



Evaluación cardiaca de pacientes con cáncer de mama tratadas con antraciclinas.

Cardiac evaluation of breast cancer patients treated with con anthracyclines.

Gilberto Cairo Sáez¹, Norma Edenia Batista Hernández², Fe Dora Peñate Tamayo³, Ana Victoria de la Torre Santos³

¹ Policlínico Universitario Marta Abreu. Villa Clara. Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz. Villa Clara. Cuba.

³ Hospital Universitario Dr. Celestino Hernández Robau. Villa Clara. Cuba

RESUMEN

Se realizó una investigación descriptiva y prospectiva para caracterizar la cardiotoxicidad en las mujeres con cáncer de mama tratadas con antraciclinas, se seleccionó una muestra no probabilística de 31 pacientes, atendidas en el hospital Celestino Hernández Robau de Santa Clara, Villa Clara, entre julio de 2014 y agosto 2016. Se le realizó electrocardiograma y ecocardiograma a todas las mujeres estudiadas, antes de iniciar el tratamiento y entre 60 y 90 días después de terminado el mismo. La edad media fue de 57 ± 11 años. De los factores de riesgo estudiados la hipertensión fue el más frecuente (41,9%), seguido de la obesidad (29%); la media de la fracción de eyección y de acortamiento circunferencial del ventrículo izquierdo disminuyó significativamente pero dentro de límites normales. Los parámetros evaluados indican que las dosis de antraciclina utilizadas fueron seguras en relación a la aparición de toxicidad precoz.

Palabras clave: oncología, evaluación cardiovascular, cardiotoxicidad.

ABSTRACT

A descriptive and prospective investigation to characterize the cardiotoxicity in women with breast cancer treated with anthracyclines was carried out, it was included a non-randomly selected sample of 31 patients, assisted at Celestino Hernández Robau Hospital of Santa Clara, Villa Clara, between July 2014 and August 2016. Electrocardiogram and echocardiogram were obtained from all women in the study, before starting the treatment and 60 to 90 days after the therapy was over. The mean age was of 57 ± 11 years. Between the risk factors studied hypertension was the most frequent (41,9%), followed by obesity (29%); the mean of the ejection fraction and circumferential shortening of the left ventricle was significantly reduced but within normal limits. The evaluated parameters indicate that the doses of anthracyclines used were safe for the appearance early toxicity.

Keywords: oncology, cardiovascular evaluation, cardiotoxicity

Correspondencia: Dr. Gilberto Cairo Sáez. Policlínico Universitario Marta Abreu. Villa Clara. Cuba. Teléfono: 42273398 email: cairos@infomed.sld.cu





Introducción

El cáncer de mama, a nivel mundial, constituye la primera causa de muerte en las mujeres y ocupa el tercer lugar entre las causas de fallecimiento por todos los cánceres. Desde los primeros años de la década de los 90 del pasado siglo, el cáncer de mama incrementó su incidencia en Cuba para ubicarse como la primera causa de muerte por neoplasia en mujeres, y cada año se diagnostican más de 1 600 nuevas féminas con la enfermedad.¹

El tratamiento específico del cáncer de mama incluye la utilización de antraciclina; este es un tipo de antibiótico que proviene de ciertos tipos de las bacterias *streptomyces* y funcionan interfiriendo con la división celular. Estos fármacos actúan directamente en la estructura del ADN formando radicales libres de oxígeno que rompen las cadenas de este e inhiben su síntesis.² Estos medicamentos constituyen agentes quimioterapéuticos eficaces contra el cáncer, pero tienen efectos tóxicos,³ principalmente sobre el corazón.

La toxicidad se puede presentar de forma aguda con solo una dosis o un ciclo de tratamiento; se manifiesta por prolongación del intervalo QT corregido con riesgo de desarrollar taquicardia ventricular; dicha alteración suele ser asintomática, presenta un nadir a las 24 horas de iniciado el tratamiento y se normaliza progresivamente; más grave puede ser la presentación, como pericarditis o miocarditis con fallo cardíaco agudo. Sin embargo, la toxicidad crónica representa un problema más serio: se manifiesta como insuficiencia cardíaca (IC) generalmente congestiva, con un patrón dilatado, y puede ser precoz en el primer año tras el tratamiento, o tardía, más allá de este periodo.

La forma precoz depende de la dosis acumulada, principalmente por encima de $350 \text{ mg} \times \text{m}^2$ superficie corporal (SC) de doxorubicina o dosis inferiores si se administra asociada a ciclofosfamida, radioterapia mediastínica o se combinan varias antraciclina. La toxicidad tardía no parece del todo relacionada con la dosis total administrada según los últimos estudios.⁴

La toxicidad crónica se caracteriza por un descenso progresivo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y de la masa del ventrículo izquier-

do (VI), hasta desarrollarse una IC irreversible. Estos efectos cardiotóxicos se derivan principalmente de sus mecanismos de acción, que pueden incluir la inhibición, el envenenamiento de la topoisomerasa II β en los cardiomiocitos, la interferencia con los receptores de rianodina del retículo sarcoplásmico, formación de radicales libres en el corazón, la acumulación de productos metabólicos de la antraciclina en este órgano, o una combinación de todos estos factores. La cardiotoxicidad se presenta frecuentemente como arritmias o cambios en el electrocardiograma (ECG), o como una cardiomiopatía dilatada que conduce a la IC.⁵

Existe evidencia de que el efecto de la cardiotoxicidad aumenta en los supervivientes a largo plazo, a partir de 2% después de dos años, a 5% después de 15 años. El monitoreo cardíaco se recomienda a los tres, seis y nueve meses de iniciado el tratamiento; el ecocardiograma es el estudio más eficaz para confirmar la toxicidad.⁵

Dado que las lesiones cardíacas son irreversibles y constituyen la limitante de la dosis, sería de interés conocer si existen alteraciones ecocardiográficas previas a la aparición de los síntomas en los pacientes tratados o si existen parámetros que permitan predecir una mayor susceptibilidad a las complicaciones cardíacas, lo que permitiría tomar medidas preventivas antes de que el daño fuese irreversible.

Con el objetivo de caracterizar la cardiotoxicidad en las mujeres con cáncer de mama tratadas con antraciclina, y verificar el nivel de seguridad de las dosis empleadas en el servicio de quimioterapia del Hospital Universitario «Dr. Celestino Hernández Robau», se diseñó el presente estudio.

Material y Métodos

Se realizó una investigación descriptiva y prospectiva que incluyó una muestra no probabilística de 31 pacientes, de un universo de 95, atendidas en la consulta multidisciplinaria de mama del hospital «Dr. Celestino Hernández Robau» de Santa Clara, Villa Clara, en el periodo comprendido entre julio de 2014 y agosto de 2016. Se excluyeron aquellas pacientes que no aceptaron participar en el estudio, con antecedentes documentados de lesión estructural cardíaca, los que presentaron arritmias crónicas o cardiopatía isquémica (CI) previa, que estuviera descompensada o con repercusión hemodinámica.



Salieron de la investigación aquellas pacientes a las que no se les pudieron completar los estudios o que no recibieron la dosis programada del medicamento por alguna razón.

Las pacientes fueron tratadas, de acuerdo con los protocolos establecidos en el servicio, con dosis de 60 a 75 mg de doxorubicina y 600 mg de ciclofosfamida $\times m^2$ SP en ciclos de 21 días, sin sobrepasar los 600 mg de dosis acumulada de doxorubicina.

Se le realizó ECG y ecocardiograma a todas las mujeres estudiadas antes de iniciar el tratamiento, y entre 60 y 90 días después de terminado este.

Se utilizó un equipo de ultrasonido marca Aloka Alfa 10, con transductor de una frecuencia de 2,5 MHz para la realización del estudio, y se tomaron en cuenta las vistas: paraesternal eje largo y corto, apical cuatro cámaras y cinco cámaras, eje corto de grandes vasos, Doppler tisular del anillo, estudio Doppler de los gradientes valvulares pulsado; se consideraron otras vistas cuando fue necesario.

En el plano apical de cuatro cámaras: se tomaron como valores normales los siguientes: auricular izquierda: 29 a 53 mm; aurícula derecha: 34 a 49 mm; ventrículo derecho: telediástole 22 a 43 mm, VI: telediástole 38 a 60 mm; espesores de las paredes del VI: 6 a 11 mm; anillo mitral: 21 a 27 mm.

Evaluación de la función sistólica: porcentaje de engrosamiento del septum interventricular, normal: 27% a 70%; porcentaje de engrosamiento de la pared posterior del VI, normal: 25% a 80%; fracción de acortamiento circunferencial (FAC): 25% a 45%; FEVI. Porcentaje según el método de Teicholtz, normal mayor del 50%.

Índice masa ventricular izquierda (IMVI): $= 1,04 [(DTDVI + SIVd + PPd)^3 - DTDVI^3] \times 0,8 + 0,6$ gr /SC en m^2 . Valor normal: menor que 110 g/ m^2 SC.

Evaluación de la función diastólica: se utilizaron los siguientes métodos: flujograma mitral en la vista de cuatro cámaras. Doppler tisular del anillo mitral en la vista de cuatro cámaras. Velocidad de propagación del flujo color.

Se diseñó un formulario sobre tratamiento y toxicidad en pacientes afectadas con cáncer de mama, que incluyó: la edad, los factores de riesgo (FR) cardiovascular, diagnóstico histológico, medicamentos utilizados (dosis, ciclos y dosis acumulada), las

complicaciones cardiovasculares, cambios en los parámetros ecocardiográficos. Además, se investigó, expresamente, la aparición de signos de IC después de cada ciclo.

Los FR cardiovasculares incluidos fueron: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus, CI, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipercolesterolemia y obesidad.

Se organizó la información en una base de datos utilizando el programa MICROSOFT EXCEL; el procesamiento estadístico se realizó con el paquete SPSS (Statistical Packed For Social Science), versión 20 para Windows. El análisis univariado se efectuó organizando los resultados en frecuencias absolutas y relativas. Se utilizó un intervalo de confianza del 95% con un valor de α en 0,05 para la significación estadística. La interpretación se realizó en función del valor de la probabilidad (p), asociado al valor fijado para α : Si $p < 0,05$ existe significación estadística, de lo contrario no existe.

La investigación cumplió con los principios éticos. Se utilizaron los expedientes clínicos y los registros de biopsias de los archivos del departamento de anatomía patológica y el registro de cáncer del Hospital, y se respetó la confidencialidad de los pacientes. Los tratamientos y procedimientos se correspondieron con las normas establecidas a nivel internacional y protocolos utilizados en las instituciones donde se realizó el estudio.

La investigación no tuvo carácter experimental y no se realizaron procedimientos invasivos adicionales a los que requirió el tratamiento establecido; el seguimiento ecocardiográfico frecuente, más allá de lo establecido, se realizó previo consentimiento informado. Cuando los resultados lo sugirieron, fueron utilizados para mejorar el tratamiento y el seguimiento evolutivo en beneficio del paciente.

Resultados y discusión

Tabla 1. Distribución de los factores de riesgo cardiovascular presentes en las pacientes con cáncer de mama tratadas con adriamicina.

Factores de riesgo cardiovascular	No.	%
Hipertensión	13	41,9
Obesidad	9	29,0
Diabetes mellitus	4	12,9
Dislipidemia	2	6,5

Fuente: formularios



La edad media de las pacientes estudiadas fue de 57 ± 11 años, la edad mínima de 32 años y la máxima de 75.

Tabla 2. Distribución según las alteraciones ecocardiográficas antes de iniciar el tratamiento con adriamicina.

Hallazgos Iniciales	No.	%
Disfunción diastólica	16	51,6
Hipertrofia de ventrículo izquierdo	6	19,4
Regurgitación mitral ligera	4	12,9
Prolapso de la válvula mitral	1	3,2
Hipertensión pulmonar ligera	1	3,2

Fuente: formularios

No se encontraron alteraciones electrocardiográficas de interés; aparecieron signos de hipertrofia de VI en tres casos y dos bloqueos de rama derecha,

que estaban presentes antes de iniciar el tratamiento. No hubo modificación del ECG inicial en ninguno de los casos.

De los FR estudiados, la HTA, con 41,9%, fue el más frecuente, seguido de la obesidad con 29% (tabla 1). Esto concuerda con la frecuencia con que aparece la disfunción diastólica en la distribución de la tabla 2; esta se presentó en el 51,6% de las pacientes estudiadas y resultó el hallazgo ecocardiográfico más común antes de iniciar el tratamiento. Este hecho también podría explicar los IMVI elevados que se detectaron. De cualquier forma, estos FR detectados son los que habitualmente aparecen en las pacientes con cáncer de mama, por ser muy frecuentes en la población general.⁶

Tabla 3. Comparación de la media de algunas de las variables ecocardiográficas estudiadas antes de iniciar el tratamiento y después de tres meses de terminado.

Parámetro	Al inicio		Después del tratamiento		Media de la diferencia	t	p
	Media	DE	Media	DE			
FEVI (%)	63,87	7,34	58,25	6,43	5,62	3,915	0,000
FAC (%)	35,06	5,53	32,01	4,76	3,04	2,548	0,016
GC (L/mto)	4,98	1,54	4,54	1,09	0,44	1,423	0,165
DIVId (mm)	46,25	4,85	45,38	5,23	0,87	1,05	0,304
VAM (cm/s)	10,14	1,89	10,31	2,08	-0,17	-0,439	0,664

Fuente: formularios

Leyenda: FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo. FAC, fracción de acortamiento circunferencial. GC, gasto cardiaco. DIVId, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. VAM, velocidad del anillo mitral.

En las pacientes a las que se les administra la dosis estándar de antraciclinas cada tres semanas, sin otros FR cardíaco, el riesgo de IC es muy bajo hasta alcanzar una dosis total de $450 \text{ mg} \times \text{m}^2 \text{ SC}$; después de $550 \text{ mg} \times \text{m}^2 \text{ SC}$, el riesgo se incrementa rápidamente de forma más o menos lineal; así, pacientes que reciben un total de $1000 \text{ mg} \times \text{m}^2 \text{ SC}$ tienen cerca de un 50% de probabilidades de desarrollar IC.^{7,8}

Por eso se recomienda, como primer paso, realizar un examen cardiovascular basal a cada paciente, que permita detectar los FR cardíacos; incluso puede ser necesario que el paciente sea valorado por un cardiólogo para atenderlo, según su nivel de riesgo.⁹ Dentro de esa valoración, la ecocardiografía desempeña un papel fundamental, por su capacidad para poner en evidencia alteraciones estructurales y funcionales de forma no invasiva, pero se hace ne-

cesario identificar aquellas variables que aportan información útil para la toma de decisiones por el oncólogo. Habitualmente se ha propuesto la FEVI como parámetro de referencia¹⁰, pero se estudian nuevas variables que pueden ofrecer información adicional.

En la tabla 3, se muestran algunas variables ecocardiográficas de interés incluidas en este estudio; los parámetros relacionados con la función sistólica del VI, como la FEVI y la FAC, presentaron una disminución significativa de su media pero, individualmente, todas las pacientes se mantuvieron dentro de límites normales. El gasto cardiaco también se mantuvo dentro de la normalidad y no presentó diferencias significativas.

Al correlacionar la FEVI y la FAC con el IMVI, al inicio del tratamiento, no se encontró correlación significativa; sin embargo, hubo una tendencia a que

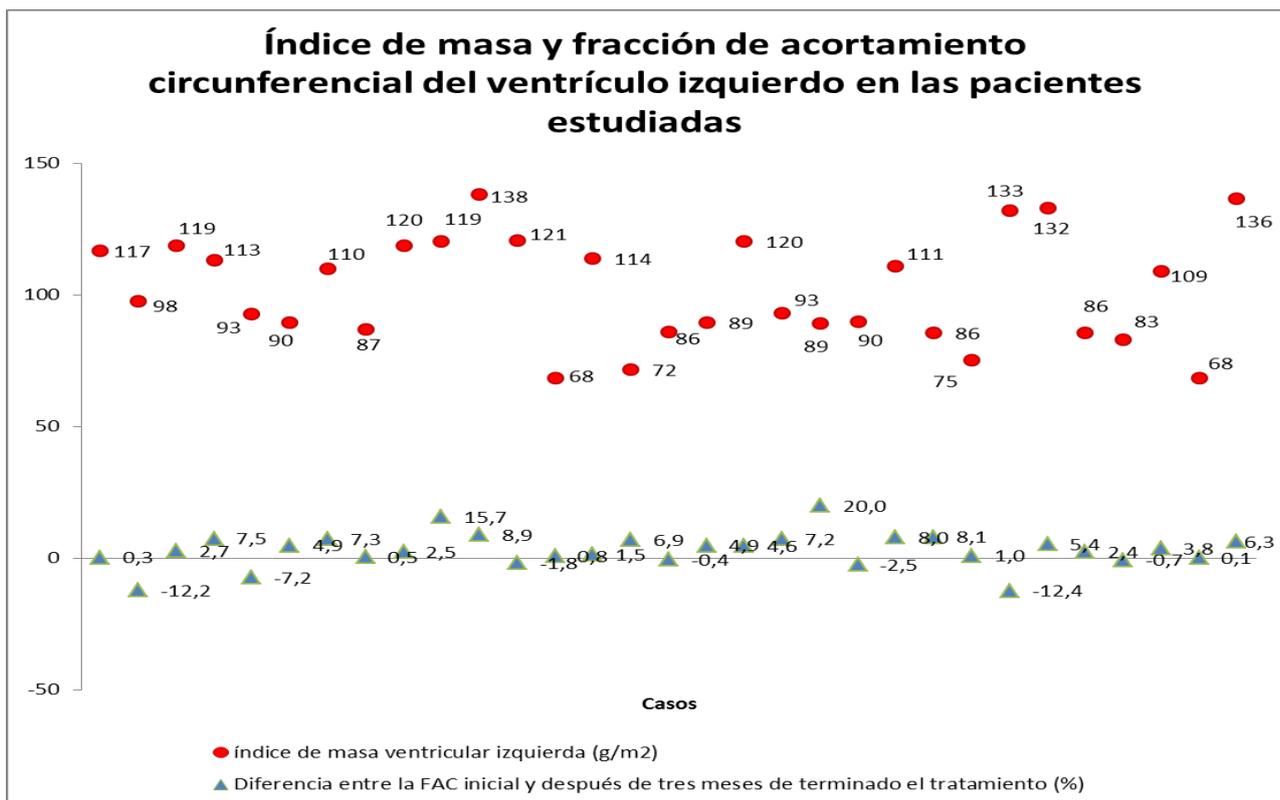


pacientes con menor IMVI tuvieron una mayor reducción de la FAC (figura 1). Este hecho es relevante, porque las dosis de antraciclina se calculan según la SC, al igual que el IMVI; esto implica que el grado de toxicidad pudiera ser mayor en aquellas pacientes con menor IMVI, y de ahí la relevancia de esa tendencia.

Aunque este estudio tiene la limitación de tener una muestra relativamente pequeña, haber estudiado las

variables de función ventricular antes del tratamiento y después de este permite evaluar su seguridad.

La realización de una ecocardiografía previa al tratamiento, y al finalizarlo, detecta alteraciones en la contractilidad cardiaca, la función y cambios estructurales; como el principal método de prevención de la afectación cardiaca es limitar la dosis total acumulada de los fármacos,¹¹ si existiera un indicador que permitiera saber cuándo y hasta dónde limitar la dosis, sería de gran utilidad.



Leyenda: FAC, fracción de acortamiento circunferencial.

Se considera que cuando se presenta una disminución mayor del 10% asociado a un valor absoluto de FEVI menor del 50%, ya existe afectación miocárdica y debe suspenderse la terapia, pero los valores de la FEVI pueden disminuir sin caer por debajo de valores normales y sin que se afecte el gasto cardiaco;¹² además, en muchas ocasiones, cuando esto se detecta ya el daño es irreversible y muchas veces continúa progresando.

Algunos autores han encontrado reducción en los valores de *strain rate* en los pacientes que presentan cardiotoxicidad e incremento en la presión de la aurícula izquierda, y consideran que el Doppler tisular puede ser de utilidad en la detección precoz de la disfunción cardiaca.¹¹ En la presente investiga-

ción, se utilizó el Doppler tisular para medir la velocidad del anillo mitral, pero no resultó de utilidad por su gran dispersión relacionada, quizá, con el pequeño tamaño de la muestra.

Los parámetros evaluados indican que las dosis de antraciclina utilizadas en el servicio de quimioterapia fueron seguras en relación con la aparición de toxicidad cardiaca crónica precoz.

Es evidente que se necesitan más estudios para determinar nuevas variables que permitan detectar precozmente el daño cardiovascular, o predecir aquellos pacientes que deberían recibir dosis menores o terapias alternativas. Por el momento, el cardiólogo que evalúa pacientes que van a recibir qui-



mioterapia con medicamentos cardiotoxicos debe saber qué parámetros evaluar más allá de la FEVI, y es necesario que el oncólogo aprenda a interpretar la información que el cardiólogo le ofrece; tan relevante resulta el tema, que muchos se atreven a hablar de la necesidad de un nuevo campo en la medicina: la cardioncología.¹³ Los resultados del presente estudio concuerdan con esta opinión.

Referencias bibliográficas

1. Ezer SS, Oguzkurt P, Ince E, Temiz A, Bolat FA, Hicsonmez A. Surgical treatment of the solid breast masses in female adolescents. J. [Internet] *Pediatr Adolesc Gynecol* 2013 [citado 2 Marzo 2016];26(1.):31 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed23158756>
2. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Edición 2015. Antraciclina. [Internet]. 2015 [citado 20 Agosto 2016] Disponible en: <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Antraciclina.pdf>
3. Sawyer DB. Anthracyclines and Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 [citado 24 Mar 2016];36: [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMci1214975>
4. López-Velarde Peña T, López-Velarde Badager P. Prevención y tratamiento de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer. *An Med (Mex)* [Internet]. 2014 [citado 24 Mar 2016];59(1): [aprox. 7 p.]. Disponible en: www.medigraphics.com/pdfs/abc/bc-2014/bc141j.pdf
5. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010 [citado 24 Mar 2016];55(3): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1140340>
6. Ramos Fernández M, Arbesú Michelena MA, Sedeño Argilagos C, Fernández Monaga SA. Análisis de las dosificaciones en los esquemas de citostáticos en el cáncer de mama. *Rev Cubana Farm* [Internet]. 2005 [citado 24 Septiembre 2016];39(2): [aprox. 4 p.]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol39_2_05/far08205.htm
7. Barrios CH, Buzaid AC, Rocha Cruz M, Mayer IA. Mama. Tratamiento Adyuvante. Estadificación clínica (AJCC, 2010). Descripción del TNM. [monografía en Internet]. 2011 [citado 20 Agosto 2016] Disponible en: <https://es.scribd.com/doc/214245627/MOC2013-oncologia-terapeutica>
8. Sociedad Española de Oncología Médica. Efectos secundarios de la quimioterapia [monografía en Internet]. Madrid: SEOM; 2013 [citado 20 Agosto 2016] Disponible en: <https://www.pfizer.es/docs/pdf/salud/Oncovida13.pdf>
9. López-Velarde Peña T, López-Velarde Badager P. Prevención y tratamiento de cardiotoxicidad en pacientes. *An Med (Mex)* 2014; 59 (1): 54-60
10. Lax J, Piñeiro D. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. *Rev Argent Cardiol* [Internet]. 2013 [citado 24 Mar 2016];81(Suppl.5): [aprox.65 p.]. Disponible en: www.sac.org.ar
11. Chibuzor Nwuruku G, Prohías Martínez JA, Castro Arca AM, Mérida Álvarez O, Brooks Tamayo J, García Hernández RA. Detección precoz de cardiotoxicidad inducida por antraciclina. *CorSalud* [Internet]. 2014 [citado 24 Mar 2016]; 6(3): [aprox. 6 p.]. Disponible en: www.medicentro.sld.cu/index.php/corsalud/article/viewFile/1863/1462
12. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: Definition of normal range. *JACC Cardio-vasc Imaging*. 2009;2(1):80-4
13. Parma G, Lluberas N, Castillo C, Ormaechea G. Quimioterápicos y Cardiotoxicidad: un enfoque actual y práctico para el clínico de una disciplina en pleno desarrollo. *Arch Med Interna* 2013 - 35(2):37-47

Recibido: 09-01-2017
Aceptado: 20-02-2017

