



Cardiotoxicidad en una Cohorte de pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama que Recibieron Quimioterapia con Antraciclinas. Seguimiento a 12 años.

*Correspondencia:

mpsantacruz@yahoo.es

Teléfono [593] 099 8075122

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Fondos: Ver la página 157

Recibido: 18 Julio 2020

Aceptado: 12 Agosto 2020

Publicado: 31 Agosto 2020

Editora: Dra. Katherine García Matamoros.

Membrete bibliográfico:

Santacruz M. Cardiotoxicidad en una Cohorte de Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama que Recibieron Quimioterapia con Antraciclinas. Seguimiento a 12 años. Rev. Oncol. Ecu 2019;30(2):149-158.

DOI: <https://doi.org/10.33821/484>

Copyright Santacruz M. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original.

Cardiotoxicity in a Cohort of Patients Diagnosed with Breast Cancer Who Received Anthracycline Chemotherapy. 12-year follow-up.

Mayra Patricia Santacruz Maridueña*¹

1. Servicio de Oncología del Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer -SOLCA, Guayaquil, Ecuador

Resumen

Introducción: Los esquemas de quimioterapia en el tratamiento de cáncer de mama incluyen Antraciclinas con una efectividad de respuesta alta, sin embargo en algunos casos el potencial efecto terapéutico se ve limitado por la Cardiomiopatía Inducida por Antraciclinas (CIPA). El objetivo del estudio fue establecer la prevalencia longitudinal de esta entidad.

Métodos: Este estudio longitudinal fue realizado en el Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" -SOLCA-Guayaquil. El período de exposición fue abril a diciembre del 2008, la observación terminó en junio 2020. Se incluyó mujeres con cáncer de mama, en tratamiento con antraciclinas, clasificadas por riesgo Cardiovascular de Framingham Bajo (A), moderado (B) y alto (C). Se midió las alteraciones electrocardiográficas (AEKG) basales, a las 6 y 24 horas. Desarrollo de CIPA en seguimiento a 12 años. La muestra fue no probabilística tipo censo. Se utiliza estadística descriptiva con Intervalo de confianza para proporciones.

Resultados: Ingresaron al estudio 50 casos son AEKG. El desarrollo de AEKG a 6 horas en 18/50 casos (36% IC95% 34.1-37.9%), estas AEKG persistieron hasta las 24 horas. Las AEKG se presentaron en un 18.5% en mujeres con Riesgo A, 52.4% en Riesgo B y 100% en Riesgo C. El desarrollo de CIPA a 12 años fue de 3.6% (2.3-4.9%) en CIPA-Subaguda y de 7.1% (5.3-9.0%) en CIPA crónica. CIPA Subaguda+ crónica 10.7% (8.6-12.9%).

Conclusiones: los eventos de cardiotoxicidad aguda fueron detectados por AEKG, en el seguimiento a largo plazo la CIPA se desarrolló en un porcentaje un poco mayor a la literatura reportada.

Palabras claves:

DeSC: Volumen Sistólico, Antraciclinas, Cardiomiopatías, Doxorubicina, Electrocardiografía, Neoplasias de la Mama.

DOI: 10.33821/484

Abstract

Introduction: Chemotherapy regimens in the treatment of breast cancer include Anthracyclines with a high response effectiveness, however in some cases the potential therapeutic effect is limited by Anthracycline Induced Cardiomyopathy (CIPA). The objective of the study was to establish the longitudinal prevalence of this entity.

Methods: This longitudinal, observational study was conducted at the National Oncological Institute "Dr. Juan Tanca Marengo"-SOLCA-Guayaquil. The exposure period was April to December 2008. The observation period ended on June 30, 2020. It included women > 18 years with breast cancer, treated with anthracyclines, classified by Framingham Cardiovascular Risk as Low Risk (A), moderate risk (B) and high risk (C). Electrocardiographic abnormalities (AEKG) were measured at baseline, at 6 hours and at 24 hours and development of CIPA at 12-year follow-up. The sample was non-probabilistic, census type. Descriptive statistics with confidence interval for proportions are used.

Results: Fifty cases entered the study are AEKG. The development of AEKG at 6 hours in 18/50 cases (36% 95% CI 34.1-37.9%), these AEKG persisted until 24 hours. AEKG were presented in 18.52% in women with Risk A, 52.38% in Risk B and 100% in Risk C. The development of CIPA at 12 years was 3.57% (2.27-4.87%) in CIPA-Subacute and 7.14% (5.34-8.95%) in chronic CIPA. Subacute + chronic CIPA 10.71% (8.55-12.88%).

Conclusions: In this study it is concluded that acute cardiotoxicity events were detected by electrocardiographic changes and that in the long-term follow-up they were evident in a slightly higher percentage than that reported in the international literature.

Keywords:

MESH: Stroke Volume; Anthracyclines; Cardiomyopathies; Doxorubicin; Electrocardiography; Breast Neoplasms.

DOI: 10.33821/484

Introducción

La mayoría de los esquemas de quimioterapia en el tratamiento de cáncer de mama incluyen Antraciclinas con una efectividad de respuesta alta, sin embargo en algunos casos el potencial efecto terapéutico se ve limitado por la miotoxicidad [1], la cual es denominada Cardiomiopatía Inducida por Antraciclinas (CIPA) y tiene un desenlace con muy mal pronóstico [2].

La CIPA ha sido agrupada en tres entidades: CIPA-Aguda, Subaguda y Crónica. La CIPA Aguda se presenta inmediatamente u horas después de la administración en bolo de Antraciclinas. Las manifestaciones clínicas dependen del grado de severidad de la miocardiopatía, los síntomas y signos más frecuentes son: disnea, taquipnea, tos, palpitations, dolor precordial, ingurgitación yugular taquicardia sinusal, pulso débil, hipotensión arterial, presencia de R3, soplos de insuficiencia mitral o tricúspidea, edema periférico y pulmonar, derrame pleural y pericárdico, hepatomegalia, anasarca y signos de

bajo volumen minuto, taquicardia supraventricular, ectopia ventricular, miopericarditis, cambios significativos en el EKG (taquiarritmias, extrasistolia supra y/o ventricular, fibrilación auricular y diversos grados de bloqueos auriculoventriculares), cardiomiopatía y muerte. Los casos de CIPA Aguda son raros y transitorios y ocurren en razón de 1.7 casos por 1000 pacientes tratados, no parecen ser dependientes de la dosis o del esquema ni estar relacionados con el desarrollo de miocardiopatía posterior; por lo general son una indicación para detener el tratamiento con antraciclinas. En la radiografía de tórax se puede diagnosticar cardiomegalia y la repercusión en la vasculatura pulmonar [3-4].

La CIPA-Subaguda es la forma clásica, se presenta luego de la administración de la última dosis de Antraciclinas (hasta el día 231). Tiene una mortalidad del 60%.

LA CIPA en la fase CRONICA, se caracteriza por una incidencia de disfunción ventricular, hasta representar un problema clínico frecuente, meses o años después de la administración de la droga, con casos descritos hasta 20 años luego del tratamiento [5-7].

Por ello reconocer esta toxicidad lo más tempranamente posible constituye un objetivo primordial en el manejo del paciente oncológico. En la actualidad existen varias alternativas que se pueden utilizar con este fin, las cuales incluyen el simple monitoreo de EKG, detección de marcadores de necrosis miocárdicas en sangre, control de la FEVI, hasta procedimientos más complejos como la biopsia miocárdica [8].

Entre abril y diciembre del 2008 nuestro grupo de investigación llevó a cabo un estudio para identificar cardiotoxicidad aguda en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama que recibían antraciclinas. Como resultados se identificaron pacientes clasificados en bajo, moderado y alto riesgo. En este grupo de pacientes se encontraron alteraciones electrocardiográficas tempranas: debido a la naturaleza crónica del efecto de recibir antraciclinas esta corte fue seguida durante un período de 12 años y es objetivo del estudio reportar los desenlaces.

Materiales y Métodos

Diseño del estudio

El diseño es un estudio observacional, de cohorte longitudinal.

Escenario

El estudio fue realizado en el área de consulta externa de Instituto Oncológico Nacional "Dr Juan Tanca Marengo" de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer-SOLCA-Guayaquil. El período de exposición se realizó desde el 1ro de abril del 2008 hasta el 31 de diciembre del 2008. El periodo de observación temprana fue durante el período de exposición. El período de observación a largo plazo terminó el 30 de junio del 2020. Los datos terminaron de recolectarse el 12 de julio del 2020.

Participantes

Ingresaron al estudio mujeres mayores de 18 años con cáncer de mama, que fueron sometidas a tratamiento quimioterápico con un esquema que incluye antraciclinas. Se dividió la muestra en tres grupos de riesgo Cardiovascular desde el menor Riesgo (A), riesgo Moderado (B) y riesgo máximo (C) usando las tablas de Framingham.

Variables

Las variables dependientes fueron: Alteraciones electrocardiográficas basales, en observación temprana (menos de 6 horas de administración), en observación a las 24 horas. Seguimiento de desenlace 12 años posteriores.

Fuentes de datos / medición

La recolección de datos de cada variable se realizó mediante la hoja de recolección de datos, que recolecta información en base a la historia clínica. La entrevista de desenlace fue con contacto telefónico para agendamiento de consulta.

Control de las fuentes de sesgo.

Se extremó en la búsqueda de direcciones, teléfonos y contactos de los pacientes durante el tiempo de observación tardía. Los casos no encontrados fueron remitidos al departamento de trabajo social para su búsqueda por redes sociales, boletines intrahospitalarios y referencias secundarias.

Tamaño del estudio

La muestra fue no probabilística de todos los casos disponibles para el tratamiento con Antraciclinas. Una vez conformada se realizó el seguimiento a los casos predeterminados.

Manejo de variables cuantitativas

Las variables cuantitativas en escala se presentan con promedios y desviación estándar. Las variables cuantitativas nominales se presentan con frecuencia y porcentaje.

Métodos Estadísticos

Se utiliza estadística descriptiva. El paquete estadístico utilizado fue SPSS 19.0 para Windows.

Resultados

Ingresaron al estudio 50 pacientes mujeres con cáncer de mama. El electrocardiograma basal de todas las pacientes no fue patológico. En las primeras 6 horas el 64% de los pacientes tuvieron un electrocardiograma normal y el 36% fue anormal (IC95% 34.12-37.88%), la anomalía más frecuente fueron las alteraciones inespecíficas de repolarización con un 26%

En las primeras 24 horas el electrocardiograma reportó que el 66% fueron normales y un 34% fue anormal (IC95% 32.14-35.86%), y la más frecuente anomalía fue las alteraciones inespecíficas de repolarización con un 18% (**Tabla 1**).

Tabla.1 Alteraciones en el Electrocardiograma basal, a las 6 y a las 24 primeras horas del tratamiento.

	A las 6 horas n=50	A las 24 horas n=50
Normal	32 (64%)	33 (66%)
AIR	13 (26%)	11 (22%)
AIR-BIRDHH	1 (2%)	1 (2%)
AIR- T Invertida V1 V3	1 (2%)	0 (0%)
AIR-HAS II	0 (0%)	1 (2%)
BCRIHH	1 (2%)	0 (0%)
BCRIHHASRV	0 (0%)	1 (2%)
T Invertida DII DIII muy sugestivo de Isquemia	1 (2%)	0 (0%)
Taquicardia Sinusal	1 (2%)	1 (2%)
Repolarización Ventricular Normal	0 (0%)	2 (4%)

AIR: Alteraciones Inespecíficas de Repolarización. BIRD: bloqueo incompleto de rama derecha. HH: Haz de His. BCRI: Bloqueo Completo de rama Izquierda.

Tabla 2. Alteraciones por tipo de fármaco

Fármaco	Alteraciones Electrocardiográficas	
	EKG a las 6 horas N=50	EKG a las 24 horas N=50
Adriamicina	17 (34%)	17 (34%)
Epiadriamicina	1 (2%)	0 (0%)
5FU	18 (36%)	15 (30%)

Se reportó alteraciones electrocardiográficas con adriamicina y 5FU, 17 casos y 18 casos respectivamente. En 3 casos con 5FU las alteraciones fueron reversibles. La prueba de hipótesis (Prueba de signos) comparando el electrocardiograma basal versus el electrocardiograma en las primeras 6 horas fue estadísticamente significativo, $P=0.035$. La comparación entre el electrocardiograma basal y a las 24 horas fue estadísticamente significativo $P=0.035$. No hubo diferencia estadística entre el EKG a las 6 horas y a las 24 horas.

Relación Grupo de Riesgo y Alteraciones del Electrocardiograma.

Conforme el riesgo Cardiovascular aumenta, aumenta el porcentaje de anomalías en el electrocardiograma a las 6 horas y 24 horas, con un electrocardiograma basal previo normal. Este cambio es estadísticamente significativo (**Tabla 3**). Adicionalmente existe una asociación lineal estadísticamente significativa entre el riesgo y la presencia de alteraciones electrocardiográficas en pacientes que recibieron Antraciclinas (**Tabla 4**).

Tabla 3. Alteraciones electrocardiográficas por grupo de Riesgo

	Grupo de Riesgo			X ²	P
	A n=27	B n=21	C n=1		
Anormal a las 6 H	5 (18.52%)	11 (52.38%)	1 (100%)	7.9	0.019
Anormal a las 24 h	5 (18.52%)	10 (47.62%)	1 (100%)	6.7	0.036

Tabla 4. Asociación entre Alteraciones electrocardiográficas y Riesgo Cardiovascular.

Electrocardiograma a las 6 horas			
Razón de verosimilitudes	8.323	2	0.016
Asociación lineal por lineal	7.672	1	0.006
N de casos válidos	49		
Electrocardiograma a las 24 horas			
Razón de verosimilitudes	6.967	2	0.031
Asociación lineal por lineal	6.322	1	0.012
N de casos válidos	49		

Seguimiento longitudinal

De las 50 pacientes que fueron tratadas en el año 2008, se encontraron que 17 pacientes estaban vivas en el junio-2020, 11 pacientes habían fallecido por complicaciones de su enfermedad oncológica. 22 casos fueron reportados como pérdidas. Fueron 28 casos analizables al final del período de observación. Del total de las pacientes en las cuales se pudo realizar el seguimiento, que fueron 28 pacientes, se encontró que 3 desarrollaron cardiotoxicidad, es decir el 10.7% de pacientes desarrollo cardiotoxicidad subaguda y crónica, 1 paciente desarrollo cardiotoxicidad subaguda y 2 pacientes cardiotoxicidad crónica (**Tabla 5**).

Tabla 5. Prevalencia de Casos con Cardiopatía Inducida por Antraciclinas

	N=50	IC95%*
Pacientes vivos	17 (34%)	32.14-35.86%
Fallecidos	11 (22%)	20.38-23.62%
Casos con resultado no conocido	22 (44%)	42.05-45.95%
Casos analizables al final del período N=28		
Casos sin CIPA	25 (89.29%)	87.12-91.45%
CIPA-Subaguda	1 (3.57%)	2.27-4.87%
CIPA-Crónica	2 (7.14%)	5.34-8.95%
CIPA-Subaguda+Crónica	3 (10.71%)	8.55-12.88%

IC95%* : Intervalo de confianza para una proporción.

Discusión

Los resultados principales de la presente investigación son que las mujeres que fueron tratadas con antraciclinas con estado electrocardiográfico previo normal, desarrollaron en las primeras 6 horas alteraciones electrocardiográficas en 36% (IC95% 34.12-37.88%), estas alteraciones persistieron hasta las 24 horas. Las alteraciones electrocardiográficas se relacionan con el grado de riesgo cardiovascular, presentándose en un 18.52% en el riesgo leve, un 52.38% en el riesgo moderado y hasta en un 100% en el riesgo cardiovascular alto. El desarrollo de insuficiencia cardíaca asociada a Antraciclinas en un período de Observación de 12 años fue de 3.57% (2.27-4.87%) en CIPA-Subaguda y de 7.14% (5.34-8.95%) en CIPA crónica. CIPA Subaguda+ crónica 10.71% (8.55-12.88%).

Las anomalías encontradas en los electrocardiogramas de las primeras 6 y 24 horas en pacientes sin alteraciones antes de aplicarse el protocolo de tratamiento con antraciclina fueron estadísticamente significativo con un p-valor de 0.035 y 0.033 respectivamente.

Se evidencia una relación de dependencia con un p-valor en la prueba de ji – cuadrado de 0.019 menor a 0.05 que es el nivel de significancia, entre el grupo de riesgo y las anomalías que se presentaron en los electrocardiogramas a las 6 y a las 24 horas de aplicado el protocolo de tratamiento.

El 42% de los pacientes mostraron alteraciones electrocardiográficas en algún momento del período agudo post-tratamiento, lo cual es aceptable según la literatura internacional que indica que al menos un 25% de los pacientes que reciben antraciclinas pueden desarrollar anomalías electrocardiográficas o arritmias.

Las antraciclinas constituyen un grupo farmacológico de elevado interés científico, por tal razón se ha podido demostrar en este estudio puntual que con una mínima dosis de

antraciclinas se presentaron alteraciones en las 6 primeras horas en 12 de los 50 pacientes que corresponde al 24% que al inicio fueron normales y en los electrocardiogramas a las 24 primeras horas reportaron novedades 11 de los 50 pacientes que es un 22%.

El determinar una relación directa entre las casas farmacéuticas productoras de la droga y los resultados obtenidos, tuvo limitaciones pues no fue un estudio aleatorizado, fue una muestra pequeña, por lo que este estudio observacional analítico podría servir para la formulación de futuros estudios con una muestra mayor.

Puede considerarse a las antraciclinas fármacos con un perfil de seguridad aceptable en el tratamiento oncológico desde el punto de vista cardiovascular [9, 10], ya que en forma aguda no detectamos manifestaciones de insuficiencia cardíaca congestiva, ni arritmias serias, aunque según los resultados de este estudio no podríamos determinar si las alteraciones obtenidas electrocardiográficas sin repercusión clínica, podrían anticiparnos una cardiotoxicidad subaguda o crónica inducida por antraciclinas en nuestros pacientes, o quizás la necesidad de utilizar según sus factores de riesgo un cardioprotector.

En el seguimiento a 12 años se pudo constatar que la aparición de cardiotoxicidad subaguda y crónica llegó a un 10,7%, sin embargo, por la falta de datos en el seguimiento al tratarse de una pequeña muestra no es posible asegurar que este porcentaje sea mayor o menor, esta descrito que las dosis acumulativas de antraciclinas, edades extremas, vía de administración en bolo, la radioterapia, aumentan el riesgo de cardiotoxicidad.

Conclusiones

En este estudio se concluye que los eventos de cardiotoxicidad aguda fueron detectados por cambios electrocardiográficos y que en el seguimiento a largo plazo fueron evidentes en un porcentaje un poco mayor a la reportada en la literatura internacional.

Agradecimientos

Reconocemos a las personas que ayudaron a la compilación de datos y contactos, del departamento de trabajo social del Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer" de la ciudad de -Guayaquil- Ecuador.

Información adicional

Abreviaturas

AIR: Alteraciones Inespecíficas de Repolarización.

BIRD: bloqueo incompleto de rama derecha.

BCRI: Bloqueo Completo de rama Izquierda.

CIPA: Cardiomiopatía Inducida por Antraciclinas.

[Nota del Editor](#)

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

HH: Haz de His.

IC95%: Intervalo de Confianza del 95%

X²: Chi-Cuadrado

[Archivos Adicionales](#)

Ninguno declarado por los autores.

[Fondos](#)

Los fondos de la investigación fueron propios de la autora del presente artículo.

[Disponibilidad de datos y materiales](#)

Existe la disponibilidad de los artículos consultados en la presente revisión.

[Contribuciones de los autores](#)

La autora realizó la concepción de la idea de revisión, recolección de artículos, escritura del artículo.

[Aprobación de ética y consentimiento para participar](#)

El protocolo fue aprobado por el comité de Docencia del Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Solca-Guayaquil.

[Consentimiento para publicación](#)

Se dispone del consentimiento informado para participación y publicación de los datos por parte las participantes. Los datos han sido cegados para mantener el anonimato en las bases de datos.

[Información de la autora](#)

Mayra Patricia Santacruz Maridueña, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Guayaquil (2002), Especialista en Medicina Interna por la Universidad de Guayaquil (2007), Especialista en Hemato-Oncología (2012). Tratante del servicio de Oncología del Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" de Solca-Guayaquil.

Correo: mpsantacruz@yahoo.es



<https://orcid.org/0000-0002-0667-9435>

Referencias

1. Swain SM, Vici P. The current and future role of dexrazoxane as a cardioprotectant in anthracycline treatment: expert panel review. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004 Jan;130(1):1-7. DOI: 10.1007/s00432-003-0498-7. Epub 2003 Oct 17. PMID: [14564513](#).
2. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 1;25(25):3808-15. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.4976. Epub 2007 Jul 30. PMID: [17664460](#).
3. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol*. 2002 May;13(5):699-709. DOI: 10.1093/annonc/mdf132. PMID: [12075737](#).
4. Belham M, Kruger A, Mephram S, Faganello G, Pritchard C. Monitoring left ventricular function in adults receiving anthracycline-containing chemotherapy. *Eur J Heart Fail*. 2007 Apr;9(4):409-14. DOI: 10.1016/j.ejheart.2006.09.007. Epub 2006 Oct 24. PMID: [17067854](#).
5. Lopez M, Vici P. European trials with dexrazoxane in amelioration of doxorubicin and epirubicin-induced cardiotoxicity. *Semin Oncol*. 1998 Aug;25(4 Suppl 10):55-60. PMID: [9768825](#).
6. Drímal J, Zúrová-Nedelcevoová J, Knezl V, Sotníková R, Navarová J. Cardiovascular toxicity of the first line cancer chemotherapeutic agents: doxorubicin, cyclophosphamide, streptozotocin and bevacizumab. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006 Dec;27 Suppl 2:176-9. PMID: [17159809](#).
7. Shuman RD, Ettinger DS, Abeloff MD, Livengood SV, Fortuin NJ. Comparative analysis of noninvasive cardiac parameters in the detection and evaluation of adriamycin cardiotoxicity. *Johns Hopkins Med J*. 1981 Aug;149(2):57-63. PMID: [7253365](#).
8. Ganz WI, Sridhar KS, Forness TJ. Detection of early anthracycline cardiotoxicity by monitoring the peak filling rate. *Am J Clin Oncol*. 1993 Apr;16(2):109-12. DOI: 10.1097/00000421-199304000-00005. PMID: [8452100](#).
9. Koh E, Nakamura T, Takahashi H. Troponin-T and brain natriuretic peptide as predictors for adriamycin-induced cardiomyopathy in rats. *Circ J*. 2004 Feb;68(2):163-7. DOI: 10.1253/circj.68.163. PMID: [14745153](#).
10. Sarubbi B, Orditura M, Ducceschi V, De Vita F, Santangelo L, Ciaramella F, Catalano G, Iacono A. Ventricular repolarization time indexes following anthracycline treatment. *Heart Vessels*. 1997;12(6):262-6. DOI: 10.1007/BF02766801. PMID: [9860192](#).