



**Universidad Nacional
Autónoma de México**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN FACULTAD DE
MEDICINA



**“USO DE LA ESCALA DE RIESGO DE FRAMINGHAM
PREQUIMIOTERAPIA PARA IDENTIFICAR RIESGO DE
CARDIOPATÍA POR ANTRACICLENOS EN PACIENTES
CON CÁNCER DE MAMA.”**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD MÉDICA EN:
ONCOLOGIA MEDICA

PRESENTA:
DR JOSE FRANCISCO ESCOBAR PENAGOS

ASESORA DE TESIS: DRA. ALEJANDRA ARMENGOL ALONSO.
JEFE DEL DEPARTAMENTO: DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ
JEFE DE ENSEÑANZA: DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**“USO DE LA ESCALA DE RIESGO DE
FRAMINGHAM PREQUIMIOTERAPIA PARA
IDENTIFICAR RIESGO DE CARDIOPATÍA POR
ANTRACICLENOS EN PACIENTES CON
CÁNCER DE MAMA.”**

AUTORES:

ALUMNO

Dr. José Francisco Escobar Penagos

Residente de tercer año de Oncología Médica

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Vasco de Quiroga no 15 col. Sección XVI Del. Tlalpan, México D.F

TUTOR DE TESIS

Dra. Alejandra Armengol Alonso

Adscrita al departamento de Oncología Médica

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Vasco de Quiroga no 15 col. Sección XVI Del. Tlalpan, México D.F

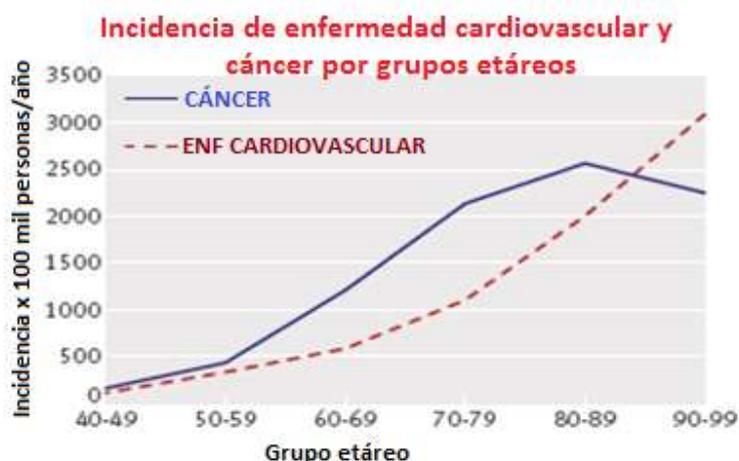
Índice

1. Marco teórico	4
2. Justificación	11
3. Objetivo general	12
4. Hipótesis	13
5. Material y métodos	13
a. Diseño	13
b. Universo de trabajo	13
c. Tamaño de muestra	13
d. Criterios de inclusión	13
e. Eliminación	13
f. Exclusión	13
6. Discusión de Resultados	24
7. Conclusiones	27
8. Bibliografía	28

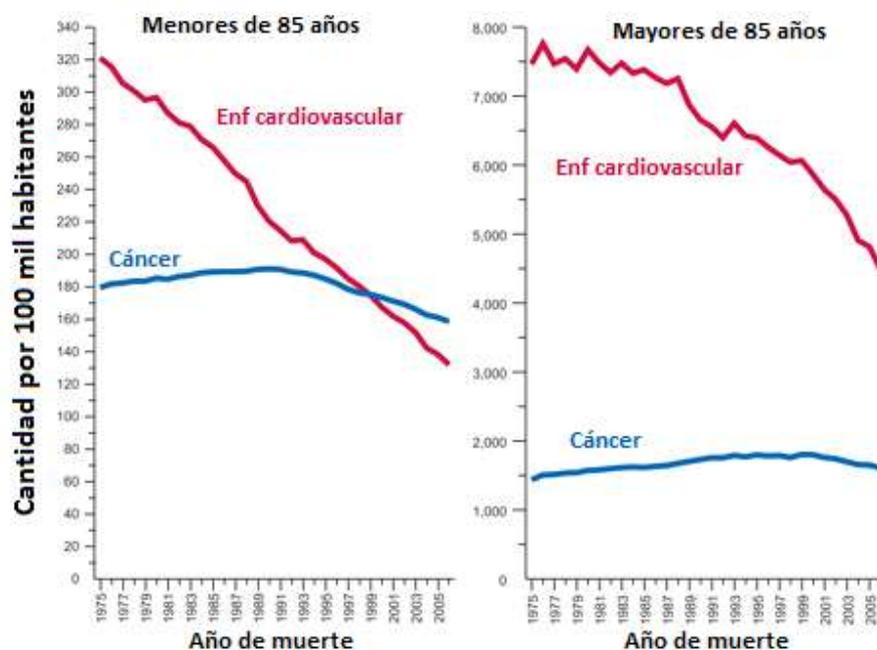
MARCO TEORICO

En el mundo, de acuerdo al Informe Mundial sobre el Cáncer, la incidencia del cáncer podría aumentar en un 50% hasta el año 2020, en el que habría 15 millones de nuevos casos. En el año 2000, los tumores malignos fueron la causa del 12% de los casi 56 millones de muertes que se produjeron en el mundo por todas las causas. En muchos países, más de una cuarta parte de las muertes son atribuibles al cáncer. En el año 2000, 5,3 millones de hombres y 4,7 millones de mujeres presentaron tumores malignos y, de estos se desencadenaron 6.2 millones de muertes (63).

Actualmente el cáncer ocupa el segundo lugar de mortalidad, solo superado por las enfermedades cardiovasculares, siendo la principal causa de muerte en Estados Unidos en menores de 85 años de edad y la segunda en Europa, según estadísticas de los Institutos Nacionales de Salud de dicho país y de la Organización Mundial de la Salud (OMS), registrándose 3 millones de casos nuevos cada año solo en este último continente **(1,2,3)** y más de 1.5 millones de casos nuevos en Estados Unidos en el año 2010, con un riesgo alrededor del 40-45% de padecer un cáncer en cualquier sitio a lo largo de la vida.



Cabe señalar que las muertes por causas cardiovasculares han disminuido de forma constante en los últimos 30 años, sin embargo las atribuidas a enfermedades oncológicas han permanecido prácticamente constantes, siendo relevante mencionar que, en cambio, la supervivencia por cáncer a 5 años ha aumentado de forma progresiva, presentando entre 1999-2005 tasas cercanas al 70% e incluso mayores dependiendo del tipo de cáncer, padeciendo muchos de los sobrevivientes los efectos asociados a la quimioterapia (2,3).



Las antraciclinas siguen siendo parte angular del tratamiento de múltiples neoplasias, entre ellas cáncer de mama (el más frecuente en el sexo femenino), sin embargo, su uso es limitado por presentar cardiotoxicidad dosis-dependiente (4). Esto puede comprometer la efectividad clínica de la quimioterapia, afectando la

calidad de vida y la supervivencia del paciente, independientemente del pronóstico oncológico. (5,6,7,11).

Lipshultz ha señalado que entre los sobrevivientes de cáncer en la infancia y juventud hasta 2/3 partes pueden presentar alguna enfermedad crónica y que hasta la cuarta parte puede llegar a ser discapacitante y poner en riesgo la vida del paciente, teniendo un riesgo entre 5-10 veces de presentar alguna cardiopatía (6). **Por este motivo siempre debe tomarse en cuenta el potencial efecto curativo contra el potencial de daño cardíaco.**

El mecanismo exacto que conlleva a daño cardíaco no es conocido por completo, entre las probables explicaciones se acepta que la generación de radicales libres juega un papel primordial, aunque se describen otros mecanismos como peroxidación de lípidos de la membrana celular, unión y alquilación del DNA, interferencia con la actividad de la helicasa, inhibición de topoisomerasa II, disfunción mitocondrial y de la cadena de electrones, inducción de apoptosis, expresión de caspasa 3, desacople en la homeostasis del calcio, intercalación con el DNA e interferencia con su transcripción, y en fechas recientes, daño a células madre en tejido cardíaco (7,8,9,10). En el 2006 se realizó el primer taller Internacional sobre cardiotoxicidad asociada a antraciclinas (First International Workshop on Anthracycline Cardiotoxicity) en Como, Italia, donde se señaló que este grupo de medicamentos promueve la formación de especies reactivas de oxígeno en el tejido cardíaco, aunque se han descrito actualmente otros mecanismos asociados a falla cardíaca, sin embargo, se siguen necesitando más estudios en este sentido (10).

Se han descrito tres tipos de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas:

- Aguda: aparece en menos de una semana posterior a su uso e incluye la presencia de arritmias, cambios en el segmento ST y onda T, alargamiento

del QT y de la dispersión del QT y QTc, disminución del voltaje del QRS, síndrome de pericarditis-miocarditis y en casos severos insuficiencia cardiaca.

- Crónica temprana: Se presenta en menos de un año posterior al empleo de antraciclenos, con mediana en 3 meses
- Crónica tardía: Aparece después de un año; estas últimas son dependiente de la dosis acumulada y comprenden insuficiencia cardiaca congestiva y arritmias (5,7,8,9,11,12). La mortalidad entre los pacientes con cardiotoxicidad tardía es elevada, llegando a 50% a los 2-7 años para los que desarrollan miocardiopatía dilatada (5,9,11,12,13). Esto es de particular importancia en adultos jóvenes con una larga esperanza de vida después del tx antineoplásico exitoso (5,12). Existe una amplia variación en la frecuencia de cardiotoxicidad informando frecuencias de afección subclínica de más de 57% y clínica de hasta 16%. (14-17) e inclusive falla cardiaca con dosis tan pequeñas como 40mg/m² (9).

La cardiotoxicidad por antraciclinas consiste en disfunción sistólica o diastólica, la cual puede ser clínica o subclínica, es independiente del tipo de cáncer tratado y su riesgo aumenta con el paso del tiempo pudiendo presentarse hasta 25 años después de su empleo (7,9,12,13). Se puede presentar cardiopatía dilatada después de dosis acumuladas altas de antracíclicos e inclusive cardiopatía restrictiva con FEVI conservada en los sobrevivientes al tratamiento (6). La falla cardíaca sintomática o clínica (según los criterios de Framingham) suele ser precedida por disfunción asintomática o subclínica (12,13,15), la cual puede ser valorada por técnicas no invasivas como ecocardiogramas convencionales, imagen por doppler tisular (TDI) (8,13,18,19), estudios de medicina nuclear, medición de troponina I cardiaca (20-27), uso de dispersión de Qtc (dQTc) (28). La disfunción subclínica se define en la mayor parte de los artículos como una disminución de la FEVI de 10% de su basal por debajo de 50% o del límite normal bajo establecido en cada institución. (11,29)

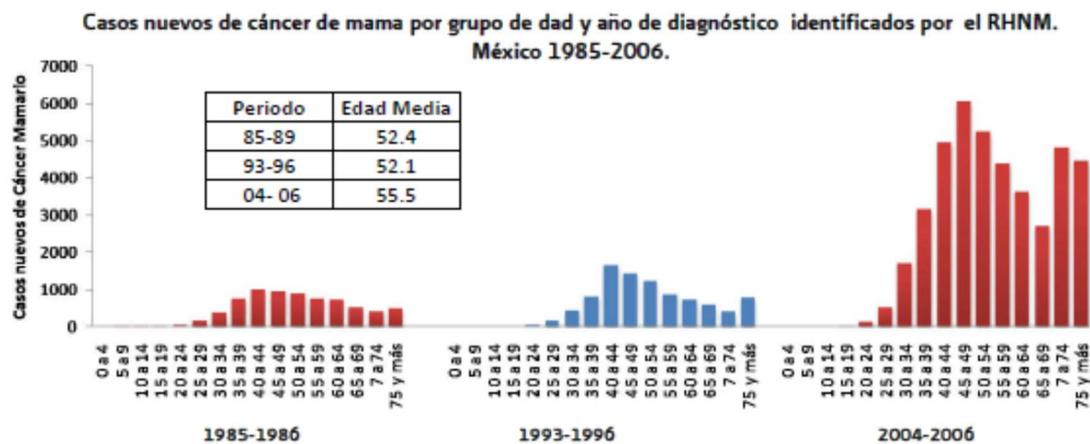
Los efectos tóxicos a nivel cardíaco se relacionan con una dosis acumulada de más de 450-550 mg/m² de superficie corporal (SC) para doxorubicina y de 900 mg/m² SC para epirrubicina; sin embargo se ha observado un incremento en su incidencia con 300 mg/m² SC para el primero o 600 mg/m² SC para el último, además de que el riesgo de efectos adversos aumenta en forma no lineal y varía en cada paciente por lo que puede no haber dosis segura de antraciclenos (11,13,19,29,30). Por su parte, Perez et al (31) ha evidenciado casos de cardiotoxicidad subclínica desde 240mg/m² SC . Los factores de riesgo para su aparición conocidos hasta el momento son edad <18 y >65 años, embarazo, obesidad, cardiopatía preexistente (hipertensiva o isquémica), quimioterapia concomitante (ciclofosfamida, trastuzumab, etopósido, melfalán, paclitaxel, mitoxantrona, aunque la generada por otros antineoplásicos es generalmente reversible) e infusión continua (9,12,13,32).

Hay que señalar que entre los principales factores de riesgo se encuentra la edad mayor de 65 años, lo cual es muy significativo ya que esta también aumenta la incidencia de cáncer, teniéndose muchas veces en cuenta para limitar el uso de quimioterapia y en consecuencia las posibilidades de curación. En un análisis de la base del Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Medicare Database de Estados Unidos donde se encuentran registradas 31 748 pacientes con cáncer de mama mayores de 65 años, de las cuales solo 5 575 recibieron quimioterapia, entre otros factores por el riesgo de cardiotoxicidad en este grupo (enfermedad cardíaca preexistente 45 Vs 55% p=0.001). Además se observó un hazard ratio para cardiomiopatía, falla cardíaca y enfermedad cardíaca de 2.48, 1.38 y 1.35 respectivamente comparado con quienes no recibieron quimioterapia (32).

En México el cáncer de mama es desde el 2006 la primera causa de muerte por cáncer (61), siendo responsable del 16% de las muertes por causa maligna. Su incidencia es variable, reportando desde 1.15 casos por cada 100 mil habitantes en Chiapas hasta 18 casos por cada 100 mil en Coahuila (62). De forma más llamativa, de acuerdo a las estadísticas del INCAN menos del 10% se presentan en etapas

tempranas (EC 0 y I) necesitando la mayor parte de los pacientes quimioterapia, muchos de ellos con esquemas con antraciclenos.

En México de acuerdo a los datos del registro Histopatológico de neoplasias la mediana de presentación son 55 años de edad (63), sin embargo, 14% se presenta entre los 30-39 años y cerca del 45% antes de los 50 años de edad. Esto es relevante, debido a que muchas de las complicaciones cardiovasculares relevantes se presentan años después de la exposición, y a que el antecedente del uso de quimioterapia incrementa el riesgo de comorbilidades cardiacas.



En el N9831 Intergroup Adjuvant Trial que incluyó 1458 pacientes con cáncer de mama mostró que entre 13 a 17% de los pacientes presentarían al menos cardiotoxicidad grado I y entre 4-7% cardiotoxicidad grado II (descrita por los criterios del National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) después de 4 ciclos de quimioterapia con adriamicina (240 mg dosis total) y ciclofosfamida (2400 mg en total) (31).

Aunque la epirubicina se considera menos cardiotoxica (relación 1:1.8 comparado con doxorubicina y 1:2.2 tomando en cuenta hallazgos por biopsia) se requieren

mayores dosis y su costo es mucho más elevado, llegando a costar en algunos países más de 10 veces en comparación con la doxorubicina. Se ha demostrado una disminución de la cardiotoxicidad con el empleo de dexrazoxano, epirubicina pegilada e infusión continua del fármaco, sin embargo ésta no desaparece, siendo probable que no exista una dosis segura de antracíclico que no cause cardiotoxicidad (5, 12, 14, 30, 32, 34, 36-38).

Se sabe que la aparición de disfunción ventricular, incluso asintomática, no solo tiene efectos negativos en los desenlaces cardiovasculares de los pacientes con cáncer, también limita seriamente sus oportunidades terapéuticas, de hecho los pacientes con pronóstico pobre requieren terapia adicional después de recaídas en más de 30-60% de los casos en 5 años” (36). El riesgo de cardiotoxicidad es mayor el primer año (39) aumentando su prevalencia los años siguientes.

Se han intentado buscar otras formas para valorar cardiotoxicidad, proponiendo marcadores bioquímicos como el BNP, el cual en un estudio publicado por Lenihan (3) ha mostrado que niveles mayores de 200 elevan el riesgo de eventos cardiovasculares más de 80 veces. También se han usado parámetros más avanzados de ecocardiografía, entre los cuales destaca el doppler tisular (TDI) y la ecocardiografía strain, sobre estos Yip y Yu han demostrado que pueden evidenciar alteraciones en función sistólica en 38 y 52% de los pacientes con FEVI normal respectivamente (48,49).

Tassan publicó que el tiempo de relajación isovolumétrica (IVRT) medido a nivel del anillo mitral menor a 80 ms presenta un valor predictivo positivo de 100% y negativo de 92% para desarrollar una FEVI menor a 50% a 3.5+- 0.6 años después de la quimioterapia con antracíclicos, aunque el estudio involucraba una cohorte pequeña de pacientes (50).

Además en estudios posteriores se ha mostrado buena correlación inter e intraobservador, con diferencias menores a 5%. (51).

Basado en la anterior, sabemos que las complicaciones cardiovasculares secundarias a quimioterapia son muy relevantes, ya que muchas veces son causa de mortalidad independiente del cáncer. En este trabajo describiremos la incidencia de falla cardíaca en nuestra población y si la ERF puede ser usada como predictor de cardiotoxicidad por quimioterapia con antraciclenos.

JUSTIFICACIÓN:

El cáncer que ocupa el primer lugar en mortalidad femenina en México es el de mama, situación que se repite prácticamente a nivel Global. Debido a las mejoras en los métodos de detección con la implementación de la mastografía de tamizaje, en las técnicas de radioterapia, al uso de terapia hormonal y a nuevos medicamentos citotóxicos la mortalidad por cáncer de mama ha disminuido, siendo cada vez más frecuente encontrar supervivientes a largo plazo de cáncer de mama, mismos que pueden presentar las complicaciones crónicas del tratamiento (63).

Actualmente la cardiomiopatía se reconoce como el aspecto limitante del tratamiento con antraciclenos, e incluso el desarrollo de nuevos métodos de detección nos permite ver que el daño cardíaco por quimioterapia es común, aunque muy en relación con la dosis acumulada de quimioterapia y los factores de riesgo del paciente, así como del tipo de población que estemos analizando. Esto es muy importante, ya que la mayor parte de los reportes de cardiotoxicidad se han realizado en población blanca o afroamericana, teniendo pocos reportes sobre la frecuencia en la población latinoamericana, particularmente la mexicana.

Hasta donde conocemos no existen estadísticas que reporten esta complicación en México. Hay que recordar que en nuestro medio son comunes el sobrepeso, diabetes, hipertensión y alteraciones metabólicas que incrementen el riesgo

cardiovascular, por lo que es indispensable conocer la frecuencia de estas complicaciones, y si, por tratarse de poblaciones con factores de riesgo pre existentes significativos la toxicidad cardiaca se desarrolla con mayor frecuencia

Existen varias escalas que valoran el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Entre las más usadas se encuentra el Score de riesgo de Framingham (64), que se obtuvo de los datos del estudio del mismo nombre. Esta escala si bien se usa para estimar el riesgo cardiovascular de desarrollar enfermedad coronaria o arterial periférica, también se usa en la predicción de riesgo a 10 años de falla cardiaca.

Debido a que los antracíclicos forman parte de los esquemas de primera línea y son, medicamentos muy activos para el cáncer de mama es fundamental conocer la tasa de complicaciones crónicas, particularmente las irreversibles y asociadas a pobre pronóstico como la cardiotoxicidad crónica.

OBJETIVOS:

- ❖ Primario: demostrar una correlación entre los factores de riesgo cardiovascular medidos por la ERF con la posibilidad de desarrollar falla cardiaca secundaria a quimioterapia
- ❖ Secundarios:
 - Describir la frecuencia con la que se presenta la cardiopatía por antraciclenos en la población atendida en el INCMNSZ
 - Describir la frecuencia de cardiopatía por antraciclenos según el tiempo de instauración (aguda, crónica temprana y tardía)
 - Describir si hay diferencias en el desarrollo de cardiopatía entre los distintos métodos de aplicación (bolo Vs infusión)

HIPÓTESIS

- Los pacientes con una Escala de Riesgo de Framingham mayor (dividido en 3 grupos para su estudio como se describió previamente) desarrollaran más falla cardiaca de forma global.
- Los pacientes con una Escala de Riesgo de Framingham mayor (dividido en 3 grupos para su estudio como se describió previamente) desarrollaran más falla cardiaca secundaria a antraciclenos.
- Los pacientes con infusiones de 72 hrs de doxorubicina desarrollarán menos cardiopatía inducida por antracíclicos

MÉTODOS:

Se realizó una revisión retrospectiva de los pacientes con cáncer de mama expuestos a antraciclenos (doxorubicina y epirubicina) en el contexto neoadyuvante, adyuvante o metastásico entre los años 1995 hasta 2010.

Se determinó la Escala de Riesgo de Framingham prequimioterapia por medio de una revisión retrospectiva del expediente, registros electrónicos y radiográficos de cada paciente; se correlacionó esta escala con el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad por antraciclenos temprana (desde el momento de la infusión hasta 1 mes después de la última exposición al antracíclico), crónica tardía (posterior a 1 mes hasta 1 año después de la última exposición a quimioterapia con antracíclicos) y CRÓNICA TARDÍA (la que se haya manifestado >1 año posterior a la última aplicación de antraciclenos)

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central con medidas de tendencia central para variables nominales frecuencias y proporciones, realizando χ^2 y prueba exacta de Fisher. Para variables continuas se utilizó prueba de Krustall-Wallis, considerando significativa una $p < 0.05$ a través del programa SPSS V20.

RESULTADOS:

Se analizaron 182 pacientes, de estos eliminamos a 12 por no tener la información completa (dosis de antraciclino, periodo de exposición, ausencia de datos para calcular la Escala de Riesgo de Framingham prequimioterapia o mediciones de función ventricular basales).

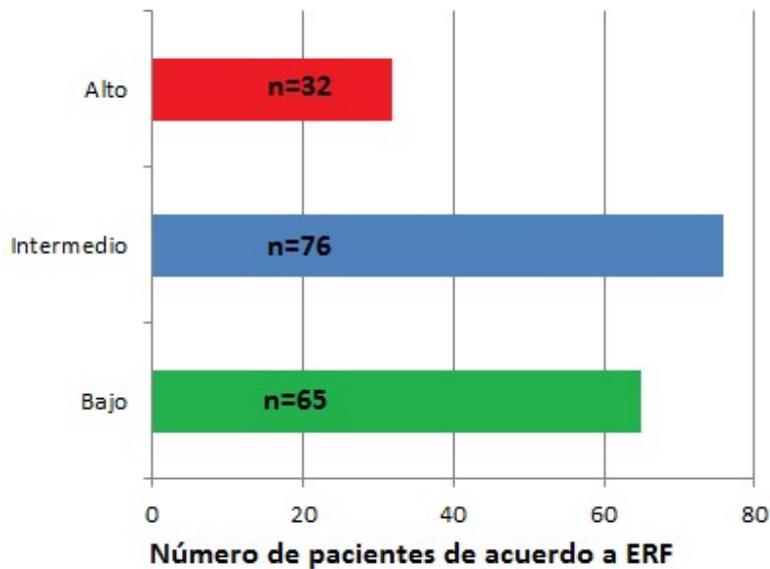
Las principales características de la población estudiada se resumen en la siguiente tabla:

CARÁCTERÍSTICAS DEL TUMOR	PORCENTAJE
ESTADIO CLÍNICO:	
I	6.4%
II	45%
III	41%
IV	7.5%
RECEPTORES ESTRÓGENO (+)	46.8%
RECEPTORES ESTRÓGENO (-)	45.7%
NO DETERMINADO	7.5%
RECEPTORES PROGESTERONA (+)	46.8%
RECEPTORES PROGESTERONA (-)	43.4%
DESCONOCIDO	9.8%

HER 2 (+)	16.2%
HER 2 (-)	46.8%
DESCONOCIDO O INDETERMINADO	37%
GRADO	
DESCONOCIDO	19.1%
I	7.5%
II	48.6%
III	24.9%

Se dividieron a los pacientes en tres grupos de riesgo de acuerdo a la ERF:

- a) Riesgo bajo: Pacientes con una ERF entre 0-4% a 10 años
- b) Riesgo intermedio: Pacientes con una ERF >4.0% hasta 10%.
- c) Riesgo alto: Pacientes con una ERF mayor a 10%



En nuestros resultados el 18.5% de la población ocupó un riesgo alto, mientras que el 43.9% y el 37.6% ocuparon los grupos de riesgo intermedio y bajo respectivamente.

En este estudio buscamos de forma retrospectiva los factores de riesgo cardiovascular y los categorizamos de acuerdo a los grupos de riesgo por ERF. Como es evidente, aquellos con una puntuación de riesgo más alta tenían edades más avanzadas así como mayor prevalencia de DM2, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, sedentarismo, NYHA y cardiopatía isquémica. En el resto de los factores de riesgo no encontramos diferencias significativas como se observa en la tabla 2. Esto es esperable ya que tanto la edad, tensión arterial, niveles de colesterol, antecedente de EVC son valorados por la ERF.

TABLA 2	BAJO	INTER	ALTO	P
FACTORES DE RIESGO CV				
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	0	0	9.4%	0.006
TABAQUISMO	24.6%	32.9%	34.4%	0.304
RADIOTERAPIA				0.257
◆ MAMA IZQUIERDA	21.5%	21.1%	25%	
◆ MAMA DERECHA	29.2%	35.5%	46.9%	
◆ BILATERAL	1.5%	0	0	
EVC	0	1.3%	0	0.624
ICC PREVIA→	100%	97.4%	90.6%	0.11
◆ NO	0	2.6%	9.4%	
◆ NYHA I-II				
HIPERCOLESTEROLEMIA	12.3%	35.5%	62.5%	0.003
DIABETES MELLITUS	3.1%	9.2%	40.6%	<.001
HAS	4.6%	17.1%	68.2%	<.001
EDAD (MEDIANA)	42	53	63.5	0.04
ARRITMIA CON TRATAMIENTO	0	1.3%	9.4%	0.011
SEDENTARISMO	40.6%	76.3%	87.5%	<.001
IMC	25.7	27.08	28.96	0.204
AHF DE CARDIOPATÍA	1.5%	1.3%	0	0.669
CLASE FUNCIONAL NYHA				0.011

0	100%	97.4%	90.6%	
I	0	2.6%	6.3%	
II	0	0	3.1%	

Sabemos que el principal factor de riesgo para el desarrollo de cardiopatía por antraciclenos es la dosis acumulada por m²/SC, así como otros factores relevantes como la forma en que se administra, bolo o infusión, particularmente mayor a 6 hrs o el tipo de antraciclino utilizado o su combinación como trastuzumab, sin embargo no encontramos diferencias significativas en estos puntos. También analizamos los parámetros ecocardiográficos basales convencionales (FEVI, fracción de acortamiento), así como valoraciones de la función sistólica a través de la relación E/E' o E/A', así como ecocardiografía strain, sin embargo solo el 12.7% contaba con este último estudio. Esto es significativo debido a que los primeros cambios pueden observarse en la función diastólica antes que notar un deterioro en la FEVI e incluso cambios más precoz se pueden encontrar con el uso de biomarcadores o con técnicas ecocardiográficas más avanzadas como el strain.

TIPO DE QUIMIOTERAPIA	BAJO	INTER	ALTO	P
DOXORRUBICINA (mg/m ²)	240	240	200	NS
EPIRRUBICINA (mg/m ²)	320	300	388	NS
USO DE TRASTUZUMAB (%)	10.8	6.6	6.3	NS
FEVI BASAL (%)	65	65	60	NS
FRACCIÓN DE ACORTAMIENTO (%)	36.5	38	39	NS

TIPO DE QUIMIOTERAPIA (%):	41.5	42.1	43.9	NS
◆ NEOADYUVANCIA	47.7	46.1	45.7	NS
◆ ADYUVANCIA	9.2	10.5	9.2	NS
◆ METASTÁSICO				

En cuanto a los tratamientos adicionales a la terapia citotóxica si encontramos diferencia, como era de esperarse en el grupo de riesgo alto los pacientes se medicaban con mayor frecuencia con antihipertensivos. Esto es muy relevante ya que algunos estudios como los de Cardinale han asociado el uso concomitante de iECAS, particularmente enalapril con un disminución del riesgo de cardiotoxicidad significativo, incluso dejando este medicamento antes del desarrollo de cardiopatía cuando tienen evidencia de daño subclínico como con la elevación de troponina I. Otro medicamento con probable efecto cardioprotector son los beta bloqueadores, aunque es menor la evidencia que se cuenta, contando con solo 1 estudio prospectivo donde el carvedilol demostró de forma significativa reducir el riesgo de cardiotoxicidad (65). En la tabla 4 observamos lo anterior.

TIPO DE MEDICAMENTO	BAJO	INTER	ALTO	P
CARDIOVASCULAR				
Cualquier antihipertensivo	4.6%	13.2%	53.1%	<0.001
Beta bloqueador	1.5%	5.3%	15.6%	0.033
ARA II/ iECA	1.5%	11.8%	46.9%	<.0001

Llama la atención además que el apego a guías de manejo y el uso de estudios para determinar función ventricular (ecocardiograma o MUGA) fue menor en el grupo de riesgo bajo con solo 61.5% de los casos, mientras que en el grupo de riesgo intermedio y alto fue de 68.4% y 87.5% respectivamente. Esto era esperado ya que en pacientes con condiciones cardiovasculares basales alteradas es más común contar con ecocardiogramas de control y solicitar estudios ante la aparición de síntomas compatibles con insuficiencia cardíaca, así como la suspensión de la quimioterapia cardiotoxica.

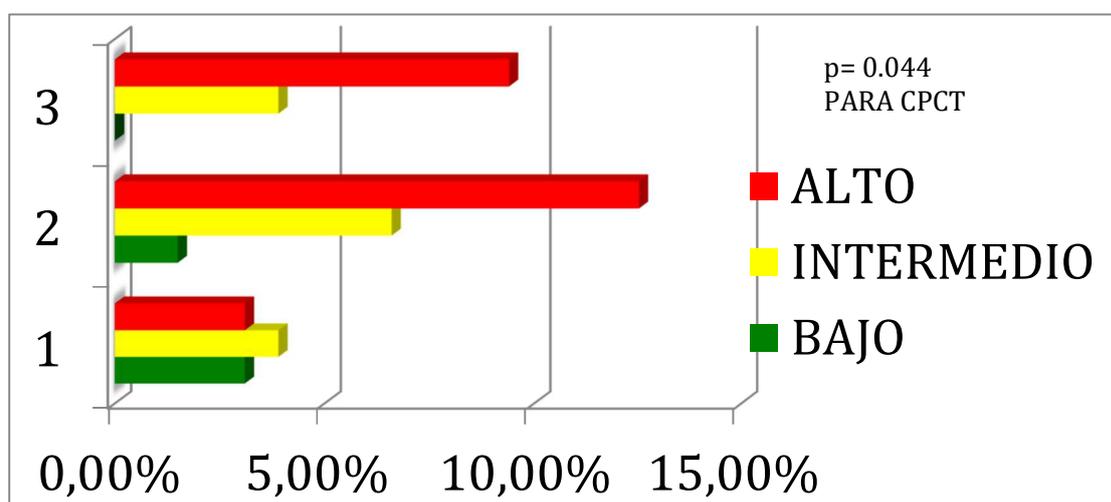
En cuanto a la correlación entre el ERF y la presencia de cardiotoxicidad se analizaron los siguientes desenlaces:

INSUFICIENCIA CARDIACA POR ANTRACICLENOS: Pacientes en quienes se descartaron otras etiologías (isquémica, TEP, sepsis) y el diagnóstico de cardiotoxicidad por antraciclenos se realizó por cardiología y contaban con medición de FEVI debajo de 50% o 10% menos de basal. Se dividió en 3 subgrupos:

- 1) AGUDA: Durante la infusión o antes de 30 días de la última aplicación
- 2) CRÓNICA TEMPRANA: Después de 1 mes pero antes de 1 año de la última aplicación de antraciclino.
- 3) CRÓNICA TARDÍA: Persiste por más de 1 año después de la última aplicación del antraciclino.

DESENLACE	BAJO	INTER	ALTO	P
-----------	------	-------	------	---

FALLA CARDIACA (GLOBAL)	3.1%	5.3%	18.8%	0.024
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	1.5%	0	15.6%	0.001
CARDIOTOXICIDAD AGUDA	3.1%	3.9%	3.15%	0.955
CRÓNICA TEMPRANA	1.5%	6.6%	12.5%	0.076
CRÓNICA TARDÍA	0	3.9%	9.4%	0.044

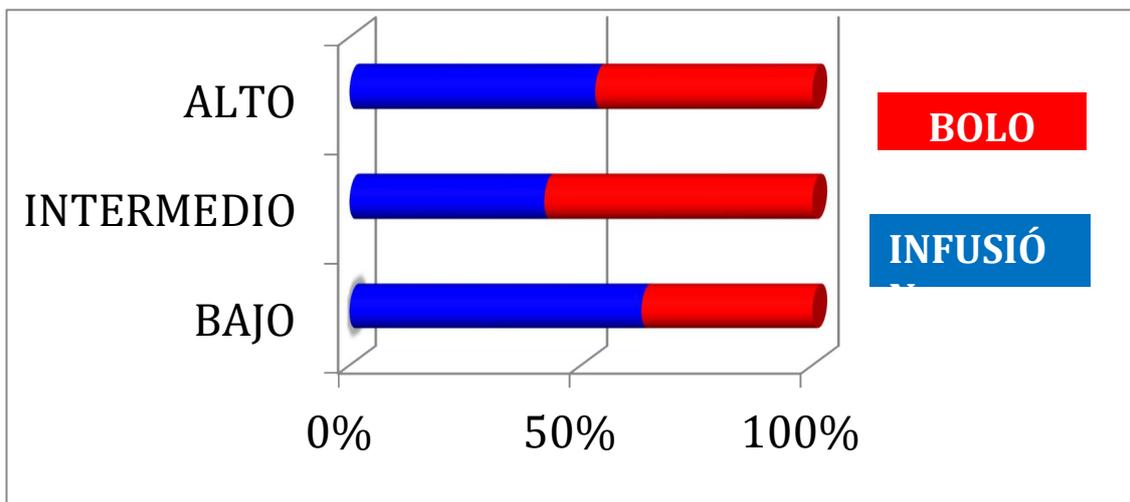


Hay varios puntos interesantes por señalar. Si bien como es esperado los pacientes con mayor Framingham tienen mayor posibilidad de desarrollar falla cardiaca o cardiopatía isquémica, en todos los casos que nosotros reportamos como atribuidas a antraciclenos, ya sea aguda o crónica se descartaron por medio de valoraciones por cardiología y a través de múltiples estudios paraclínicos otras causas que explicaran en ese momento el deterioro de la función cardiaca. A todos los pacientes con sospecha de cardiotoxicidad se les realizó nuevo ecocardiograma transtorácico o tranesfágico no encontrando alteraciones de la movilidad segmentaria nuevas que

sugirieran un origen isquémico, además de EKG, angiotomografía con protocolo para TEP, polisomnografía, RM cardíaca e incluso cateterismo de coronarias dependiendo de la sospecha clínica, y en todos estos casos por descarte de otras causas y con el antecedente de exposición se dictaminó que la insuficiencia cardíaca era secundaria a quimioterapia con antraciclenos.

De forma global la posibilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca clínica después de una mediana de 240 mg/m² de doxorubicina o 300 mg/m² de epirrubicina fue de 3.5% lo cual se encuentra dentro de lo reportado en la literatura, pero si analizamos los subgrupos, aquellos pacientes con riesgo cardiovascular basal alto la llegan a desarrollar hasta cerca de 1 de cada 10 pacientes después de una mediana de seguimiento de 75 meses.

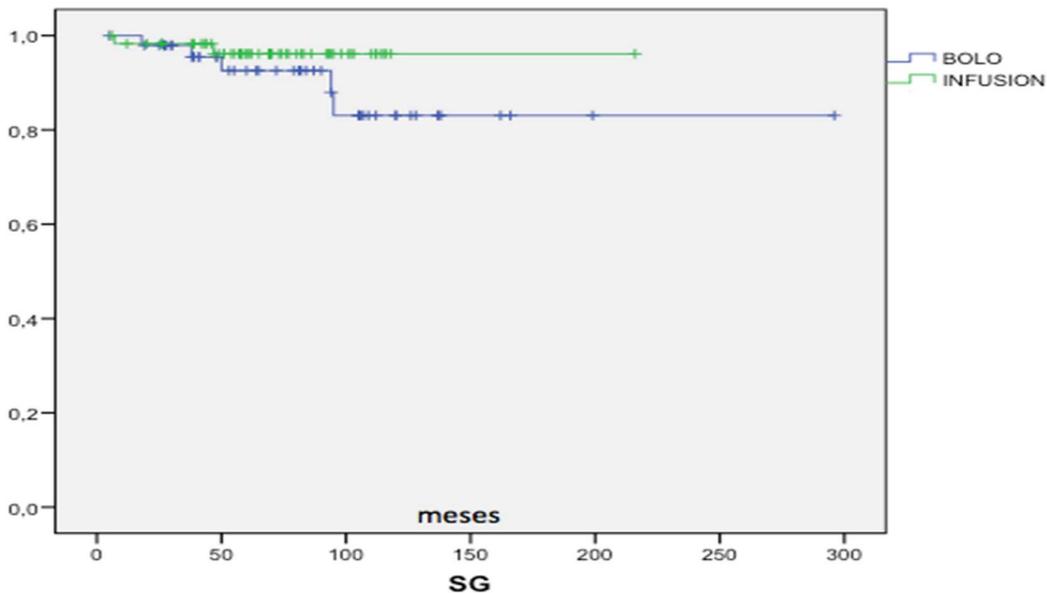
Se analizó además si el método de aplicación de la quimioterapia (bolo contra infusión) alteraba la posibilidad de desarrollar cardiopatía por antraciclenos. Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio y al tiempo abarcado (desde 1995), esta asignación no se realizó de forma estandarizada, encontrando incluso que más pacientes con riesgo bajo fueron asignados a infusión de 72 horas, aunque esto no fue estadísticamente significativo.



Dividiendo a los pacientes de acuerdo al método de infusión encontramos que el 2.2% de los asignados a bolo y el 4.6% de los asignados a infusión presentaron cardiotoxicidad crónica tardía ($p=NS$). Tampoco encontramos diferencias en cuanto a cardiotoxicidad crónica temprana (4.3% Vs 5.7%) o aguda (4.3% vs 2.3% entre bolo e infusión respectivamente). Si bien, se ha reconocido que las infusiones son menos cardiotóxicas (65) que el bolo en 1 hora o menos, hay que señalar que más pacientes de riesgo bajo (y por ende con menos factores de riesgo para desarrollar cardiotoxicidad) fueron asignados a infusión, lo cual creemos puede explicar la ausencia de beneficio cardioprotector con esta técnica.

Analizando a la población con mayor riesgo de cardiotoxicidad realizamos un análisis de subgrupos en la población con $ERF > 4$ (108 pacientes) para supervivencia global encontrando una tendencia a mejor supervivencia con el uso de infusión Vs Bolo (96.6% Vs 89.8% $p=0.2$) sin embargo, son muy pocos pacientes para tener conclusiones sólidas y ese no es el objetivo primario de este estudio. Cuando analizamos a la población asignada a infusión únicamente aquellos con ERF menor a 4 mostraron peor supervivencia sin embargo, sin relevancia estadística.

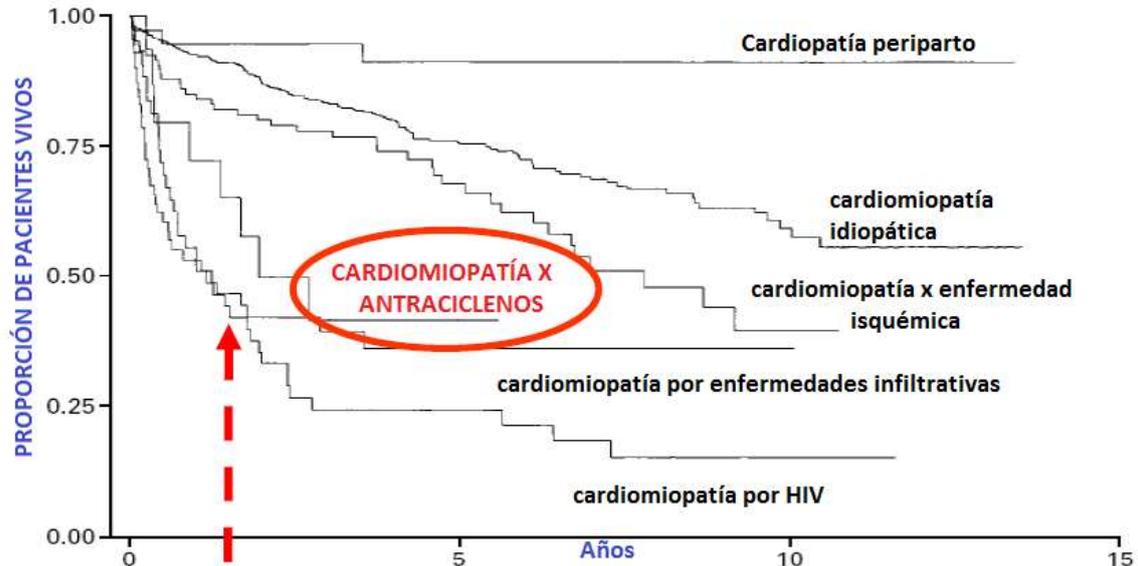
ERF > 4 n=108



DISCUSIÓN

A pesar de ser una muestra limitada hay varios puntos destacables en el presente trabajo. Esta es una de las series más grandes y con mayor seguimiento en población mestiza que reporta la posibilidad de desarrollar falla cardiaca, y particularmente en subdividirla de acuerdo al tiempo de aparición. Esto es relevante debido a que la cardiotoxicidad aguda y crónica temprana pueden ser reversibles con un tratamiento oportuno y agresivo que abarca el retiro del fármaco y el uso de medicamentos cardioprotectores como los iECAs (67), mientras que las

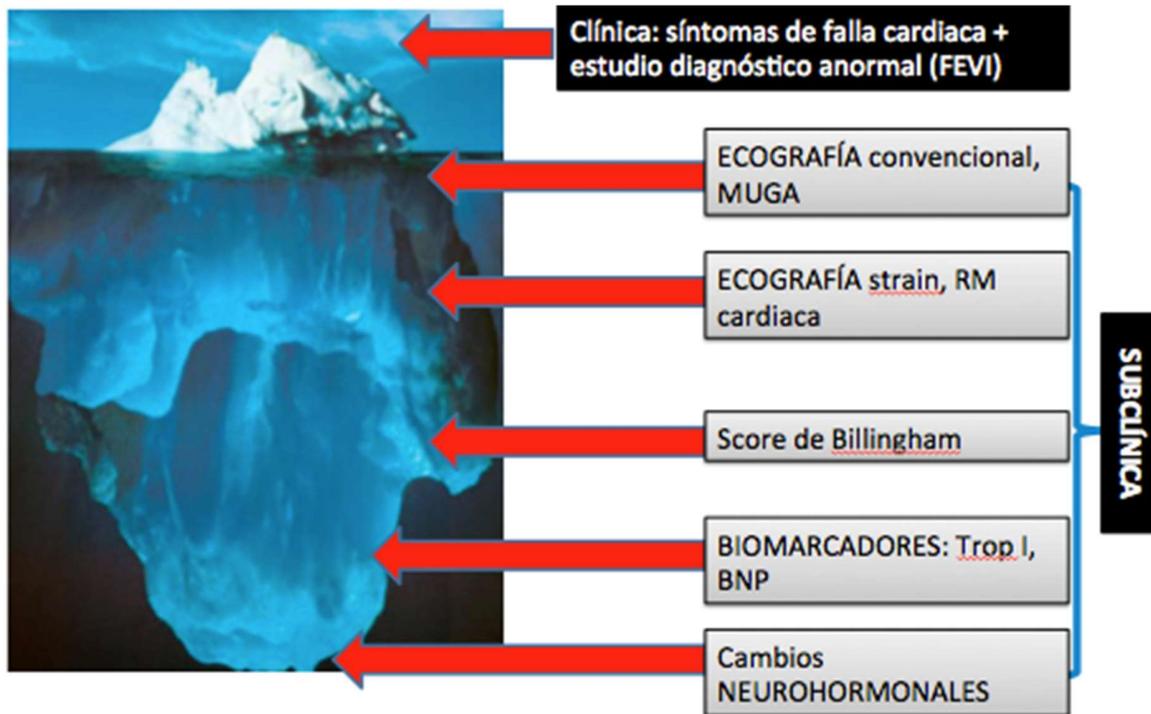
complicaciones crónicas se consideran irreversibles y refractarias al tratamiento, y asociarse a una pobre supervivencia cercana a 50% a 2 años.(68)



Es interesante que aquellos pacientes con más factores de riesgo desarrollaron más cardiopatía por antraciclenos, incluso después de descartar otras causas confusoras como isquemia o falla cardíaca derecha. Esto se puede atribuir a que el daño cardíaco no es un fenómeno de todo o nada, se ha demostrado que antes de desarrollar un daño clínico visible por técnicas convencionales de medición de FEVI el corazón atraviesa por una serie de cambios neurohormonales, bioquímicos, histológicos y de contractilidad de miofibrillas englobados dentro de la categoría de daño cardíaco subclínico, y que esto mismo ocurre con otros factores de riesgo como hipertensión o diabetes, por lo que los efectos son sumatorios y explican la gran cantidad de pacientes que desarrollaron falla cardíaca cuando son expuestos a antraciclenos.

Se sabe que dosis consideradas seguras, debajo de 400 mg/m² de SC de doxorubicina o su equivalente con otros antraciclenos tienen una posibilidad entre 10-25% de desarrollo de alteraciones subclínicas. De forma gráfica vemos como en muchas ocasiones el corazón tiene alteraciones funcionales con FEVI normal y

como someterlo a un agente nocivo adicional, potencialmente puede desencadenar una falla clínica.



Esto solo refuerza la tendencia cada vez mayor a buscar mejores métodos de detección como los bioquímicos o la ecocardiografía strain, donde se pueden valorar cambios incipientes en la miocontractilidad, antes de que repercutan en el estado funcional del paciente. Desafortunadamente menos del 15% contaban con Strain (8 en el grupo de riesgo bajo y 7 en el intermedio y alto cada uno). Sin embargo, observamos como 4/7 de los pacientes con riesgo alto presentaron alteraciones en esta técnica ecocardiográfica, incluso con FEVI conservada Vs solo 1/8 en el grupo de riesgo bajo).

Si bien la finalidad del trabajo es descriptiva y el número de pacientes es limitado, si observamos una tendencia entre la correlación de la ERF y el deterioro cardíaco secundario a quimioterapia, creemos, que hace falta confirmar estas observaciones

en una cohorte retrospectiva, donde se puedan corregir algunas de las carencias del estudio como la no estandarización de la toma de laboratorios, perfil de lípidos y mediciones basales y seriadas ecocardiográficas avanzadas.

CONCLUSIONES:

A pesar del carácter retrospectivo del estudio observamos **una asociación estadísticamente significativa entre los factores de riesgo cardiovascular de la ERF y el desarrollo de Cardiopatía por antraciclenos CRÓNICA.** Esta asociación tiene un gradiente positivo, esto último es relevante en nuestro país debido a la alta frecuencia de pacientes con FRCV y por tanto mayor ERF y probabilidad de daño crónico por antraciclenos

Encontramos además una tendencia a mejor supervivencia con el uso de infusión en la población con ERF mayor a 4.

Potencialmente este estudio puede servir de justificación para desarrollar un estudio prospectivo en el futuro y para hacer más énfasis en los pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular para implementar las medidas de reducción de riesgo y potencialmente, favorecer el uso de medicamentos no cardiotóxicos sobre antraciclenos guardando el balance con los desenlaces oncológicos.

BIBLIOGRAFIA

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2010. Atlanta: American Cancer Society; 2010
2. Driver, BMJ 2008;337:a2467.
3. Lenihan, D; CCOP annual meeting 2009.
4. VonHoff DD, Layard MW, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*, 1979;91:710
5. Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM Intervenciones cardioprotectoras para pacientes con cáncer que reciben antraciclinas,. Intervenciones cardioprotectoras para pacientes con cáncer que reciben antraciclinas (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2
6. Lipshultz, S; Cardiotoxicity After Childhood Cancer: Beginning With the End in Mind, *J Clin Oncol*;m 26:5751, 2009
7. Xuyang Peng, et al ; The Cardiotoxicology of Anthracycline Chemotherapeutics: Traslating molecular mechanism into preventative medicine, , *Molecular interventions*, junio 2005, vol 5, 3
8. Cardinale D, et al; Prevention of High-Dose Chemotherapy–Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition, *Circulation* 2006;114:2474-2481; originally published online Nov 13, 2006.
9. Justin D. Floyd, Duc T. Nguyen, Raymond L. Lobins, Qaiser Bashir, Donald C. Doll, and Michael C. Perry; Cardiotoxicity of Cancer Therapy; *J Clin Oncol* 2005; 23:7685-7696
10. Lucca, G et al;Anthracycline Cardiotoxicity: From Bench to Bedside; *J Clin Oncol* 26:3777-3784; 2008
11. Yeh E et al. Cardiovascular complications of cancer Therapy: Diagnosis, Pathogenesis and Managment. *Circulation* 2004. 109: 3122-31.
12. O. Hequet, Q.H. Le, I. Moullet, E. Pauli, G. Salles, D. Espinouse, C. Dumontet, C. Thieblemont, Subclinical Late Cardiomyopathy After Doxorubicin Therapy for Lymphoma in Adults, *J Clin Oncol* 2004; 22; 1864-1871
13. Joseph R. Carver, Charles L. Shapiro, Andrea; American Society of Clinical Oncology Clinical Evidence Review on the Ongoing Care of Adult Cancer Survivors: Cardiac and Pulmonary Late Effects, *J Clin Oncol* 2007; 25; 3992-4008
14. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al: Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 20:4517-4522, 2002
15. Elly V. Barry, MD, MMSc, Steven E. Lipshultz, MD, and Stephen E. Sallan, MD; Anthracycline-induced Cardiotoxicity: Natural History, Risk Factors, and Prevention; ASCO Educational Book; 2008
16. Kremer LCM, van der Pal HJH, Offringa M, van Dalen EC, Voute PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Annals of Oncology*; 2002;13:819-29.
17. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M and Voute PA. Frequency and risk factors of anthracycline-induced heart failure in children: a systematic review. *Annals of Oncology* 2002;13:503-12.
18. Haq MM, Legha SS, Choksi J, et al. Doxorubicin-induced congestiveheart failure in adults. *Cancer*. 1985;56:1361–1365.
19. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97:2869–2879.
20. Cardinale D, Teresa M, Martinoni A, et al:Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy.,*J Am Coll Cardiol* 36:517-522, 2000
21. Cardinale D, Sandri M, Martinoni A, et al: Myocardial injury revealed by plasma troponin I breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol* 13:710-715, 2002
22. Lipshultz S, Rifai N, Sallan S, et al: Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation*;96:2641-2648, 1997

23. Cardinale D, Maria T, Sandri, MD; Alessandro Colombo, MD; Nicola Colombo, MD; Marina Boeri, MD; Giuseppina Lamantia, MD; Maurizio Civelli, MD; Fedro Peccatori, MD; Giovanni Martinelli, MD; Cesare Fiorentini, MD; Carlo M. Cipolla, MD, Prognostic Value of Troponin I in Cardiac Risk Stratification of Cancer Patients Undergoing High-Dose Chemotherapy, *Circulation*. 2004;109:2749-2754.
24. Cardinale D, Troponins in prediction of cardiotoxic effects: *Ann Oncol*, 17: 173–179, 2006
25. Cardinale D, Reply to Letter to the Editor “Troponin I, cardiac ventricular dysfunction and causal toxicity of chemotherapy drugs”, by L. Delval *Ann Oncol*; 13: 1952–1953, 2002
26. Auner H, et al; Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies
27. Sandri M, et al; Minor Increases in Plasma Troponin I Predict Decreased Left Ventricular Ejection Fraction after High-Dose Chemotherapy; *Clinical Chemistry* 49:2248 –252 (2003)
28. Nakamae H et al. Predictive value of QT Dispersion for acute heart failure after autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *American Journal of Hematology*. 2004. 76: 1-7
29. Yeh, E; et al; Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Incidence, Pathogenesis, Diagnosis, and Management, *JACC* 53;24; 2231-2247
30. Vinta et al; Cardiotoxicity of chemotherapeutic Agents; *Drug Safety* 2000 Apr; 22 (4): 263-302.
31. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al: Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial. *J Clin Oncol* 22:3700-3704, 200
32. Doyle J, Chemotherapy and Cardiotoxicity in Older Breast Cancer Patients: A Population-Based Study *J Clin Oncol* 23:8597-8605
33. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *J Am Med Assoc* 1991; 266: 1672–1677.
34. Jensen et al; Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients; *Annals of Oncology* 13: 699–709, 2002
35. Jensen BV, Nielsen SL, Skovsgaard T. Treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitor for epirubicin-induced dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1996; 347: 297–299.
36. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:e1– e82.
37. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1997;15(4):1318-32
38. Marty, M; et al; Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy, *Annals of Oncology* 17: 614–622, 2006
39. Carver J, et al, Doxorubicin Cardiotoxicity in the Elderly: Old Drugs and New Opportunities, *J Clin Oncol* 26, 19; 3122-24, 2008
40. Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex LV, Wagstaff J, Richel DJ, Nooij MA, Voest EE, Hupperets P, van Tinteren H, Peterse HL, Ten Vergert EM, de Vries EG, for the Netherlands Working Party on Autologous Transplantation in Solid Tumors. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349:7–16
41. Toko et al; Angiotensin II type 1a receptor mediates doxorubicin induced cardiomyopathy, *Hypertens Res*, 25, 597-6003, 2002
42. Papadoupoulo LC et al, Structural and functional impairment of mitochondria in adriamycin-induced cardiomyopathy in mice: suppression of cytochrome c oxidase II gene expression; *Biochem pharmacol*; 57, 481-89; 1999
43. Iqbal et al; Protective effects of telmisartan against acute doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats, *Pharmacological Reports* 60, 382-390, 2008

44. Abd El-Aziz, M; et al; Potential Protective Role of Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors Captopril and Enalapril against Adriamycin-induced Acute Cardiac and Hepatic Toxicity in Rats; *J. Appl. Toxicol.* 21, 469–473 2001
45. Sacco et al; Cardioprotective effects of zofenopril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, on doxorubicin-induced cardiotoxicity in the rat, *European Journal of Pharmacology* 414, 2001; 71–78
46. Vaynblat M et al, Symultaneous Angiotensin Converting enzyme inhibition modrates ventricular dysfunction caused by doxorubicin; *The European Journal of Heart Failure*; 2002; 4; 583-586
47. Nakamae et al, Notable effects of Angiotensin II Receptor Blocker, Valsartan, on Acute Cardiotoxicity Changes after Standart Chemootherapy with Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisolone, *Cancer*, 2005, 104, 2492-2498
48. Yip G, Wang M, Zhang Y, Fung JW, Ho PY, Sanderson JE. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart* 2002;87:121–5
49. Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SW. Progression of systolic abnormalities in patients with “isolated” diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002;105:1195–201
50. Tassan-Mangina et al, Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: Early and late alterations of left ventricular function during a prospective study, *Eur J Echocardiography*, 7, 141-146, 2006
51. Edvardsen T et al, Quantitative Assessment of Intrinsic Regional Myocardial Deformation by Doppler Strain Rate Echocardiography in Humans: Validation Against Three-Dimensional Tagged Magnetic Resonance Imaging *Circulation*, Jul 2002; 106: 50 – 56
52. Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex LV, Wagstaff J, Richel DJ, Nooij MA, Voest EE, Hupperets P, van Tinteren H, Peterse HL, Ten Vergert EM, de Vries EG, for the Netherlands Working Party on Autologous Transplantation in Solid Tumors. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349:7–16.
53. Schmitz N, Kloess M, Reiser M, Berdel WE, Metzner B, Dorken B, Kneba M, Trumper L, Loeffler M, Pfreundschuh M, Glass B, for the German High-Grade Non Hodgkin’s Lymphoma Study Group (DSHNHL). Four versus six courses of dose-escalated cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) regimen plus etoposide (MegaCHOEP) and autologous stem cell transplantation. *Cancer.* 2006;106:136 –145.
54. Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol.* 2004;22:322–329.
55. Yen H, Oberley TD, Vichitbandha S, Ye-Shih HO, St. Clair DK. The protective role of manganese superoxide dismutase against adriamycin-induced acute cardiac toxicity in transgenic mice. *J. Clin. Invest.* 1996; 98(5): 1253–1260.
56. Bates M, Lieu D, Zagari M, Spiers A, Williamson T. A pharmacoeconomic evaluation of the use of dexrazoxane in preventing anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with stage IIIB or IV metastatic breast cancer. *Clinical Therapeutics* 1997;19(1):167-84.
57. Muggia FM, Green MD. New anthracycline antitumor antibiotics. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 1991;11:43-64.
58. Muggia FM, Hainsworth JD, Jeffers S, Miller P, Groshen S, Tan M et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol* 1997;15(3):987-93.
59. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Annals of Internal Medicine* 1982;96(2):133-9.
60. Kakavas PW, Ghalie R, Parrillo JE, Kaizer H, Barron JT. Angiotensin converting enzyme inhibitors in bone marrow transplant recipients with depressed left ventricular function. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15: 859–861.
61. *Salud pública Méx* vol.51 suppl.2 Cuernavaca Jan. 2009
62. *Lancet Oncol* 2012; 13: e335–43
63. *Breast Cancer Res Treat* (2010) 121:743–751

64. P.W., Wilson; D'Agostino, R.B., Levy, D., Belanger, A.M., Silbershatz, H., Kannel, W.B. (12 May 1998). "[Prediction of coronary heart disease using risk factor categories.](#)". *Circulation* **97** (18): 1837–1847. Retrieved 7 May 2013
65. *Cochrane Database 2009*
66. *Cardinale, Congreso Europeo de Cardiología 2012*
67. *Cardinale, Congreso Europeo de Cardiología 2012*
68. Felker NEJM