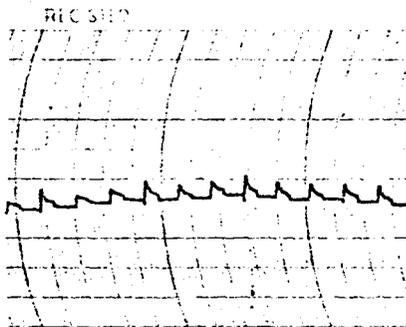


REG STEP

III



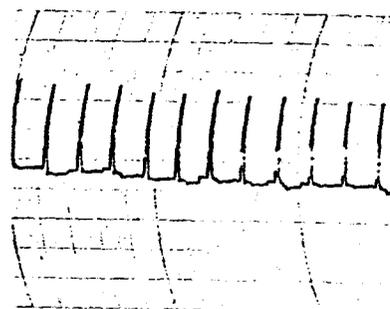
aVR



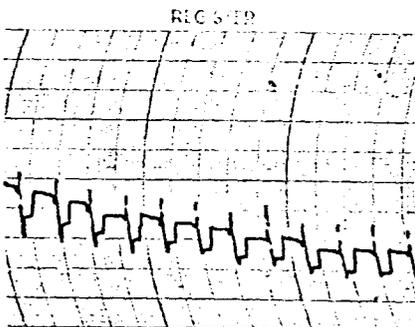
REG STEP

REG STEP

aVL



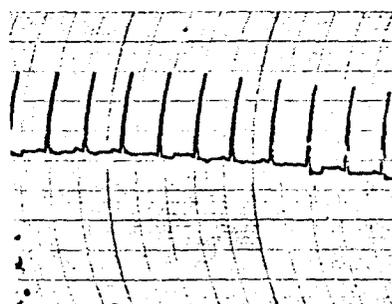
aVF



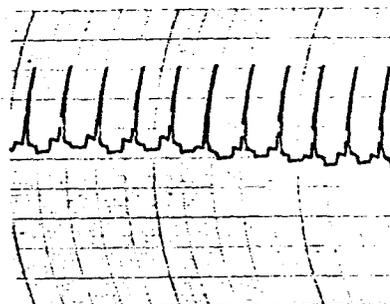
REG STEP

REG STEP

V1



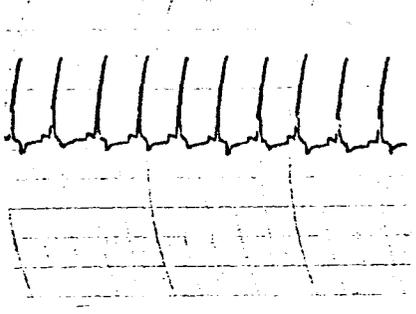
V4



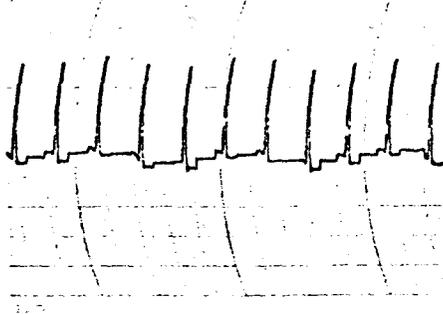
V6

CASO Nº.25

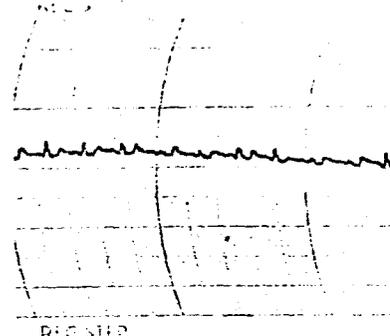
E.C.G.1ª semana despues de la 2ª administracion de la adriamicina.



I

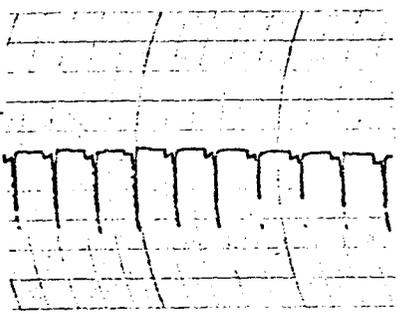


II

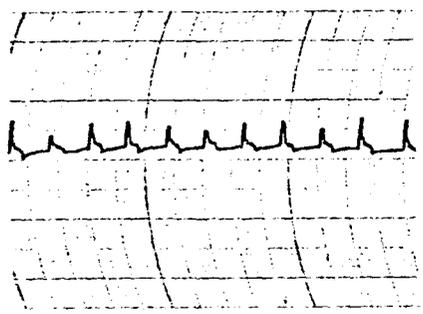


REGISTER

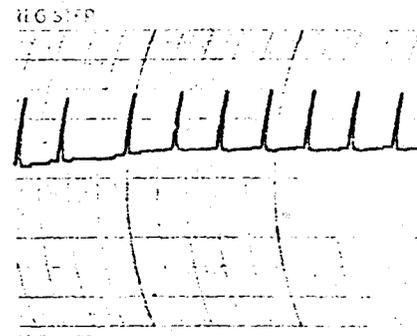
III



aVR



aVL



REGISTER

REGISTER

aVF



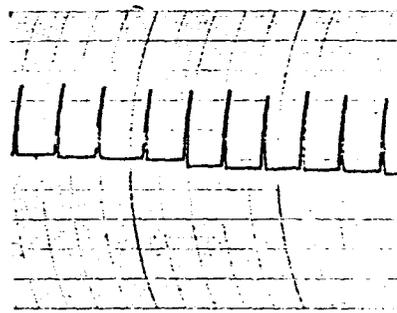
V1



REGISTER

REGISTER

V4



V6

COBAYA Nº 26

PESO. 650 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

2,4 mg/kg peso equivalente a 100 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA.

32 dias.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

Frecuencia. Taquicardia a partir 1<sup>a</sup> semana.

QRS. Disminucion del voltaje.

ST. Descenso de 3,5 m/m a las 24 horas.

T. Negatividad de 3 m/m a las 24 horas, 2<sup>a</sup> inyección

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

ST. 3,5

T. 3

Total. 6,5

OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

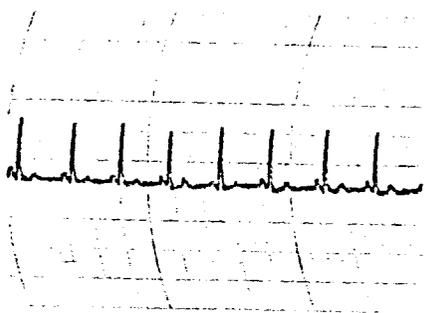
Anorexia al 23<sup>o</sup> dia.

ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

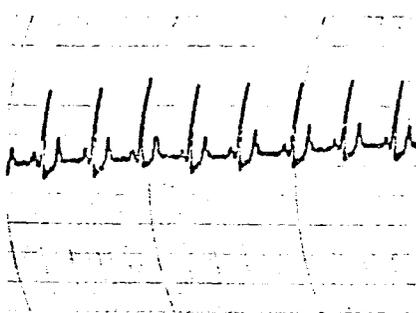
Peso. 475 gramos.

Estomago, gastritis hemorragica.

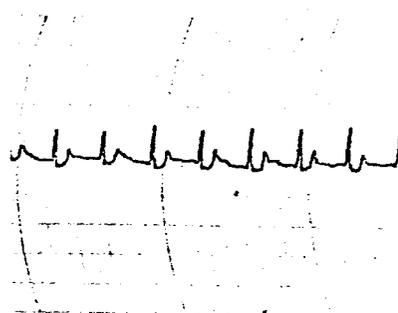
CASE Nº.26 E.C.G.Previo.



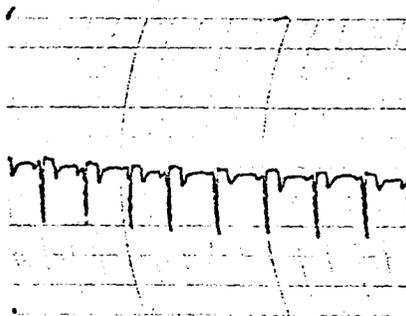
I



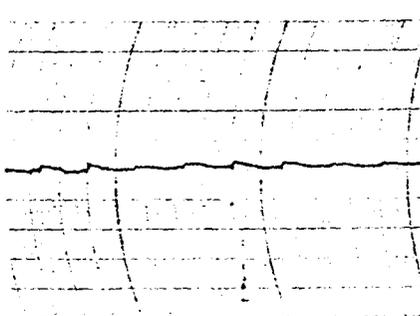
II



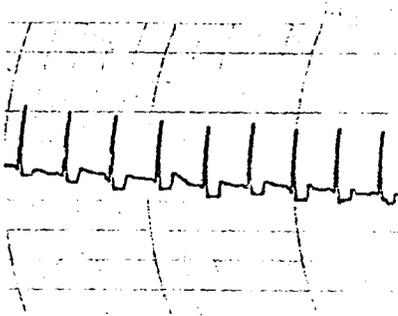
III



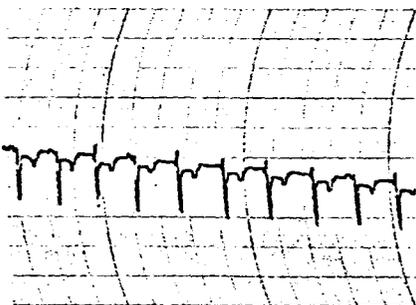
aVR



aVL



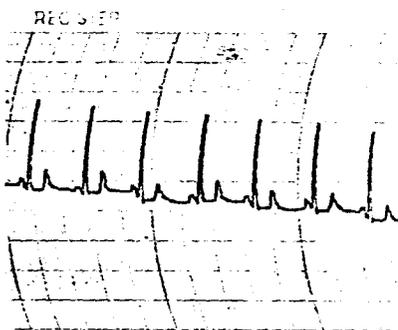
aVF



V1



V4



V6

CASO Nº.26

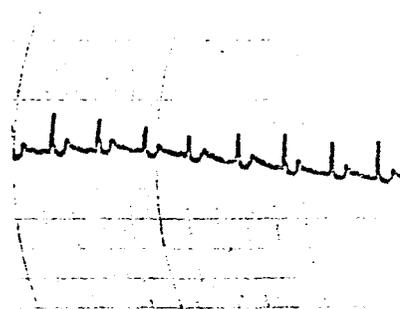
E.C.G. 24 horas despues de la administracion de la adriamicina.



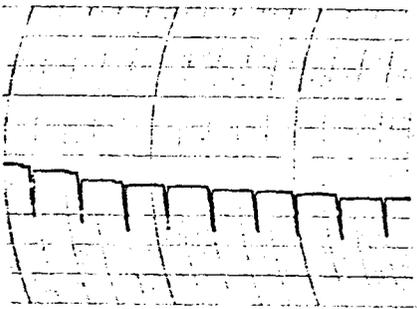
I



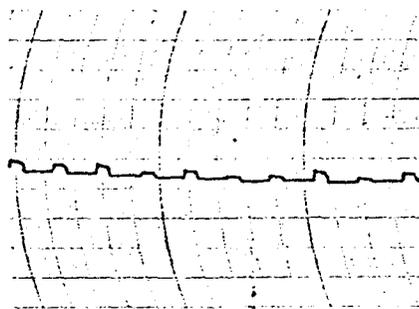
II



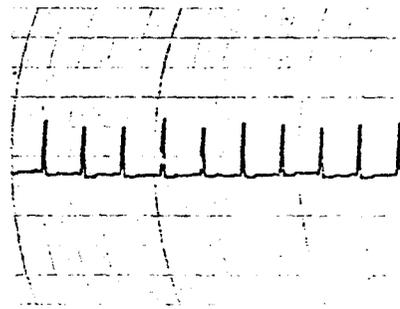
III



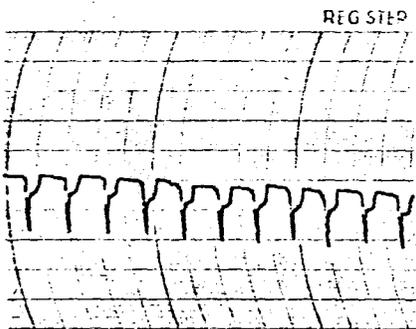
aVR



aVL



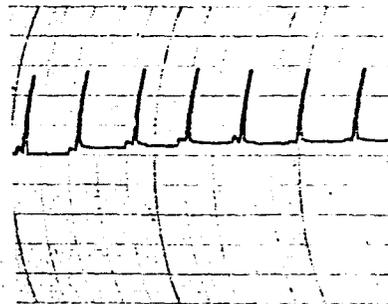
aVF



V1



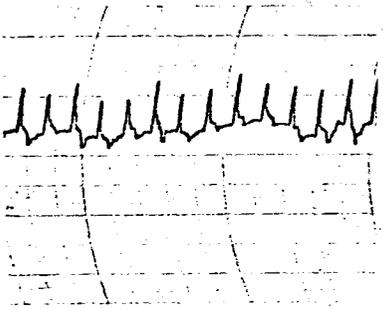
V4



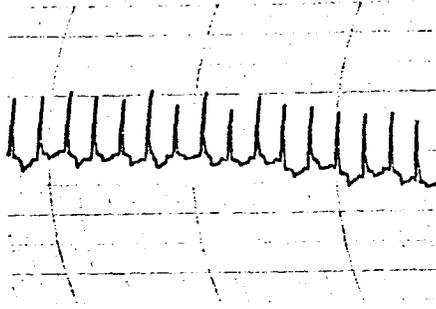
V6

CASO Nº.26

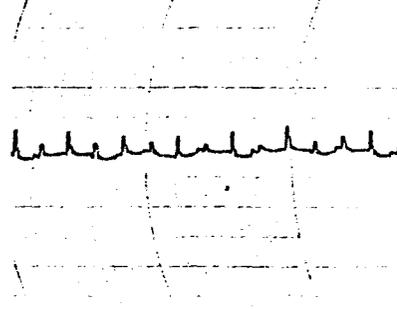
E.C.G.24 horas despues de la 2ª administracion de la adriamicina.



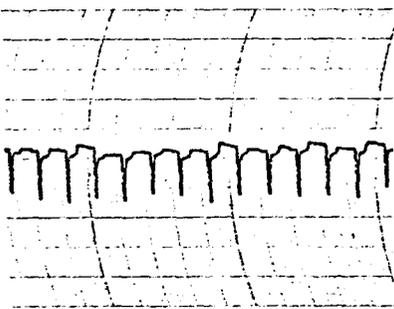
I



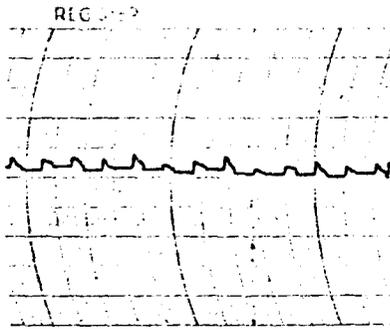
II



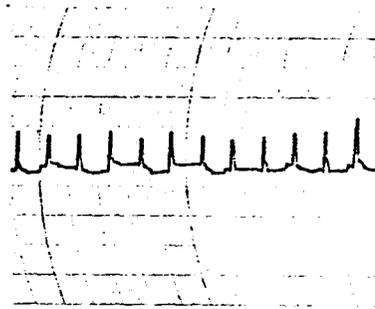
III



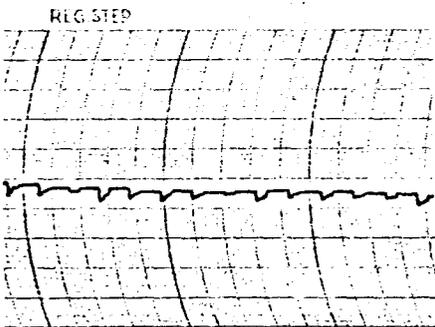
aVR



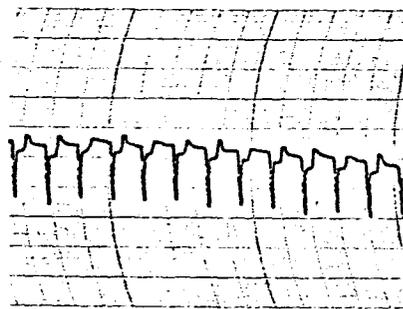
aVL



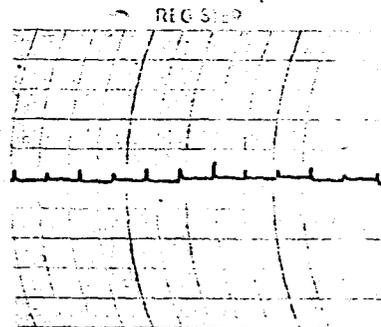
aVF



V1



V4



V6

COBAYA Nº 27

PESO. 600 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

2,4 mg/kg peso equivalente a 100 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA.

31 dias.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

Frecuencia. Bradicardia a partir 1ª semana.

QRS. Onda Q de 3,5 m/m a la 1ª semana, 2ª inyección.

ST. Descenso de 3 m/m a las 24 horas.

T. Negatividad de 2 m/m a la 1ª semana.

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

QRS. 3,5

ST. 3

T. 2

Total. 8,5

OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

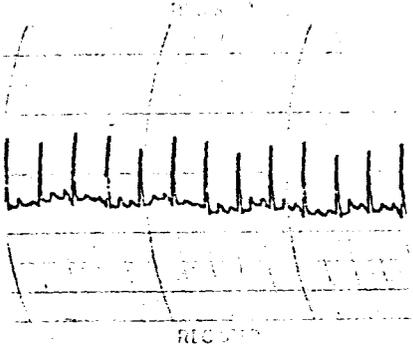
Anorexia al 28º dia.

ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

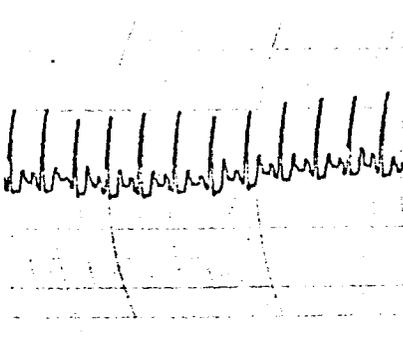
Peso. 500 gramos.

Estomago hemorragico.

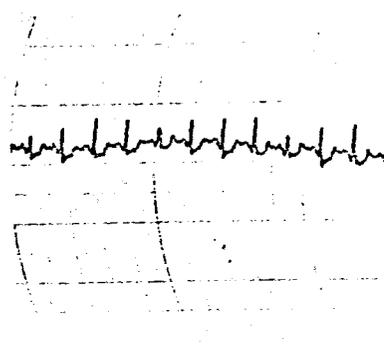
CASO Nº.27 E.C.G.Previo.



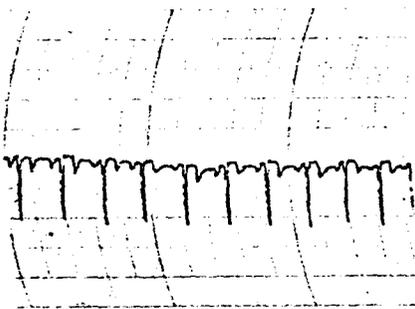
I



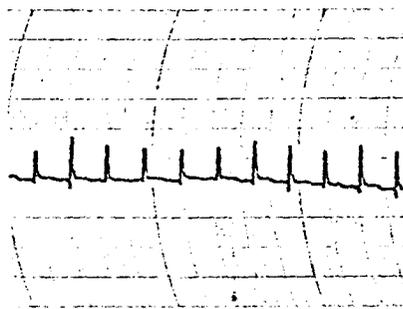
II



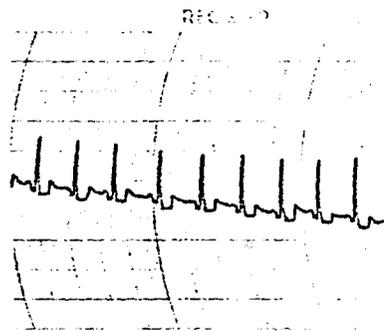
III



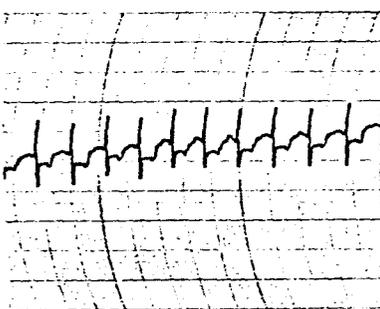
aVR



aVL



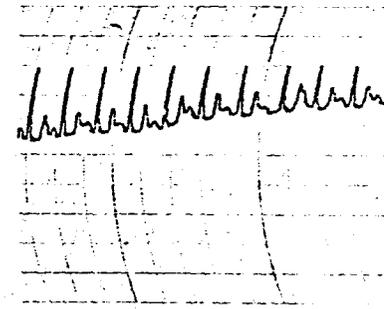
aVF



V1



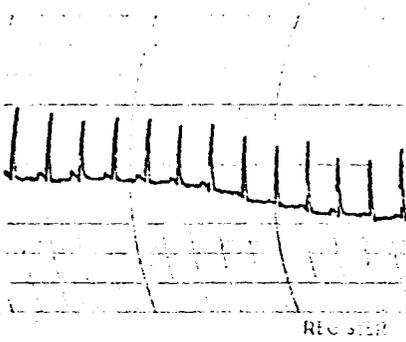
V4



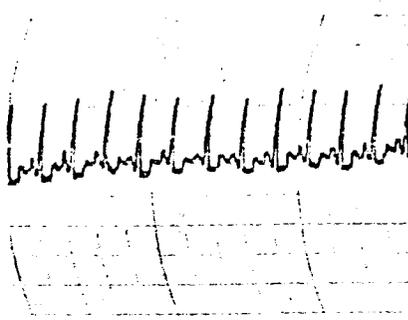
V6

CASO Nº.27

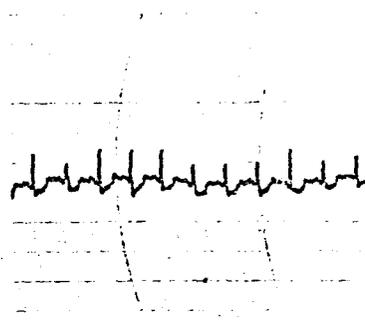
E.C.G. 24 horas despues de la administracion de la adriamicina.



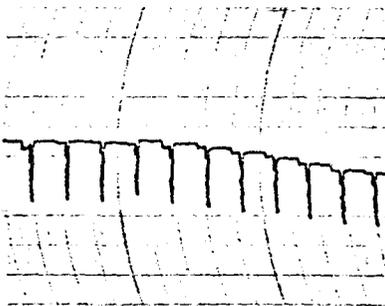
I



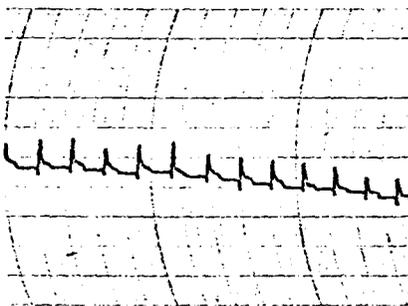
II



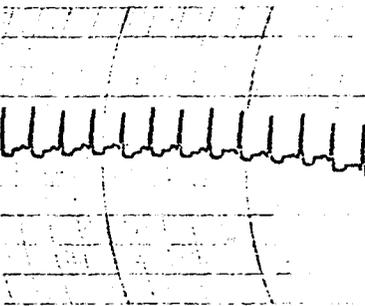
III



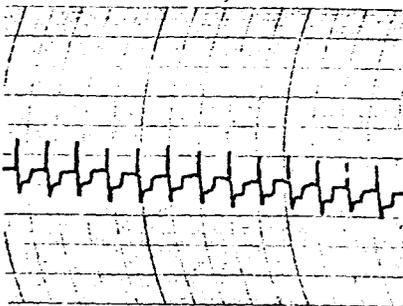
aVR



aVL



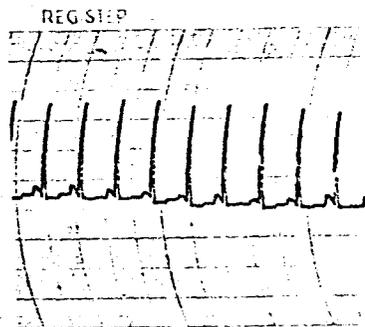
aVF



V1

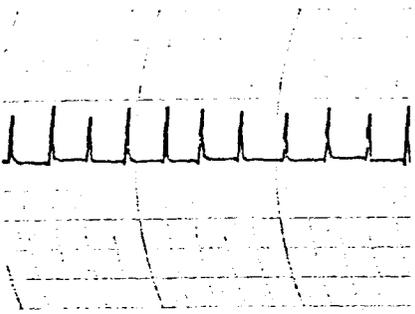


V4



V6

CASO Nº.27 E.C.G.1ª semana despues de la administracion de la adriamicina.

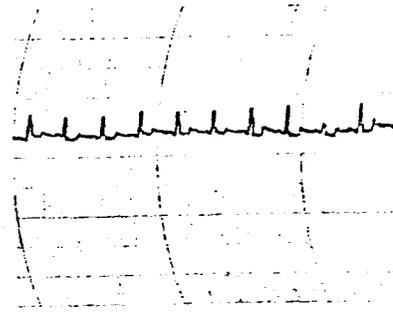


I

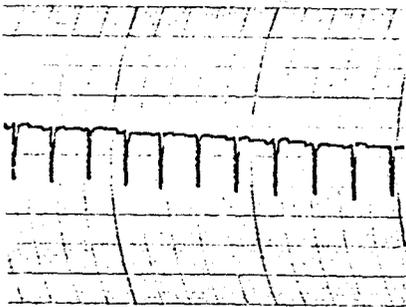


REG STEP

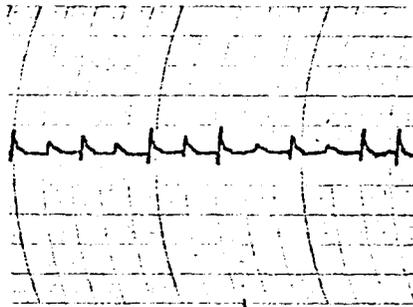
II



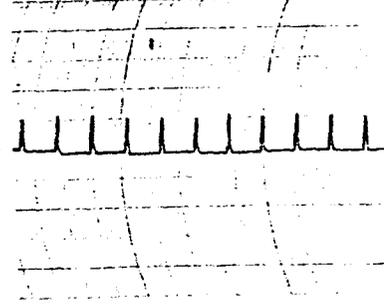
III



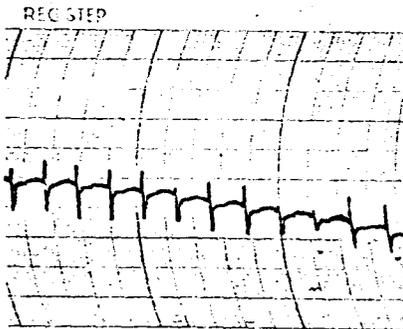
aVR



aVL



aVF



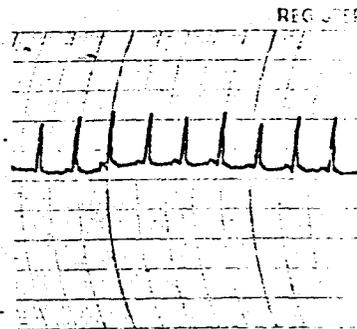
REG STEP

REG STEP

V1



V4



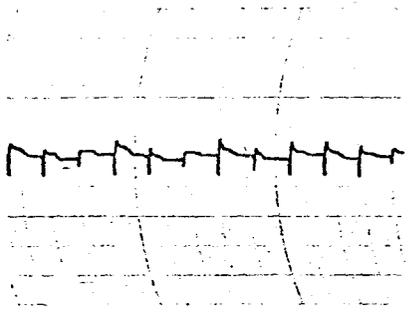
REG STEP

REG STEP

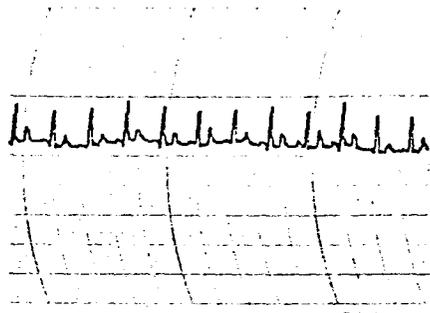
V6

CASO Nº.27

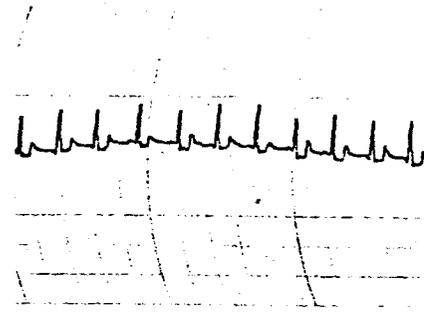
E.C.G. 1ª semana despues de la 2ª administracion de la adriamicina.



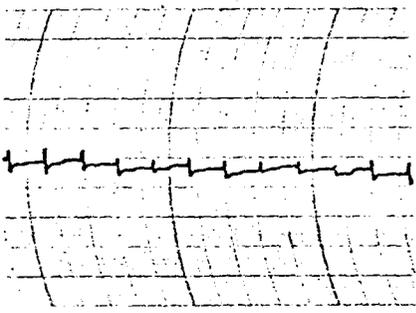
I



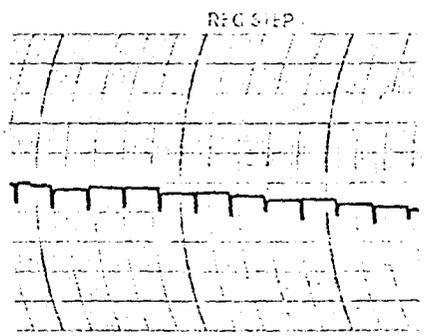
II



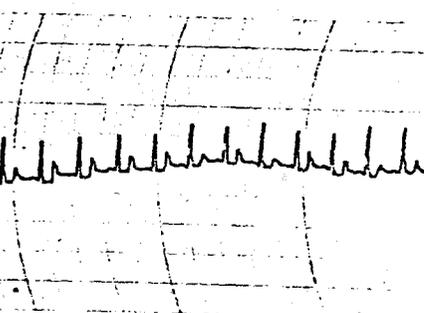
III



aVR



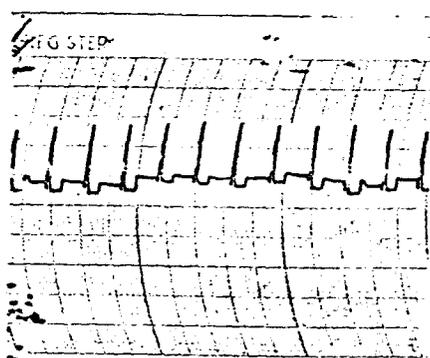
aVL



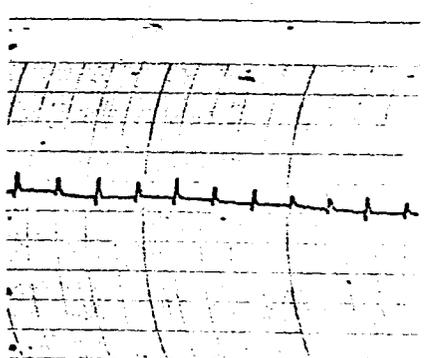
aVF



V1



V4



V6

COBAYA Nº 28

PESO. 850 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

2,4 mg/kg peso equivalente a 100 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA.

10 dias.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

ST. Ascenso de 1,5 m/m a las 24 horas.

T. Negatividad de 2 m/m a las 24 horas.

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

ST. 1,5

T. 2

Total. 3,5

OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

Anorexia al 4º dia.

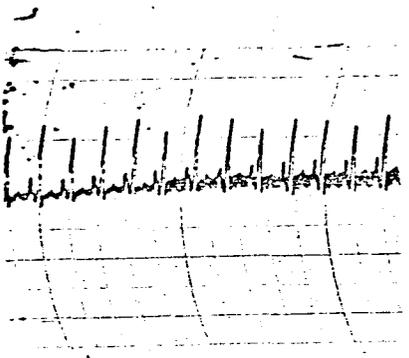
ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

Peso. 650 gramos.

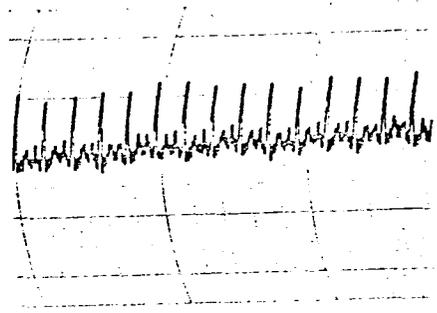
Estomago hemorragico.

CASE No. 28

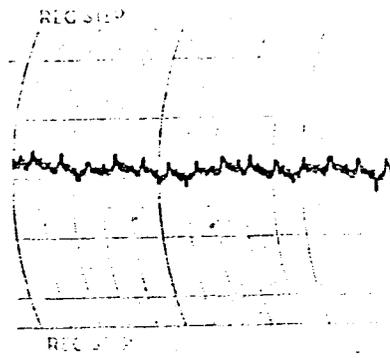
E.C.G. Previo.



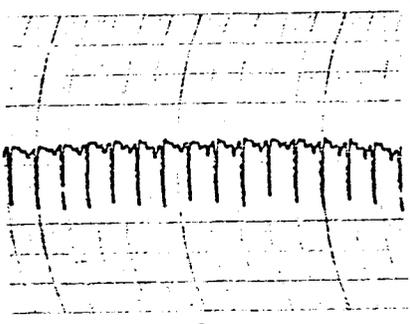
I



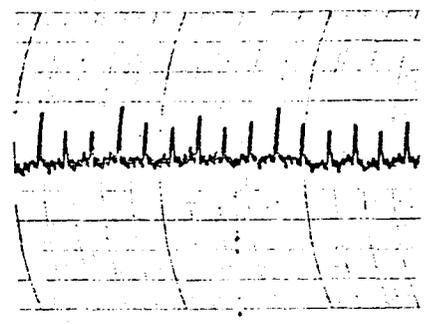
II



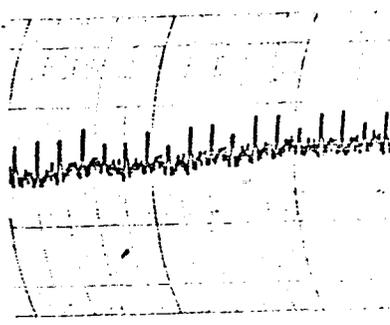
III



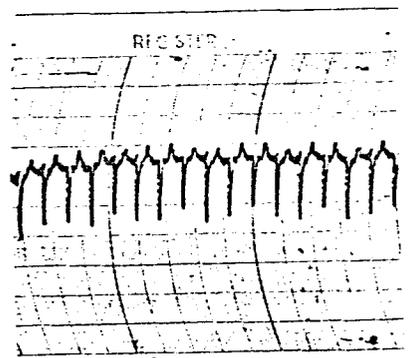
aVR



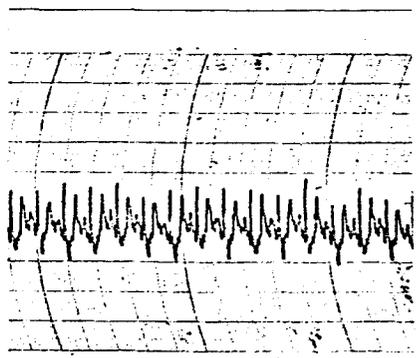
aVL



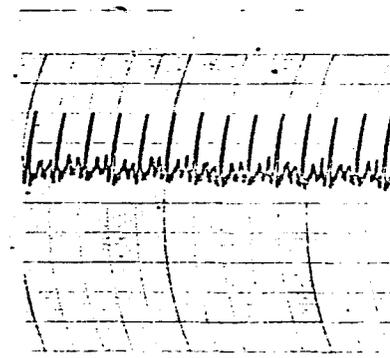
aVF



V1



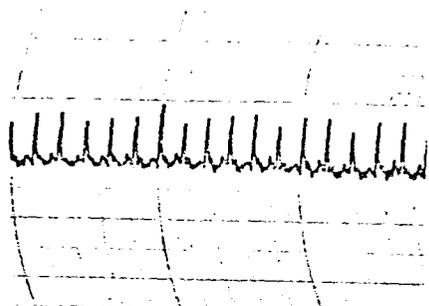
V4



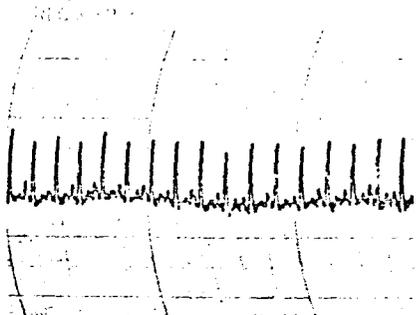
V6

CASO Nº.28

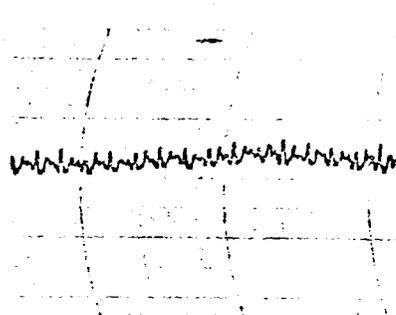
E.C.G. 24 horas despues de la administracion de la adriamicina.



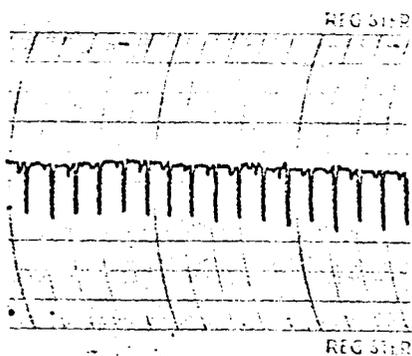
I



II



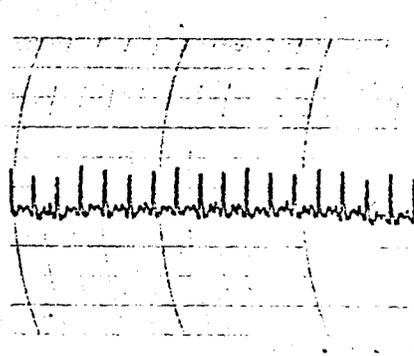
III



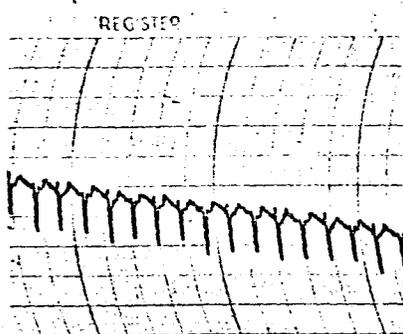
aVR



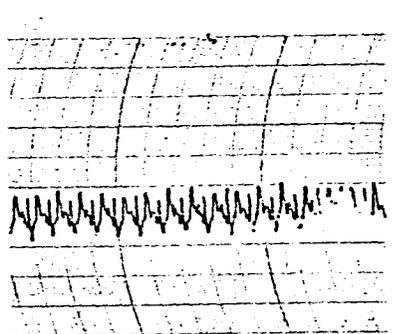
aVL



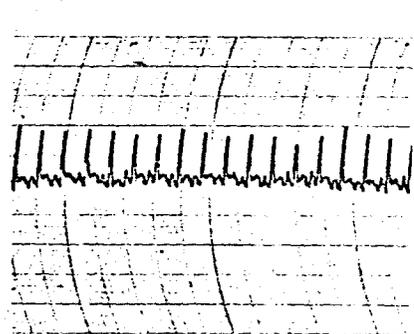
aVF



V1



V4



V6

COBAYA Nº 29

PESO. 850 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

2,4 mg/kg peso equivalente a 100 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA.

9 dias.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

QRS. Disminucion del voltaje.

ST. Ascenso de 1 m/m a las 24 horas.

T. Negatividad de 1 m/m a las 24 horas.

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

ST.1

T.1

Total.2

OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

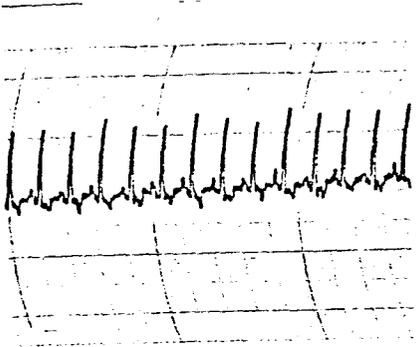
Ninguna.

ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

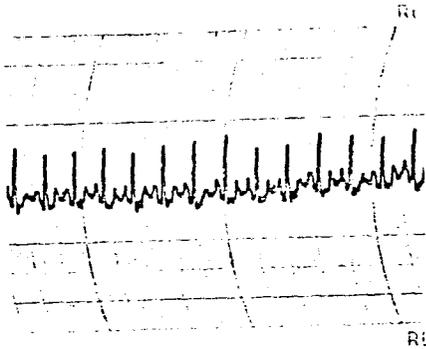
Estomago hemorragico.

CASO Nº.29

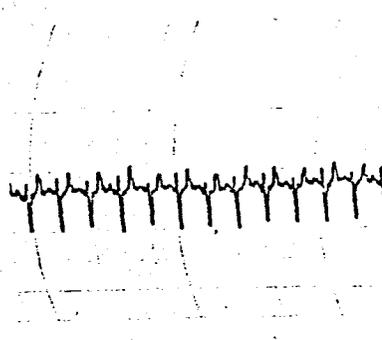
E.C.G.Previo.



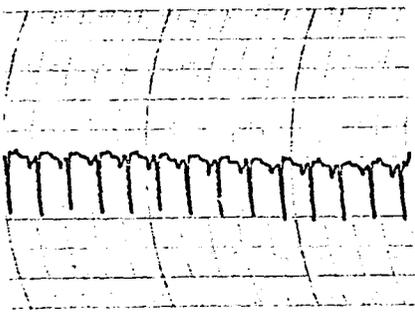
I



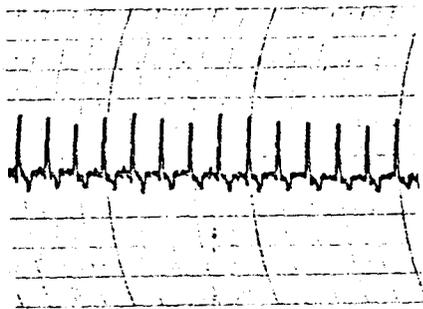
II



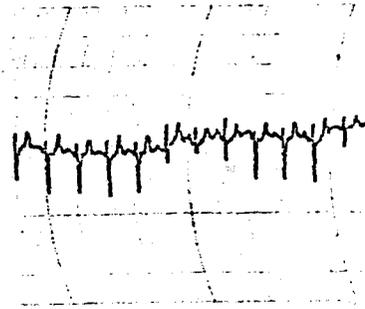
III



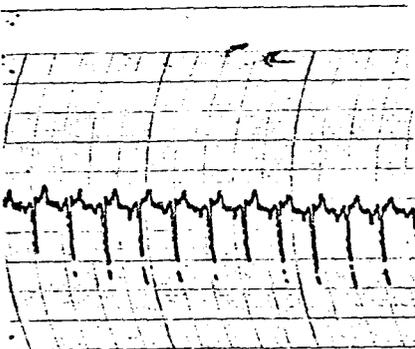
aVR



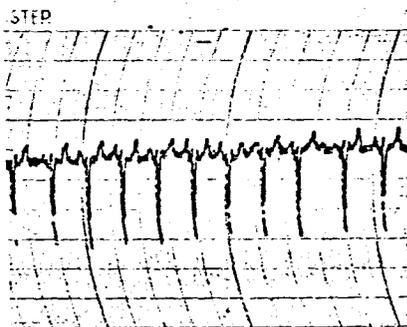
aVL



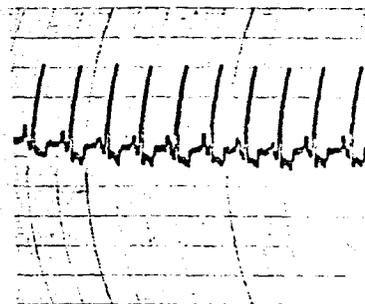
aVF



V1



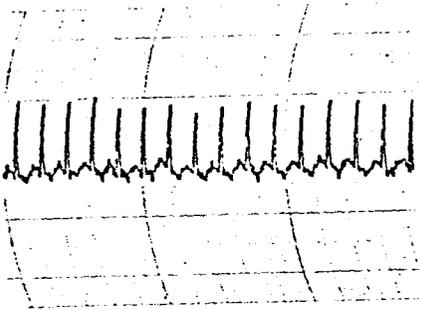
V4



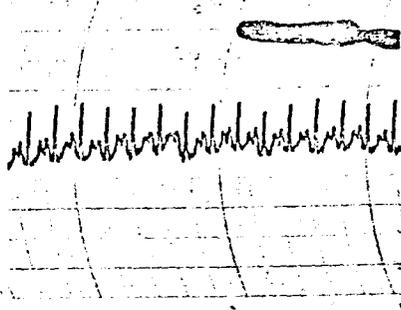
V6

CASO Nº.29

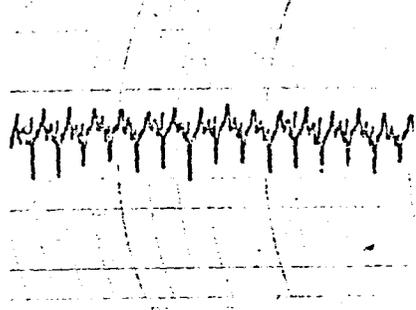
E.C.G. 24 horas despues de la administracion de la adriamicina.



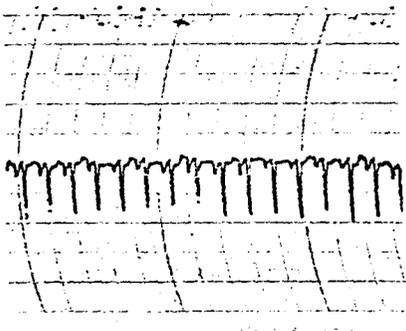
I



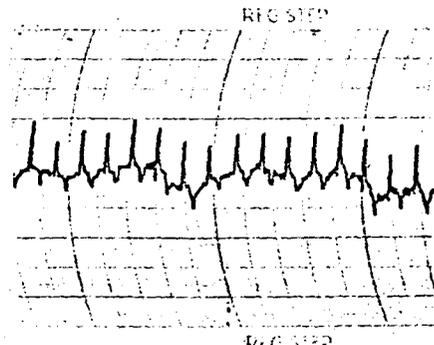
II



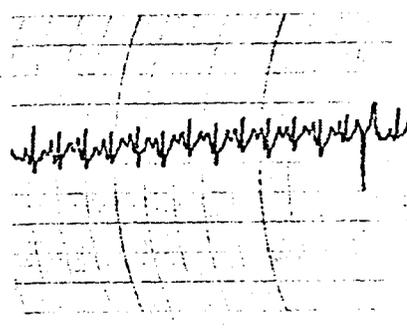
III



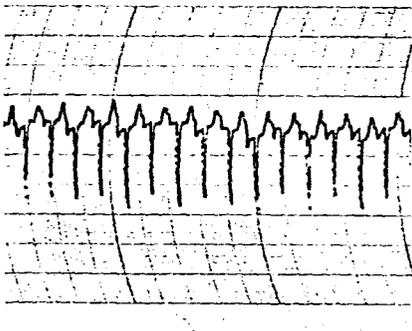
aVR



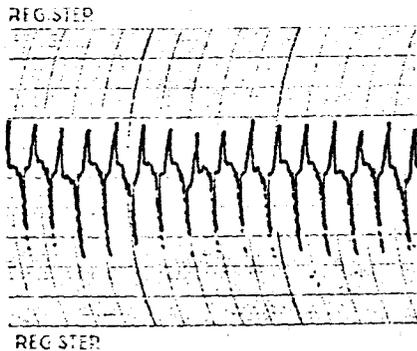
aVL



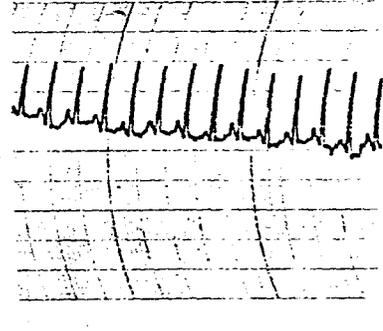
aVF



V1



V4



V6

COBAYA Nº 30

PESO.750 gramos.

DOSIS ADMINISTRADA DE ADRIAMICINA.

2,4 mg/kg peso equivalente a 100 mg/m<sup>2</sup>.

VIA DE ADMINISTRACION.

Intraperitoneal.

DURACION DE VIDA.

10 dias.

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

Frecuencia. Bradicardia a partir de la 1ª semana.

ST. Descenso 2 m/m a la 1ª semana.

T. Negatividad de 2,5 m/m a la 1ª semana.

VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.

ST. 2

T. 2,5

Total. 4,5

OTRAS ALTERACIONES CLINICAS.

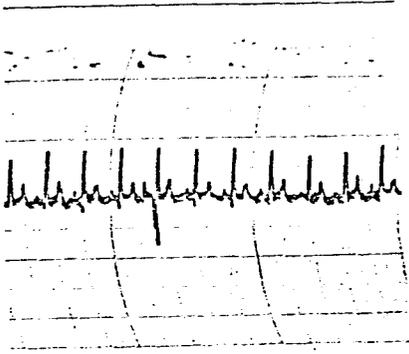
Anorexia al 6º dia.

ALTERACIONES MACROSCOPICAS EN NECROPSIAS.

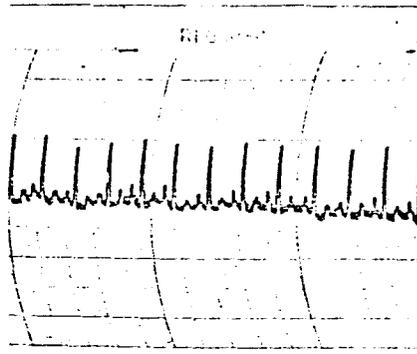
Peso 620 gramos.

Hemorragias en estomago.

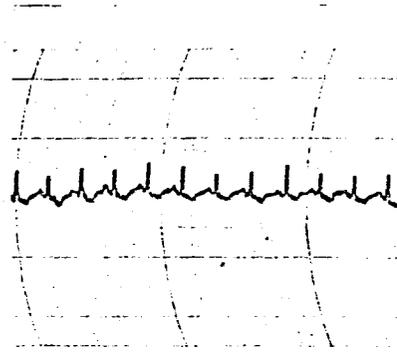
CASO Nº.30 E.C.G.Previo.



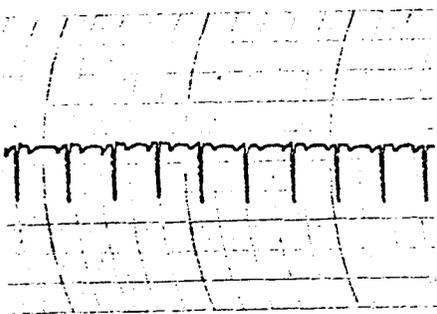
I



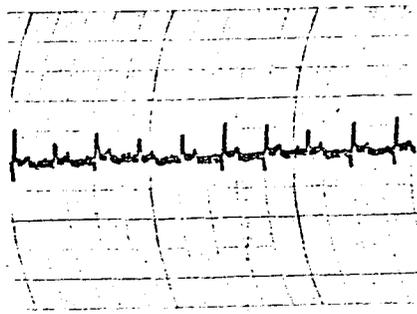
II



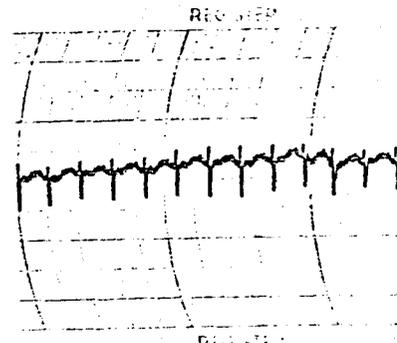
III



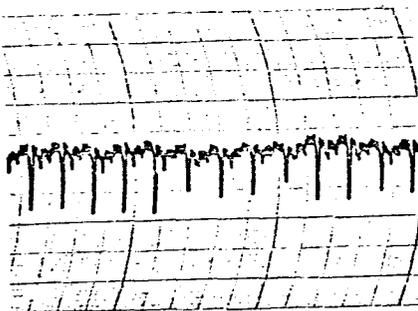
aVR



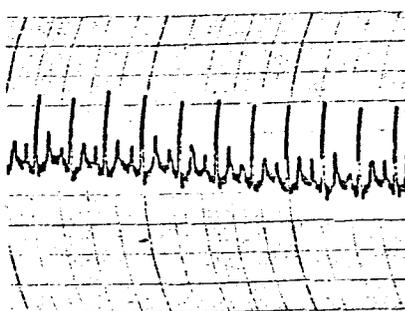
aVL



aVF



V1



V4



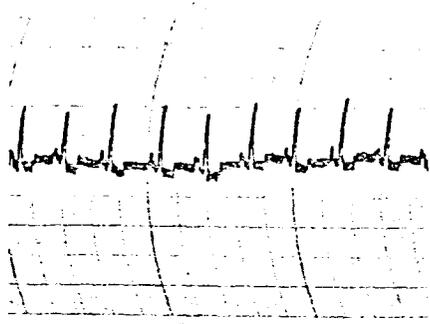
V6

CASO Nº.30

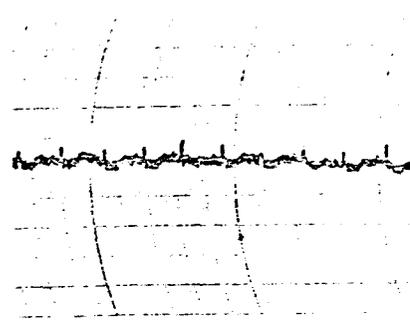
E.C.G. 1ª semana despues de la administracion de la adriamicina.



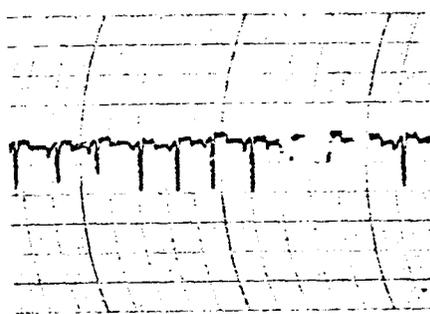
I



II



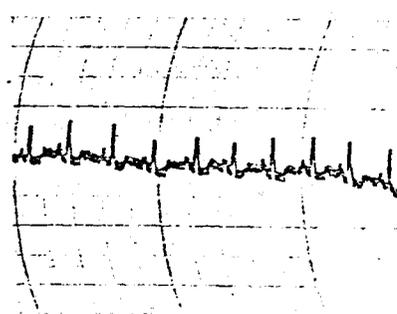
III



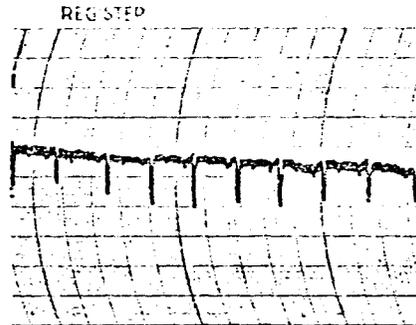
aVR



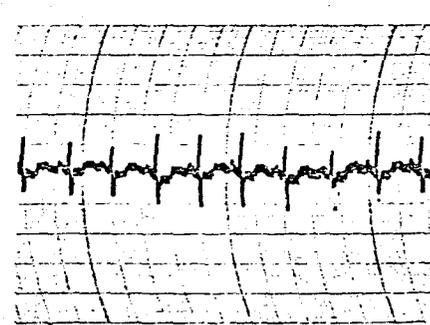
aVL



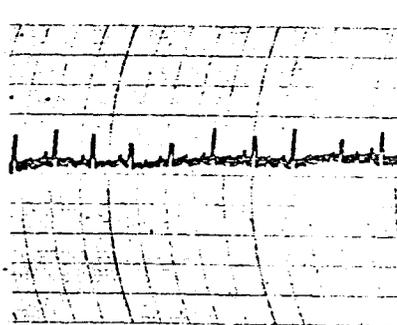
aVF



V1



V4



V6

### VALORACION DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS

En este estudio se encontraron alteraciones electrocardiograficas de:a).Onda Q en 8 de 30 casos(26,6%) entre 1,5 y 3,5 milímetros.

b).Espacio ST desnivelado en 27 de 30 casos(90%);de los cuales en 9 de 30 casos(30%) de mas de 3 milímetros, en 15 de 30 casos(50%) entre 1,5 y 3 milímetros, en 3 de 30 casos(10%) de 1 milímetro y solamente no aparecieron alteraciones en 3 de 30 casos(10%).

c).Onda T negativa aparecieron en 30 de 30 casos(100%); de los cuales en 17 de 30 casos(56,6%) de mas de 3 milímetros, en 10 de 30 casos(33,3%) entre 1,5 y 2,5 milímetros, y en 3 de 30 casos(10%) de 1 milímetro.

A continuación se presentan unas graficas con la valoración numerica y grafica de todas las alteraciones electrocardiograficas encontradas en el estudio de esta tesis, para ver rapidamente una panoramica de conjunto, todas las alteraciones cardiotoxicas producidas por la adriamicina.

Cobaya	Frecuencia	Ritmo	PQ	QRS	ST	T	QT
1	-	-	-	+ Q	+	+	-
2	-	-	-	-	-	+	-
3	-	-	-	-	-	+	-
4	+	-	-	+ Q	+	+	-
5	+	-	-	-	+	+	-
6	-	-	-	-	+	+	-
7	-	-	-	-	+	+	-
8	+	-	-	-	+	+	-
9	-	-	-	-	+	+	-
10	-	-	-	+ R	+	+	-
11	+	-	-	+ R	-	+	-
12	+	-	-	+ R	+	+	-
13	+	-	-	+ Q	+	+	-
14	-	-	-	-	+	+	-
15	-	-	-	-	+	+	-
16	-	-	-	+ Q	+	+	-
17	-	-	-	-	+	+	-
18	+	-	-	+ q	+	+	-
19	+	-	-	-	+	+	-
20	-	-	-	+ Q	+	+	-
21	+	-	-	-	+	+	-
22	-	-	-	+ Q <sub>r</sub>	+	+	-
23	-	-	-	+ R	+	+	-
24	-	-	-	-	+	+	-
25	+	-	-	-	+	+	-
26	+	-	-	+ R	+	+	-
27	+	-	-	+ Q	+	+	-
28	-	-	-	-	+	+	-
29	-	-	-	+ R	+	+	-
30	+	-	-	-	+	+	-

Cobaya	QRS	ST	T	Valoracion total
1	2	1,5	3,5	7
2	-	-	1	1
3	-	-	4,5	4,5
4	2,5	2,5	3	8
5	-	1,5	1,5	3
6	-	1	3,5	4,5
7	-	2	4	6
8	-	2,5	3	5,5
9	-	1,5	1,5	3
10	-	3,5	4,5	8
11	-	-	5	5
12	-	2	3	5
13	3	2	3,5	8,5
14	-	1	3,5	4,5
15	-	2,5	4	6,5
16	3	3,5	4	10,5
17	-	2	2	4
18	1,5	3	1	5,5
19	-	3	4	7
20	3,5	2,5	5	11
21	-	3	2,5	5,5
22	3	3	4	10
23	-	1,5	2	3,5
24	-	2,5	1,5	4
25	-	3	2,5	5,5
26	-	3,5	3	6,5
27	3,5	3	2	8,5
28	-	1,5	2	3,5
29	-	1	1	2
30	-	2	2,5	4,5

## DISCUSION

En el estudio electrocardiografico realizado con la adriamicina, las alteraciones cardiotoxicas encontradas en los cobayas, han sido muy manifiestas, iremos describiendo por separado las distintas manifestaciones halladas en los 30 casos que comprende el trabajo.

A). Aparecen alteraciones de la frecuencia cardiaca en 14 de 30 casos (46,6%), de los cuales en 8 de 30 casos (26,6%) apareció moderada taquicardia (1,2,3,4,5) entre la primera y segunda semana despues de la administración de la adriamicina; en 6 de 30 casos (20%) apareció moderada bradicardia (1,3,8,9) tambien entre la primera y segunda semana despues de administrar el fármaco.

B). No aparecieron alteraciones del ritmo cardiaco, que se mantuvo regular en todos los electrocardiogramas realizados.

C). No aparecieron tampoco alteraciones del espacio PQ.

D). En el complejo QRS aparecieron alteraciones en la intensidad, hubo disminución del voltaje (3,5) en 5 de 30 casos (16,6%) a partir de la primera semana despues de la administración de la adriamicina, y en 2 de 30 casos (6,6%) hubo aumento del voltaje tambien a partir de la primera semana.

Aparición de onda Q en el complejo QRS en 8 de 30 casos (26,6%), entre las primeras 24 horas y segunda semana despues de la administración de la adriamicina,

son los casos cuyas manifestaciones cardiotoxicas son las mas demostrativas. Tenemos que citar que en toda la bibliografia manejada no se encuentra ningun estudio que cite dicha alteración.

E). Alteraciones del espacio ST(2,3,5,6,7,8,9) se encontraron en 27 de 30 casos(90%), tanto ascensos como descensos de dicho espacio, las maximas alteraciones aparecieron en las primeras 24 y 72 horas despues de administrar la adriamicina, mejorando posteriormente para volver a aparecer despues de una nueva administración del fármaco.

F). Alteraciones de la onda T(2,3,5,7,8,9) aparecieron en todos los casos tratados 30 en 30 casos(100%), se negativizó en todos los electrocardiogramas que fueron objeto del estudio, las maximas alteraciones se encontraron siempre en las primeras 24 y 72 horas despues de la administración de la adriamicina, mejorando posteriormente para volver a aparecer despues de una nueva administración del fármaco.

G). No aparecieron alteraciones del espacio QT.

H). Un dato de gran importancia a valorar fue que las alteraciones electrocardiograficas encontradas, no dependieron de la cantidad de dosis de adriamicina administrada que osciló entre 13 mg/kg de peso equivalente a 600 mg/m<sup>2</sup> y 1,7 mg/kg de peso equivalente a 75mg/m<sup>2</sup>; ya que en muchos de los casos mas demostrativos apare-

cieron maximas alteraciones con dosis minimas.

ARGUMENTOS EN LOS QUE NOS BASAMOS PARA EXPLICAR LA  
CARDIOTOXICIDAD DE LA ADRIAMICINA.

Se ha publicado por muchos investigadores (ver toda la bibliografía de la tesis) que la adriamicina empleada a largo plazo produce una toxicidad crónica en el miocardio, que estudiada anatómo-patológicamente con microscopía electrónica, se pone de manifiesto un espectacular descenso en el número de las fibras del miocardio, acompañada de cambios mitocondriales caracterizados por hinchazón, espesamiento de la membrana focal e inclusiones densas, otras observaciones incluyen degeneración nuclear, desorganización del retículo sarcoplásmico, y depleción de granulos de glucogeno, y como consecuencia de esta miocardiopatía aparece una insuficiencia cardíaca congestiva, con descompensación respiratoria que incluye dilatación del corazón, efusión pleural y congestión venosa.

La insuficiencia global de fallos cardíacos congestivos inducidos por cardiopatías relacionadas con el fármaco es pequeña, y esta en relación con la dosis total empleada, por tanto la frecuencia de las cardiomiopatías viene notablemente incrementada cuando la dosis total acumulada sube por encima de 550 mg/m<sup>2</sup>.

También se ha observado una toxicidad de la adriamicina en los primeros días después de su administración. Estas anomalías son de tipo transitorio, incluyen

otros autores (ver toda la bibliografía de la tesis) taquicardias supraventriculares, extrasistoles del atrio y ventriculares, y cambios de la onda ST-T, normalmente los cambios son transitorios y desaparecen al cabo de unos días. En este estudio realizado en la tesis aparecieron también notables alteraciones en el espacio ST, onda T y aparición de onda Q (onda de necrosis), así como alteraciones de la frecuencia cardíaca. Estos efectos tóxicos a muy corto plazo, producidos por la adriamicina, se deberían a la acción inmediata del fármaco sobre las fibras musculares (miocardio), ya que tiene gran afinidad la adriamicina en su distribución por el tejido muscular.

Ha sido estudiada por varios autores la distribución de la adriamicina en animales de experimentación con adriamicina marcada y con método espectrofluorofotométrico, y se ha visto que la concentración plasmática de la adriamicina, se reduce rápidamente durante los primeros 15-30 minutos, estabilizándose luego a valores constantes y muy bajos durante varios días. La mayor parte se fija en los tejidos, entre el 20-30% se elimina con la bilis y la orina, dentro de las primeras 24 horas. La trayectoria de la curva demuestra una elevada fijación tisular de adriamicina, seguida de una rápida reducción. Se han encontrado valores muy bajos en el cerebro, lo que confirmaría la dificultad

para atravesar la barrera hematoencefalica.

Repetidas administraciones de adriamicina a intervalos de 24 horas, conducen a un acúmulo del fármaco en los tejidos.

Estudios recientes sobre la distribución de la adriamicina marcada en el hombre, han confirmado la rápida desaparición del plasma, fijandose en gran medida en los tejidos.

Por lo tanto el efecto cardiotoxico registrado en el estudio realizado en la tesis con animales de experimentación (cobayas) con la administración de la adriamicina, con controles electrocardiograficos a las 24, 72 horas, 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> y 3<sup>a</sup> semana despues de inyectar el fármaco, demuestran una acción tóxica inmediata sobre la fibra muscular miocardica, y que posteriormente si se van acumulando mas dosis durante un tiempo mas prolongado, aparecera una miocardiopatia cronica con insuficiencia cardiaca congestiva.

### CONCLUSIONES FINALES

1ª. Se encontraron alteraciones de la frecuencia cardiaca en 14 de 30 casos (46,6%), en 8 casos apareció taquicardia (26,6%) y en 6 casos apareció bradicardia (20%), ambas entre la 1ª y 2ª semana después de la administración de la adriamicina.

2ª. No aparecieron alteraciones del ritmo cardiaco.

3ª. No aparecieron alteraciones del espacio PQ.

4ª. Se encontraron alteraciones del voltaje en 7 de 30 casos (23,3%), en 5 casos disminución del voltaje (16,6%) a partir de la 1ª semana después de la administración de la adriamicina, en 2 casos aumento de voltaje (6,6%) también a partir de la 1ª semana.

5ª. Aparición de onda Q en el complejo QRS en 8 de 30 casos (26,6%), entre las primeras 24 horas y la 2ª semana después de la administración de la adriamicina.

6ª. Paradojicamente con la bibliografía utilizada, no se cita ningún trabajo con presencia de onda Q (onda de necrosis), en nuestro estudio apareció en 8 de 30 casos (26,6%).

7ª. Se encontraron alteraciones del espacio ST en 27 de 30 casos (90%), tanto ascensos como descensos en dicho espacio, en las primeras 24 y 72 horas después de la administración de la adriamicina.

8ª. Se encontraron alteraciones de la onda T en todos los casos tratados 30 de 30 (100%), se negativizó, las

maximas alteraciones se encontraron siempre en las primeras 24 y 72 horas despues de la administración de la adriamicina.

9ª.No aparecieron alteraciones del espacio QT.

10ª.Todas las alteraciones aparecidas en los electrocardiogramas mejoraban despues de los primeros dias de haber administrado el fármaco para volver aparecer despues de una nueva administración de adriamicina.

11ª.Las alteraciones electrocardiograficas encontradas en el estudio,no dependieron de la cantidad de adriamicina administrada,ya que en muchos casos aparecieron grandes alteraciones con pequeña dosis.

12ª.Entre las manifestaciones clinicas aparecidas en los animales de experimentación(cobayas),la mas destacada fue anorexia despues de la administración de la adriamicina con la consiguiente perdida de peso.

13ª.Entre las alteraciones macroscopicas encontradas en las necropsias de los cobayas,las mas importantes son las del tubo digestivo,destacando de ellas la aparicion de ulceras de estomago y antro pilórico,y gastritis hemorragicas,en casi todos los casos.

BIBLIOGRAFIA

1. BERTALOZZI, C ; CHIELI, T ; GRANDI, M ; RICEVUTI, G. (1970)  
Adriamycin: toxicity data. Experientia, 26, 389-390.
2. BERTALOZZI, C ; CHIELI, T ; FERNI, G ; RICEVUTI, G ; SOLCIA, E. (1972)  
Chronic toxicity of adriamycin: A new antineoplastic antibiotic.  
Toxicology and applied pharmacology, 21, 287-301.
3. CORTES, E ; LUTMAN, G ; WANKA, J ; WANG, J ; PICKREN, J ; WALLACE, J ; HOLLAND, J (1975)  
Adriamycin cardiotoxicity : a clinicopathologic correlation.  
Cancer Chemotherapy Reports, 6, nº2. 215-225.
4. EVANS, A ; D'ANGIO, G ; KOOP, C.E. (1976)  
Oncologia pediatrica.  
Clinicas Pediatricas de Norteamerica.
5. FRONZO, G ; GAMBETTA, R.A. ; LENAZ, L. (1971)  
Distribution and metabolism of adriamycin in mice. Comparison with daunomycin.  
Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol. 16, 572-576.
6. GILLADOGA, A. (1973)  
Adriamycin cardiomyopathy: diagnosis and management.  
Comunicación a la copia mecanografiada.  
American Association Cancer Research.
7. GILLADOGA, A ; MANUEL, C ; TAN, C ; WOLLNER, N ; STERNBERG, S ; MURPHY, M. (1976)

The cardiotoxicity of adriamycin and daunomycin in children.

Cancer, 37, 1070-1078.

8. GUPTA, A ; CORTES, E.P. ; MUNDIA, A. (1976)

Sistolic time interval (STI) in adriamycin (ADM) treated patients on digoxin or prednisone cardioprophylaxis.

Annual Meeting of the American Association for Cancer Research.

May 4-8, 1976. Toronto, Ontario, Canada.

9. HERMAN, E.H ; MHATRE, R.M ; LEE, I.P ; WARAVDEKAR, V.S. (1972)

Prevention of the cardiotoxic effects of adriamycin and daunomycin in the isolated dog heart.

Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 140, 234-239.

10. KOBAYASHI, T. (1973)

A new antitumor agent, Adriamycin, and its cardiotoxicity.

Igaba vo Ayum, 80 (1), 34-43.

11. LEFRAK, E.A ; PRYHA, J ; ROSENHEIM, S ; GOTTLIEB, J.A. (1973)

A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity.

Cancer, 32, 302-314.

12. PANNUTI, F. (1972)

Valutazione preclinica della cardiotossicità di alcune antracicline ad attività antitumorale mediante il "test dell-uovo".

Pat, 27-1, 1-24.

13. WAGNER, J.E ; MANNING, P.J. (1976)

The biology of the Guinea Pig.

Academic Press, New York.

14. ZARAGOZA, J.E ; DUQUE, A ; ERRAZQUIN, L ; ROMAN, P. (1975)

Quimioterapia del cáncer y citocinética tumoral.

Hispalis médica, 32:921-941.