

Cardiomiopatía inducida por antraciclinas en pacientes tratadas por cáncer de mama

Liliana Alarcón*
Jhonatan Esper**
Fabián Álzate**
Jesús S. Insuasty E ***

*MD. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Colombia.

**MD. Ex-Editor Asociado. Revista Médicas UIS. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Colombia.

***MD Oncólogo Clínico. Docente Departamento de Medicina Interna. Escuela de Medicina. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Hospital Universitario de Santantander. Bucaramanga. Colombia.

Correspondencia: Sr. Jhonatan A. Esper Rueda. Carrera 25 N° 30-52 Bucaramanga. e-mail: Jhonatanesper@gmail.com.

RESUMEN

Las antraciclinas son agentes quimioterapéuticos que se consolidaron como la “piedra angular” para múltiples combinaciones de regímenes de quimioterapia, pero a pesar de ser un tratamiento alentador cuenta con diversos efectos adversos entre los que se destacan reportes de afección cardíaca caracterizada por efectos arritmogénicos, eventos cardíacos isquémicos, miocardiopatía e insuficiencia cardíaca; esto disminuye la calidad de vida de los pacientes y en casos más severos puede llevar a cardiotoxicidad fatal. El objetivo del presente artículo es llamar la atención acerca de los posibles efectos adversos que se pueden presentar en los pacientes oncológicos con el uso de estos agentes quimioterapéuticos. Para tal propósito, se hace la descripción de dos casos clínicos de pacientes con cáncer de mama, en donde se presentó como evento adverso la cardiotoxicidad secundaria al uso de antraciclinas, resaltando así la necesidad de un manejo médico integral y multidisciplinario. Adicionalmente se revisa la literatura haciendo énfasis en los mecanismos fisiopatológicos, la presentación clínica, la detección temprana y el abordaje terapéutico de este evento adverso. (MÉD.UIS. 2012;25(3):265-72).

Palabras clave: Antraciclinas. Neoplasias de la Mama. Cardiomiopatías.

Induced cardiomyopathy by anthracyclines in patients treated for breast cancer

ABSTRACT

Anthracyclines are chemotherapeutic agents that were considered the cornerstone for multiple chemotherapy regimens. Despite being an encouraging treatment, it faces several side-effects, some of the more prominent are heart condition characterized by arrhythmogenic, cardiac ischemic events, cardiomyopathy and cardiac failure; these side-effects diminish the patient's quality of life and in more severe cases it can lead to fatal cardiotoxicity. The objective of the present article is to emphasize on the possible side-effects that oncologic patients may present when using anthracyclines as oncologic agents. For that purpose the descriptions of two patients with breast cancer are presented, where the side effect presented is cardiotoxicity secondary to the use of anthracyclines; such cases stress the need for a complete, integral and multidisciplinary management. In addition to this, literature was revised making emphasis on pathophysiological mechanisms, clinical presentation, early detection, and the therapy for the side-effect previously mentioned. (MÉD.UIS. 2012;25(3):265-72).

Key words: Anthracyclines. Breast Neoplasms. Cardiomyopathies.

INTRODUCCIÓN

Las primeras antraciclinas fueron aisladas de un pigmento producido por el hongo *Streptomyces peuceticus* en 1960 y recibieron el nombre de

Doxorubicina y Daunorubicina^{1,2}, estas fueron estrategias prometedoras y efectivas en una amplia gama de aplicaciones clínicas en el tratamiento del cáncer. Estos nuevos fármacos se consolidaron como la “piedra angular” para múltiples combinaciones

de regímenes quimioterapéuticos; incluso existen cánceres que tienen menor respuesta a las antraciclina y a pesar de esto reciben tratamiento con las mismas, dado su potencial benéfico y entre ellos se incluyen: el cáncer gástrico, hepático, de vías biliares, pancreático y carcinomas endometriales³. A pesar de ser un avance alentador, cuenta con diversos efectos adversos entre estos: alopecia, vómito, supresión de la médula ósea, y se destacan reportes de afección cardíaca caracterizada por efectos arritmogénicos, eventos cardíacos isquémicos, miocardiopatía e insuficiencia cardíaca; disminuyendo la calidad de vida de los pacientes y en casos más severos pudiendo llevar a cardiotoxicidad fatal; esto ha tomado un mayor impacto en las últimas dos décadas debido a que se ha aumentado la tasa de supervivencia de los pacientes con cáncer⁴.

Los reportes de la IARC (International Agency for Research on Cancer, Globocan) para el año 2008, destacan el cáncer de mama como el más frecuente entre las mujeres con un estimado de 1,38 millones de casos nuevos diagnosticados en ese año en el mundo (23 % de todos los cánceres) y es el segundo en la población general a nivel mundial (10,9% de todos los cánceres). Para Colombia se informan tasas estandarizadas por edad en mujeres de incidencia y mortalidad de 31,2 y 10 por cada 100 000 mujeres, respectivamente y una prevalencia para Colombia del 40%⁵. El eje central de la terapéutica contra el cáncer de mama han sido durante más de veinticinco años las antraciclina y actualmente continúan siendo indispensables en el tratamiento de esta entidad. Sin embargo, su utilidad clínica se ve limitada debida a que pueden conducir a daño progresivo en el miocardio.

En los Estados Unidos cerca del 50% de los pacientes con cáncer de mama son mayores de 65 años^{6,7}, a pesar de que la terapia adyuvante ha demostrado prolongar la supervivencia en estos pacientes el perfil riesgo beneficio no ha sido suficientemente documentado debido a su falta de representación en los ensayos clínicos; de esta manera es importante que los médicos tengan en cuenta las comorbilidades preexistentes y los efectos a corto y largo plazo asociados a los tratamientos oncológicos⁶.

El objetivo del presente artículo es llamar la atención acerca de los posibles efectos adversos que se pueden presentar en los pacientes oncológicos con el uso de estos agentes quimioterapéuticos. Para tal propósito, se hace la descripción de dos casos

clínicos en donde se presentó como evento adverso la cardiotoxicidad secundaria al uso de antraciclina; resaltando así la necesidad de un manejo médico integral y multidisciplinario. Adicionalmente se revisa la literatura haciendo énfasis en los mecanismos fisiopatológicos, la presentación clínica y la detección temprana de este evento adverso.

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

CASO 1

Mujer de 40 años con carcinoma ductal infiltrante moderadamente diferenciado de mama izquierda t3nomo estado iib, receptores estrógenicos positivos, progestágenos negativos y her-2 negativo diagnosticado en enero de 2010. Sometida a cuadrantectomía superior interna de mama izquierda más vaciamiento ganglionar axilar ipsilateral. Fracción de eyección antes de iniciar tratamiento del 58%. Recibió manejo adyuvante con protocolo fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida (FAC), 5-fluorouracilo 960 mg iv día 1, doxorubicina 96 mg iv día 1 (infusión de cuatro horas) y ciclofosfamida 960 mg iv día 1. Diecinueve días posteriores a la culminación del último ciclo (sexto) de quimioterapia, tras una dosis total acumulada de antraciclina de 360 mg/m² (dosis máxima permitida para este paciente 550 mg/m²), presentó emesis, osteomialgia generalizada, disnea progresiva, sibilancias, intolerancia al decúbito y edema de miembros inferiores. Los rayos x de tórax, mostraron aumento en el tamaño de la silueta cardíaca y redistribución del flujo hacia los vértices. El electrocardiograma mostró taquicardia sinusal, sin otros hallazgos. El ecocardiograma evidenció fracción de eyección de 18% con hipoquinesia difusa, dilatación de cavidades derechas, hipertensión pulmonar, derrame pleural derecho. La arteriografía coronaria fue normal. El estudio electrofisiológico mostró bloqueo auriculoventricular de primer grado, extrasístoles auriculares conducidas, ocasionales extrasístoles auriculares y ventriculares, con periodos de acoplamiento > 1, un solo episodio aislado de taquicardia ventricular monomórfica sostenida. Péptido natriurético tipo b inicial en 972 pg/ml (vn: 0-100 pg/ml).

Se inició manejo con metildigoxina y furosemida, presentando mejoría progresiva con desaparición de los edemas y mejoría en la tolerancia al decúbito. Al momento de la redacción del presente artículo recibía también, por indicación de cardiología, manejo con carvedilol (un betabloqueador con actividad

alfabloqueadora), e ivabradine (útil en pacientes con angina crónica estable en ritmo sinusal, aunque nunca aquejó este tipo de sintomatología), con lo cual compensó su falla cardíaca. Último péptido natriurético tipo b en valores de 179 pg/ml (vn: 0-100 pg/ml). Debido a su mejoría clínica e integración a sus labores habituales como secretaria, no aceptó la instauración de un cardiodesfibrilador implantable propuesto por los expertos en electrofisiología cardíaca. A la fecha completa 16 meses con tamoxifén como regulador selectivo de los receptores estrógenicos para manejo adyuvante de su cáncer de mama, el cual se encuentra controlado en respuesta completa.

CASO 2

Mujer de 54 años, con carcinoma ductal infiltrante pobremente diferenciado de mama izquierda, t4bn1m0, estadio iiib, diagnosticado en septiembre de 2005, receptores hormonales negativos, her-2 negativo. Con antecedente de cirrosis biliar primaria de cuatro meses de evolución, controlada. Presentó en cuadrante superior externo de mama izquierda masa de 5,5 x 4,5 cm, dolorosa, con edema de piel, y adenopatía axilar izquierda móvil de 1,5 cm. Fracción de eyección ventricular antes de iniciar tratamiento de 58%. Recibió quimioterapia neoadyuvante con tres ciclos del protocolo fac: 5-fluorouracilo 1000mg iv día uno, doxorubicina 100 mg iv día uno, ciclofosfamida 1000 mg IV día uno, obteniendo una respuesta clínica a la neoadyuvancia con quimioterapia del 50%. Se realizó mastectomía radical modificada, la pieza quirúrgica reportó tumor residual de 3,3 cm x 2,5 cm, con 20 ganglios resecaos libres de tumor. Luego continuó adyuvancia con tres ciclos adicionales del protocolo fac de la siguiente manera: 5-fluorouracilo 970 mg iv día 1, doxorubicina 95 mg iv día uno, ciclofosfamida 970 mg iv día uno. Diez días posteriores a la culminación del último ciclo, tras una dosis total acumulada de antraciclinas de 352 mg/m² (dosis máxima permitida para esta paciente 550 mg/m²), inició tos y episodios de taquicardia con galope s3. Se corroboró el diagnóstico de cardiomiopatía inducida por antraciclinas con ecocardiograma que mostró dilatación del ventrículo izquierdo con compromiso difuso de la función sistólica, fracción de eyección del 36%, insuficiencia mitral grado i. Los rayos x de tórax mostraron índice cardiotorácico de 0,52 con efusión pleural derecha, sin embargo la biopsia pleural descartó recaída tumoral. El electrocardiograma mostró taquicardia sinusal de 120 latidos/min, aplanamiento de la onda t, con bajo

voltaje generalizado sin trastorno de la conducción, sin signos de necrosis. Presentó elevación de cifras de creatinina hasta 1,7 mg/dl. Recibió tratamiento con metildigoxina, candesartán, bisoprolol y espirolactona.

A la fecha la paciente completa cinco años de seguimiento en respuesta completa de su neoplasia y con mejoría clínica de su falla cardíaca, mantiene su función renal estable con cifras de creatinina de 1,6 mg/dL, y se desempeña normalmente en sus labores cotidianas. Recibió manejo médico para cardiomiopatía con adecuación de la dosis de metildigoxina debido a presencia de sinconismo, presentando evolución satisfactoria. Sin embargo, dadas las implicaciones en su función renal y debido a episodios aislados de descompensación cardíaca en la actualidad viene en estudios como candidata a posible trasplante de corazón.

MARCO TEÓRICO

Existen diversas hipótesis que explican el mecanismo de la cardiotoxicidad por antraciclinas que incluyen: la formación de radicales libres, apoptosis, disfunción mitocondrial y activación de una matriz de metaloproteinasas. Sin embargo, el mecanismo aceptado como principal es el de la formación de radicales libres dependientes de hierro formando complejos antraciclina-hierro, estos radicales pueden producir daño en la mitocondria miocárdica a través de la peroxidación de los lípidos de sus membranas, facilitado por la pobre defensa antioxidante propia de los cardiomiocitos⁸.

Los agentes quimioterapéuticos de acuerdo a su cardiotoxicidad se clasifican como tipo I y II. Las antraciclinas son agentes tipo I que tienen el potencial de causar daño irreversible, mientras que los agentes tipo II usualmente causan daño reversible y hacen referencia a los fármacos como el trastuzumab que son agentes dirigidos⁴⁸.

La cardiotoxicidad por antraciclinas puede ser aguda o crónica, de inicio temprano o tardío⁹⁻¹¹. La cardiotoxicidad aguda es poco frecuente (menos del 1%)¹², independiente de la dosis, por lo general leve y reversible, se puede manifestar inmediatamente después de la administración del fármaco o dentro de una semana y se caracteriza por una presentación transitoria que abarca desde electrocardiogramas sin hallazgos patológicos hasta casos poco comunes de arritmias, miocarditis y pericarditis agudas

severas¹². Los hallazgos en el electrocardiograma se encuentran en el 20 al 30% de los pacientes e incluyen cambios inespecíficos en el segmento ST y la onda T, aplanamiento de la onda T, disminución en el voltaje del complejo QRS y prolongación del intervalo QT¹³. La cardiotoxicidad crónica está caracterizada por una disfunción ventricular izquierda progresiva que suele ser insidiosa en su inicio y puede llevar a una insuficiencia cardíaca congestiva que usualmente es irreversible llegando a ser fatal. Algunos autores la dividen en dos categorías^{13,14}: una de ellas es de inicio temprano la cual usualmente se presenta después de un año de tratamiento y puede persistir a pesar de suspender la terapia con antraciclina llegando a evolucionar a una miocardiopatía dilatada en pacientes adultos o una cardiomiopatía restrictiva en pacientes pediátricos, o puede tener una presentación de forma tardía que ocurre años o décadas después de un largo período asintomático y se presenta con disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca y arritmias^{13,15}.

Entre los factores de riesgo para desarrollar cardiomiopatía por antraciclina se encuentran algunos inherentes al paciente como el aumento de la edad; datos de estudios retrospectivos han mostrado que la edad es un factor de riesgo importante para desarrollar miocardiopatía^{2,9,16-9}, encontrándose que los pacientes de edad avanzada (mayor de 65 años) tienen ^{2,25} veces mayor probabilidad de presentarla en comparación con los pacientes más jóvenes¹⁷. Un estudio prospectivo mostró que pacientes mayores de 50 años tratados con dosis altas de epirrubina tenían un riesgo de 68% de desarrollar una grave reducción cardíaca en comparación con el 36% de riesgo en los menores de 50 años²⁰. El género femenino se ha documentado como un factor de riesgo¹, pero este sigue siendo controversial¹⁹. Otro factor a tener en cuenta al momento del diagnóstico es la historia previa de enfermedad cardiovascular o factores de riesgo cardíacos¹, los pacientes con cáncer de mama tienen un riesgo significativo de desarrollar enfermedad cardiovascular debido a otros factores como hipertensión, diabetes y obesidad^{21,22}. Se ha demostrado que la probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva inducida por doxorubicina es mayor cuando está presente uno de los anteriores factores mencionados¹⁸, de igual forma un peso mayor o igual a 70 kg también se ha relacionado como factor predictivo de cardiotoxicidad en estos pacientes²³ y más exactamente un IMC > 27kg/m² ha tenido una correlación significativa con la aparición de disfunción

ventricular izquierda luego de la administración de epirubicina²⁴.

La radioterapia ha demostrado jugar un rol importante dentro del grupo de factores de riesgo asociado al tratamiento oncológico, especialmente la irradiación a nivel mediastinal^{1,25}, siendo mayor el riesgo en los pacientes que recibieron altas dosis de doxorubicina concomitante^{26,27}. Sin embargo, los métodos modernos de radiación en la pared torácica tales como la modulación de la intensidad, evitan cualquier dosis apreciable para el corazón en la mayoría de los pacientes⁹. El uso de terapia combinada con diferentes agentes antitumorales como ciclofosfamida, ifosfamida, taxanes y trastuzumab, se ha considerado como otro factor de riesgo adicional generador de cardiotoxicidad^{1,28}. En un estudio retrospectivo de pacientes enrolados en siete estudios fase II y III, se encontró una mayor incidencia en los pacientes que recibieron doxorubicina, ciclofosfamida y trastuzumab (27%) comparada con una incidencia sustancialmente menor en los pacientes que recibieron trastuzumab y paclitaxel (13%) o solo trastuzumab (7,3%)²⁹.

Los estudios realizados han demostrado una relación directa significativa entre la aparición de insuficiencia cardíaca y la dosis acumulada de antraciclina. La probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca con doxorubicina aumenta con dosis acumuladas entre 450 y 550 mg/m² o superiores¹⁸ y con epirrubina en dosis acumulada entre 900 a 1000 mg/m² o superiores^{30,31}. En un análisis retrospectivo de tres estudios prospectivos de los cuales dos se realizaron en pacientes con cáncer de mama, el porcentaje estimado acumulado de pacientes con doxorubicina relacionados con insuficiencia cardíaca fue de 5% a una dosis acumulada de 400mg/m², 26% a 550 mg/m² y un 48% a 700mg /m^{2,17}.

Debido a la necesidad de un abordaje integral teniendo en cuenta los factores de riesgo relacionados con el paciente y el tratamiento se han formulado estrategias de prevención y reducción del riesgo. La primera de ellas va enfocada a realizar una evaluación de los factores de riesgo cardíacos antes de iniciar el tratamiento con antraciclina, acompañado de una orientación acerca de cómo reducir el riesgo cardíaco a través de la reducción de peso, control de tabaquismo, lípidos, de la tensión arterial y aumento de la actividad física. Existe evidencia acerca del pre-tratamiento con Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAs)

y betabloqueadores, los cuales pueden abolir la caída en la fracción de eyección con altas dosis de quimioterapia^{4,32}. Sin embargo, es de resaltar que estos fármacos no previenen la apoptosis de los cardiomiocitos que es el mecanismo subyacente a la cardiotoxicidad por antraciclina, estos simplemente mejoran los mecanismos de compensación del corazón y por lo tanto su eficacia a largo plazo y la tolerabilidad de esta estrategia merecen ser probadas en un ensayo clínico⁹. Los IECAs han demostrado ser beneficiosos en la prolongación de la supervivencia y en la prevención de un mayor deterioro de la función cardíaca⁴. Con respecto a los betabloqueadores, el carvedilol y sus metabolitos son los que ofrecen mayor cardioprotección debido a sus efectos antioxidantes, jugando un papel significativo en prevenir la disfunción mitocondrial, sin embargo la dosis apropiada no ha sido establecida por medio de ensayos clínicos debidamente estructurados.

El uso de quelantes de hierro ha demostrado su utilidad en limitar los daños generados por radicales libres basados en los complejos hierro-doxorubicina, entre ellos el que más ha demostrado resultados es el dexrazoxane, previniendo las lesiones histológicas y la disfunción contráctil inducidos por antraciclina en animales de laboratorio. Además se ha visto que no interfiere con la distribución, metabolismo o excreción de doxorubicina. En un ensayo clínico aleatorizado los pacientes que recibieron dexrazoxane antes de doxorubicina lograron ser tratados con más ciclos y una mayor dosis acumulada que los pacientes en el grupo control, observando una reducción clara de la incidencia de cardiotoxicidad³³. La limitante en el uso del dexrazoxane fue una exacerbación de la mielotoxicidad al combinarlo con doxorubicina¹, además en un metaanálisis se sugirió que los pacientes tratados con el dexrazoxane podrían tener una tasa antitumoral inferior a la obtenida con el tratamiento con antraciclina como monoterapia³⁴. Por estas razones se establecieron directrices para el uso clínico de este agente por la Sociedad Americana de Oncología Clínica, la que establece la recomendación del uso del dexrazoxane en los siguientes escenarios: 1. Pacientes que han recibido más de 300mg/m² de doxorubicina para el cáncer de mama metastásico y que pueden tener algún beneficio en el tratamiento continuo con doxorubicina o dosis de epirubicina superiores a 240mg/m². 2. Pacientes que recibieron más de 300 mg/m² de doxorubicina en el tratamiento de otros tumores diferentes al cáncer de mama y 3. Pacientes que han respondido a quimioterapia previa basada en antraciclina para el cáncer de mama

avanzado y que pueden beneficiarse de continuar en tratamiento con epirubicina³⁵. La dosis de dexrazoxane recomendada se aplica en una relación 10:1; 500 mg dexrazoxane IV: 50 mg doxorubicina IV, pero siempre se debe continuar el monitoreo de la función cardíaca y se debe retirar el suministro de doxorubicina ante el deterioro de la misma.

La encapsulación de antraciclina dentro de liposomas ha mostrado menores alteraciones en la biopsia endomiocárdica que los controles que recibieron doxorubicina libre³⁶. La encapsulación liposomal no permite la presencia de picos en los niveles plasmáticos del fármaco lo cual es un parámetro farmacológico compartido con los regímenes de infusión prolongada, esta es la principal explicación para la reducción de cardiotoxicidad en los preparados liposomales³⁷. Con doxorubicina liposomal se alcanzan niveles para cardiomiopatía tóxica con dosis acumuladas de 450-550 mg/m² o 400 mg/m² en pacientes que han recibido radioterapia mediastinal o tratamiento concomitante con otros agentes cardiotóxicos (ej. ciclofosfamida). Si bien es cierto que la cardiotoxicidad aumenta cuando se alcanzan los niveles de dosis acumulativas de antraciclina, la cardiotoxicidad irreversible puede presentarse con cualquier nivel³⁷.

En cuanto al esquema de administración farmacológica, la evidencia apoya que la cardiotoxicidad puede depender de la velocidad de infusión y la periodicidad del esquema quimioterapéutico. La infusión continua durante 48 a 96 horas ha reportado ser significativamente eficaz para reducir los cambios morfológicos en biopsias endomiocárdicas y el desarrollo clínico de cardiopatía por antraciclina, sin afectar la eficacia terapéutica^{1,38,39}. Los estudios indican que la menor probabilidad para desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva se logra a través del esquema semanal comparado con el esquema de tres veces por semana^{40,41}.

La biopsia endomiocárdica es el método más sensible y específico para el diagnóstico y monitoreo de cardiotoxicidad por antraciclina. Las características ultraestructurales observadas en las biopsias incluyen: pérdida de miofibrillas, dilatación del retículo sarcoplásmico, vacuolización citoplasmática, hinchazón de las mitocondrias y aumento de los lisosomas⁴². Sin embargo, la naturaleza invasiva del procedimiento ha limitado su uso, por tal razón se han utilizado otros métodos no invasivos

dentro de los cuales el más común es la valoración de la función sistólica ventricular izquierda ya sea por ventriculografía o ecocardiografía^{26,43}. Otros métodos de detección temprana incluyen el uso de biomarcadores como la troponina I y T que actúan como un marcador bioquímico de daño miocárdico, conjuntamente el péptido natriurético cerebral y atrial se correlacionan con el desbalance de la función ventricular izquierda durante la terapia con antraciclina^{25,26,44,45}.

Los pacientes que reciben antraciclina con o sin dexrazoxane deben ser sometidos a seguimiento estricto. Por lo tanto, previo al tratamiento se debe tomar un ecocardiograma o una ventriculografía por medicina nuclear, en nuestra escuela es más frecuentemente la primera antes de iniciar tratamiento con antraciclina. En este orden de ideas, se discontinúa el tratamiento en adultos cuando hay evidencia clínica de falla cardíaca, disminución de la fracción de eyección mayor o igual al 10% del límite normal inferior, una fracción de eyección absoluta del 45% (en nuestra institución se utiliza un límite inferior al 50%), o una disminución del 20% en la fracción de eyección desde cualquier nivel con respecto al valor de referencia basal.

Una vez establecido el diagnóstico de cardiotoxicidad por antraciclina el tratamiento debe incluir la suspensión del medicamento, el abordaje de los factores de riesgo cardiovascular y la administración terapéutica apropiada dirigida a reducir el deterioro de la función cardíaca la cual se hace bajo los parámetros convencionales para el manejo de la insuficiencia cardíaca^{26,46}.

DISCUSIÓN

En los casos presentados es notable que la efectividad de las antraciclina se ve limitada por su toxicidad, lo que resalta uno de los principales obstáculos que se presentan con el uso de estas terapias, las cuales pueden afectar la calidad de vida de los pacientes oncológicos. La cardiotoxicidad en ambos casos fue aguda, ya que se presentó dentro de las dos semanas posteriores a la culminación del tratamiento con antraciclina. Este tipo de presentación es poco frecuente (<1%) y además se encontró un hallazgo clínico atípico según lo descrito en otros reportes de caso¹², donde la manifestación aguda no cursa con dilatación de cavidades cardíacas, contrario a esto la mayoría de casos reportados describen la presentación de la cardiotoxicidad aguda como leve y reversible.

En el primer caso se documenta incluso elevación del péptido natriurético cerebral, de uso controvertido, pero que en algunas instituciones es utilizado para seguimiento de la falla cardíaca (puede elevarse en pacientes asintomáticos o sanos)³⁵. Pese a que en la mayoría de los pacientes la insuficiencia cardíaca es asintomática, en estos casos hubo manifestaciones clínicas de falla cardíaca, unida a caída en la fracción de eyección.

En ninguno de los pacientes se encontraron factores de riesgo desencadenantes para desarrollar este trastorno³⁵. Adicionalmente no se había alcanzado dosis tope acumulativas de antraciclina (mayor o igual a 550 mg/m²), por lo cual se puede atribuir la toxicidad aguda observada como inherente a la predisposición intrínseca para la misma por parte de cada una de las pacientes. Acerca de la administración de dexrazoxane, nuestra escuela limita su uso (fuera de ensayos clínicos), debido al preocupante potencial impacto en la afectación de la eficacia de la quimioterapia³⁵.

No hay consensos relacionados con la duración de seguimiento en pacientes asintomáticos, las últimas guías de la Sociedad Europea de Oncología, sugieren un esquema de seguimiento razonable que podría incluir una medida de la función sistólica seis meses después de concluir tratamiento, posteriormente una medida anual por dos a tres años y luego intervalos de tres a cinco años de por vida. Cualquier cambio cardiovascular durante el seguimiento obligará a una vigilancia más estricta. Los pacientes de alto riesgo con enfermedad cardiovascular subyacente quienes recibieron dosis superiores a 300 mg/m² de antraciclina pueden ser monitorizados más frecuentemente, aunque no hay datos sólidos que apoyen una ventaja como resultado de dicho monitoreo⁴⁸. Como recomendación se sugiere posterior a la presente experiencia realizar monitoreo de la fracción de eyección, posiblemente después de una dosis acumulada de antraciclina de 300mg/m².

CONCLUSIÓN

Las antraciclina continúan siendo eficaces en el tratamiento del cáncer de mama, especialmente en pacientes con amplificación del HER-2/topoisomerasas alfa 2A, detectable únicamente en el 8% de la población global. Esta condición obliga a la búsqueda de un manejo terapéutico no basado en antraciclina, cuyos resultados sean óptimos y con menor cardiotoxicidad utilizando alternativas

tales como son los taxanes, o sales de platino⁴⁷. Para aquellos pacientes en los que aún sigue siendo una herramienta útil el uso de antraciclinas se deben identificar los factores de riesgo, para así seleccionar la población que requiere seguimiento más estricto y posiblemente una intervención temprana en los factores de riesgo modificables. Además, una vez iniciado el tratamiento es importante hacer uso de las recomendaciones que existen en la literatura acerca de las modificaciones en la velocidad de infusión de estos fármacos y el seguimiento clínico, de laboratorio e imagenológico, con el fin de disminuir la cardiotoxicidad de esta medida terapéutica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev.* 2004;56:185-229.
- Gianni L, Herman E, Lipshultz S, Minotti G, Sarvazyan N, Sawyer D. Anthracycline Cardiotoxicity: From Bench to Bedside. *J Clin Oncol.* 2008;26:3777-84.
- Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1998;339(13):900-5.
- Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Circulation.* 2006;114:2474-81.
- Globocan 2008. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp>.
- Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, Grann VR, Hershman DL. Chemotherapy and Cardiotoxicity in Older Breast Cancer Patients: A Population-Based Study. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8597-605.
- Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rudenstam CM, Thürlimann B, et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: The International Breast Cancer Study Group Trial VII. *J Clin Oncol.* 2000;18(7):1412-22.
- Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Ozlem E, Cetinkaya Y, Dogan A, et al. Protective Effects of Carvedilol Against Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2259-64.
- Barrett-Lee P, Dixon JM, Farrell C, Jones A, Leonard R, Murray N, et al. Expert opinion on the use of anthracyclines in patients with advanced breast cancer at cardiac risk. *Ann Oncol.* 2009;20(5):816-27.
- Vergely C, Delemasure S, Cottin Y, Rochette L. Preventing the cardiotoxic effects of anthracyclines: from basic concepts to clinical data. *Heart Metab.* 2007;35:1-7.
- Van-Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;4:CD005006.
- Zucchi R, Danesi R. Cardiac toxicity of antineoplastic anthracyclines. *Curr Med Chem.* 2004;3:151-71.
- Maradia K, Guglin M. Pharmacologic Prevention of Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *Cardiology.* 2009; 17(5):243-52.
- Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf.* 2000;22:263-302.
- Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, Nakane T, Nakamae M, Ohta K, et al. Notable Effects of Angiotensin II Receptor Blocker, Valsartan, on Acute Cardiotoxic Changes after Standard Chemotherapy with Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisolone. *Cancer.* 2005;104:2492-8.
- 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;25(25):3808-15.
- Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003;97(11):2869-79.
- Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;91(5):710-7.
- Hequet O, Le QH, Moullet I, Pauli E, Salles G, Espinouse D, et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol.* 2004;22(10):1864-71.
- 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;13(5):699-709.
- Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, Douglas PS, Mackey JR. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(15):1435-41.
- Yancik R, Wesley MN, Ries LA, Havlik RJ, Edwards BK, Yates JW. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA.* 2001;285(7): 885-92.
- Dranitsaris G, Rayson D, Vincent M, Chang J, Gelmon K, Sandor D. The development of a predictive model to estimate cardiotoxic risk for patients with metastatic breast cancer receiving anthracyclines. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107(3):443-50.
- Fumoleau P, Roché H, Kerbrat P, Bonnetterre J, Romestaing P, Fargeot P, et al. Long-term cardiac toxicity after adjuvant epirubicin-based chemotherapy in early breast cancer: French Adjuvant Study Group results. *Ann Oncol.* 2006;17(1):85-92.
- Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoyek S, Aksoy S, et al. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncol.* 2005;16:798-804.
- Edward TH, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf W, Swafford J, Champion CH. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy Diagnosis, Pathogenesis, and Management. *Circulation.* 2004;109:3122-31.
- Basavaraju SR, Easterly CE. Pathophysiological effects of radiation on atherosclerosis development and progression, and the incidence of cardiovascular complications. *Med Phys.* 2002;29:2391-403.
- Van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(3):CD005006.
- Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002;20:1215-21.
- Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, Hansen J, Jensen BV, Dombernowsky P. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16(11): 3502-8.
- Bonadonna G, Gianni L, Santoro A, Bonfante V, Bidoli P, Casali P, et al. Drugs ten years later: epirubicin. *Ann Oncol.* 1993;4(5):359-69.
- Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, Paridon SM, Chin AJ, Rychik J, et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):820-8.
- Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquette A, Wernz J, Rey M, Sanger J, et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 1992;10:117-27.
- Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2:CD003917.
- Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, Winer EP. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2002;20(12):2895-903.
- Berry G, Billingham M, Alderman E, Richardson P, Torti F, Lum B, et al. The use of cardiac biopsy to demonstrate reduced cardiotoxicity in AIDS Kaposi's sarcoma patients treated with pegylated liposomal doxorubicin. *Ann Oncol.* 1998;9:711-6.
- Safra T, Muggia F, Jeffers S, Tsao-Wei D, Groshen, Lyass O, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (doxil): Reduced clinical cardiotoxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m². *Ann Oncol.* 2000;11:1029-33.
- Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by

- prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med.* 1982;96(2):133-9.
39. Hortobagyi GN, Frye D, Buzdar AU, Ewer MS, Fraschini G, Hug V, et al. Decreased cardiac toxicity of doxorubicin administered by continuous intravenous infusion in combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer.* 1989;63(1):37-45.
 40. Swain S, Whaley FS, Ewer MS. Congestive Heart Failure in Patients Treated with Doxorubicin. *Cancer.* 2003;97(11):2869-70.
 41. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med.* 1982;96:133-9.
 42. Singal PK, Li T, Kumar D, Danelisen I, Iliskovic N. Adriamycin-induced heart failure: mechanism and modulation. *Mol Cell Biochem.* 2000;207(1-2):77-85.
 43. Mason JW, Bristow MR, Billingham ME, Daniels JR. Invasive and noninvasive methods of assessing adriamycin cardiotoxic effects in man: superiority of histopathologic assessment using endomyocardial biopsy. *Cancer Treat Rep.* 1978;62(6):857-64.
 44. Appel JM, Nielsen D, Zerahn B, Jensen BV, Skagen K. Anthracycline-induced chronic cardiotoxicity and heart failure. *Acta Oncol.* 2007;46(5):576-80.
 45. Elliott P. Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines. *Semin Oncol.* 2006;33(8):S2-7.
 46. Lenihan D, Tong A, Divakaran V, Yusuf SW, Fadol A, Pai S, et al. Trastuzumab (T) (Herceptin) - associated cardiomyopathy: sequential stress and response to ace-inhibitors and carvedilol therapy. *J Card Fail.* 2003;9(5):383.
 47. Press M, Sauter G, Buyse M, Bernstein L, Guzman R, Santiago A. Alteration of topoisomerase ii-alpha gene in human breast cancer: association with responsiveness to anthracycline-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2011;29:859-67.
 48. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23:155-66