

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Incidencia de cardiotoxicidad posterior al tratamiento con antraciclinas en pacientes con cáncer de seno y linfoma en la Fundación Cardio-Infantil durante los años 2014-2018.

REALIZADO POR:

Francisco Rafael Vergara Segrera.

Natalia Yustres Tamayo.

Kevin Llinás.

TUTORES

Dr. William Mantilla Duran.

Dra. Ana Maria Pedraza

Institución académica: Universidad del Rosario.

Tipo de investigación: Estudio observacional descriptivo

Estudiante: Francisco Vergara Segrera.

Asesor clínico o temático: William Mantilla

Asesor metodológico: Ana María Pedraza

Tabla de Contenido

1. Título.....	3
2. Resumen.....	3
3. Introducción.....	4
4. Justificación.....	5
5. Marco Teórico.....	6
6. Objetivos.....	21
7. Metodología.....	22
8. Aspectos éticos.....	26
9. Resultados.....	26
10. Discusión.....	31
11. Conclusión.....	33
12. Referencias.....	34

1. Título.

Incidencia de cardiotoxicidad posterior al tratamiento con antraciclinas en pacientes con cáncer de seno y linfoma en la Fundación cardio infantil entre los años 2014 y 2018.

2. Resumen.

Introducción: El cancer de mama y los linfomas constituyen un grupo de neoplasias malignas de alta prevalencia a nivel mundial y nacional.

Las antraciclinas constituyen el pilar fundamental de la quimioterapia del cáncer de seno y los linfomas. Sin embargo, se asocian a desarrollo de múltiples efectos adversos entre ellos el desarrollo de cardiotoxicidad.

El objetivo de este estudio es estimar la Incidencia de en pacientes con Linfoma y cáncer de seno, tratados con antraciclinas, entre el 2014 y 2018 en la Fundación cardio infantil.

Métodos: Estudio descriptivo de pacientes adultos tratados con antraciclinas. Se consideró cardiotoxicidad la disminución mayor al 10% en la FEVI posterior al tratamiento con antraciclinas. Se realizó análisis bivariados entre la presencia de cardiotoxicidad y los antecedentes de los participantes.

Resultados: Se incluyó un total de 53 pacientes (24 casos de cáncer de seno y 29 de linfoma) y se objetivó una incidencia de cardiotoxicidad en pacientes con linfoma tratados con antraciclinas del 31% (IC-95%: 16,5%-50,6%) y en pacientes con cáncer de seno del 13,6% (4,2%-36,5%). Se observó asociación entre el desarrollo de cardiotoxicidad y factores como: edad mayor a 55 años, antecedente de hipertensión arterial, de Diabetes Mellitus tipo 2, tabaquismo, dosis total de antraciclinas mayor o igual a 400 mg y duración de tratamiento mayor o igual a 70 días.

Conclusión: El desarrollo de este efecto adverso debe ser monitoreado en todos los pacientes en tratamiento con antraciclinas, especialmente en los pacientes con comorbilidades

3. Introducción.

El cáncer y la enfermedad cardiovascular constituyen las dos principales causas de mortalidad actualmente en el mundo y en Colombia. El aumento de la esperanza de la vida de la población ha llevado a un aumento de la incidencia de estas entidades (1).

En Colombia anualmente en el año 2018 se presentaron 101.893 casos nuevos de cáncer en toda la población. La incidencia y la prevalencia del cáncer de seno en mujeres constituyen la principal causa de morbimortalidad por cáncer en el mundo en mujeres. (2) En Colombia se presentaron en el año 2018 un total de 13.380 casos nuevos de esta enfermedad, con una tasa de mortalidad de 3.702 casos. (2)

Los linfomas Hodgkin y no Hodgkin ocupan un lugar importante en cuanto prevalencia de patología neoplásica en nuestro país para un total de aproximadamente una incidencia en el año 2018 de un total de 4.913 casos nuevos entre ambos sexos, con ligero predominio hacia el sexo masculino, no obstante, no se descarta una cifra considerable de casos que no logran entrar en los registros. (2-3).

El pronóstico de los pacientes con cáncer continúa mejorando, dado el incremento de la detección temprana, y a las diferentes opciones de tratamiento disponibles. Además, el advenimiento de nuevas terapias dirigidas, ha conllevando a un aumento de la supervivencia y de la expectativa de vida de esta población (4) Sin embargo, todo paciente llevado a una terapia oncológica está expuesto a riesgo por efectos adversos secundario a esta. (4)

Las antraciclinas son un grupo de agentes quimioterapéuticos compuestos por: doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina e idarrubicina; son medicamentos de amplio uso en neoplasias hematológicas y en algunas neoplasias sólidas y se han mantenido durante mucho tiempo como primera línea en el tratamiento de estas entidades. Las antraciclinas tienen un rol fundamental en el tratamiento de neoplasias hematológicas, en los linfomas un total aproximado de 57 a 70% de los pacientes son tratados con antraciclinas, en las diferentes fases del tratamiento oncológico. tanto en la fase de inducción, como en la consolidación, sobre lo que respecto en el cáncer de mama un 32% de los pacientes (4).

El mecanismo de cardiotoxicidad por antraciclinas no está claro, aunque el mecanismo más aceptado se explica por el daño de ADN debido a especies reactiva de oxígeno al formar un complejo con la topoisomerasa, que terminan afectando a los cardiomiocitos (4). La dosis y el tiempo de tratamiento son factores de riesgo importantes para el desarrollo de cardiotoxicidad con relación directamente proporcional en función para el desarrollo de cardiotoxicidad (4).

Dado que no existe una definición universal de cardiotoxicidad por antraciclinas, las cifras de cardiotoxicidad reportadas en la literatura varían de acuerdo a la definición

utilizada en los múltiples estudios. Se describen incidencias de 2 - 30%, incluyendo un amplio espectro de manifestaciones que van desde elevación de biomarcadores, cambios estructurales subclínicos hasta una arritmia de nueva aparición o insuficiencia cardiaca agudizada congestiva (4).

Aunque la cardiotoxicidad secundaria al uso de estos agentes ya es conocida, no existen cifras específicas de la incidencia de este efecto en la población atendida en Colombia. Este estudio plantea la identificación de la incidencia de algún grado de cardiotoxicidad en mujeres con cáncer de seno y en pacientes con linfoma Hodgkin y no Hodgkin que recibieron manejo con antraciclinas. La medición de la cardiotoxicidad se estimará de acuerdo a la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 10%, dado que es el parámetro métrico más comúnmente usado para la medición de la función sistólica del ventrículo izquierdo global

4. Justificación

El cáncer actualmente constituye uno de los principales problemas de salud pública, y junto con la enfermedad cardiovascular engloban las dos principales causas de muerte en el mundo (1). El desarrollo farmacológico en el campo de las enfermedades neoplásicas ha aumentado la tasa de remisión de muchos tipos de tumores. En algunos casos convirtiendo el cáncer en una enfermedad potencialmente curable (3).

Los tratamientos disponibles para estos tipos de patologías, no está exentos de efectos adversos a que pueden afectar casi cualquier sistema u órgano. Un efecto secundario frecuente relativamente frecuentes, es la cardiotoxicidad, la cual puede variar de severidad desde una simple alteración funcional objetivada en el ecocardiograma hasta una depresión severa de la fracción de eyección que puede generar un síndrome típico de falla cardiaca congestiva generando así, aumento del riesgo de enfermedad coronaria añadiendo así una comorbilidad más al paciente con impacto negativo en la supervivencia, secundaria al desarrollo de enfermedad cardiovascular.

La quimioterapia y la radioterapia se han convertido en el pilar de tratamiento de la mayoría de neoplasias, asociado con el tratamiento quirúrgico en caso de neoplasias sólidas en estadios resecables o localmente avanzados. Los esquemas de quimioterapia que contienen antraciclinas como el esquema AVBD (Adriamicina (Doxorrubicina) , Vincristina, Bleomicina, Dacarbazina) R- CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida,

Doxorrubicina, Vincristina, Prednisona), BEACOPP (Bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina, Prednisona) componen la primera línea de tratamiento para la mayoría de los Linfomas, con lo cual se consiguen más altas tasas de remisiones comparando con esquemas que no tienen antraciclinas (5).

No obstante, la frecuencia y la dosis utilizada de quimio y radioterapia para lograr la remisión, no están exentos de efectos secundarios, uno de estos efectos secundarios es la cardiotoxicidad. Las antraciclinas constituyen un grupo de antineoplásicos, ampliamente conocidos por su eficacia contra el cáncer, su exponente principal y de mayor uso en nuestro medio es la doxorrubicina, que se usa tanto para neoplasias sólidas como hematológicas. Sin embargo, su uso no está exento de efectos adversos, y en un número no despreciable de casos está limitado por su cardiotoxicidad.

Por todo lo anterior expuesto nuestro estudio evaluará la incidencia de cardiotoxicidad en una cohorte de paciente con cáncer de seno y Linfoma Hodgkin y no Hodgkin, que recibieron tratamiento con antraciclinas. A pesar de la amplia experiencia en el uso de estos agentes, no existe en Colombia un estudio que mida objetivamente la prevalencia e incidencia de cardiotoxicidad en pacientes tratados con antraciclinas y menos aún la presencia de factores de riesgo asociados al desarrollo de cardiotoxicidad.

5. Marco Teórico.

Las enfermedades crónicas no transmisibles, son enfermedades de larga evolución y alto impacto socioeconómico son el producto resultante de la combinación de factores genéticos, ambientales y fisiológicos, que coexisten en un individuo que terminara desarrollando la enfermedad. Actualmente suponen la principal causa de morbilidad a nivel mundial, usualmente suelen estar asociada a grupos de edad avanzada sin embargo también tiene una gran prevalencia en grupos de personas más jóvenes. En este grupo de enfermedades las más prevalentes y con mayores impactos en la morbilidad son el Cáncer y la enfermedad cardiovascular. (1,6)

El cáncer actualmente es un problema de salud pública en el mundo, a millones de personas se les diagnostica cáncer y aproximadamente la mitad de ellas morirá a causa de este. El avance significativo en la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular y el aumento de la supervivencia de estas entidades, colocarán a las enfermedades neoplásicas dentro de los próximos años como la primera causa de mortalidad por enfermedades crónica no transmisibles, de acuerdo a algunas estimaciones (7).

En Colombia, según cifras del año 2018 el cáncer de mama fue la primera causa de cáncer en mujeres (3.702 casos), y la primera causa de mortalidad por cáncer. En los hombres, la mortalidad por cáncer está encabezada por el cáncer de estómago (2.796 muertes), seguido por el de próstata y de pulmón (2,3).

El cáncer se origina por el resultado de la interacción de múltiples factores de riesgo, asociado a cambios y mutaciones en los genes que controlan el crecimiento y la muerte normal de las células. Entre los factores de riesgo ambientales adquiridos que conducen a cambios genéticos se encuentran: el consumo de tabaco, consumo de alcohol, alimentación no saludable, obesidad, exposición solar a rayos ultravioleta, exposición a radiación, exposición a sustancias carcinógenas, infecciones como el VPH, hepatitis B y C, VIH, VEB, y *Helicobacter pylori*, entre otros factores (8).

Cáncer de Mama.

El cáncer de mama es una enfermedad altamente prevalente en todo el mundo y es la causa más común de cáncer en mujeres en el mundo. En Colombia, el cáncer de mama acontece el 24,8% de casos nuevos de cáncer en mujeres. Es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, y el 8% del total de muertes por cáncer en ambos sexos, solo superado por el cáncer gástrico y el cáncer de pulmón. (2).

Por lo anterior expuesto el cáncer de mama constituye una enfermedad de alto impacto y un gran problema de salud pública que requiere medidas eficaces para su prevención, detección y tratamiento precoz; lo que implicaría un menor estadio en el diagnóstico

inicial, otorgándole al paciente mayor tasa de éxito en su tratamiento y una mayor probabilidad de cura y menor riesgo de complicaciones.

El diagnóstico precoz del cáncer de mama aumenta la probabilidad de curación con tratamiento quirúrgico, e incluso con tratamiento conservador (10). El diagnóstico en estadios más avanzado, la afectación de la región nodal (ganglio centinela) y la posible presencia de metástasis, suelen conllevar a tratamientos quirúrgico y tratamientos neoadyuvante o adyuvante, con opciones como la radioterapia y quimioterapia.

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama encontramos múltiples factores asociados de diferente naturaleza, entre los más comunes encontramos el sexo femenino; el cual representan el 99% de los casos de mama, siendo apenas el 1% en hombres. Otros factores son la edad superior a 40 años, la presencia de mutaciones en genes BRCA 1 y 2, y la historia familiar de cáncer (11).

Los genes BRCA1 y BRCA2 representan la causa genética más común de cáncer de mama hereditario. Estas mutaciones confieren una función de reparación del ADN deteriorada y una función de supresión deficiente. El riesgo acumulativo de cáncer a los 70 años en una paciente portadora de una mutación BRCA1 se aproxima al 60-70%, para cáncer de mama, y es del 20 al 50% para el cáncer de ovario. (11)

La edad de la primera menstruación y la menopausia tardía, también se relacionan a mayor riesgo de cáncer de seno (12), al igual que el uso de terapia de reemplazo hormonal el uso de algunas combinaciones de anticonceptivos (13). Otros factores asociados a esta patología son: raza caucásica, nuliparidad, primigestantes añosas, factores nutricionales, el tabaquismo, y la radiación ionizante en pacientes con edad inferior a 40 años (12).

Una vez hecho el diagnóstico de cáncer de mama el paso siguiente es realizar la estadificación de la enfermedad y valorar la expresión de receptores hormonales para estrógenos, progesterona y la expresión del HER2. En función de la expresión de estos receptores, se valorar el uso de la terapia de los pacientes (14-15).

Una vez realizado el diagnóstico histológico ha sido realizado, es necesario una evaluación adicional para la estadificación de la enfermedad, que determinara si el

paciente es candidato a manejo potencialmente curativo o por el contrario candidato solo control de la enfermedad. Se utiliza el sistema de la American Joint Committee on Cáncer (AJCC), de acuerdo al TNM (Octava edición) que agrupa a los pacientes en 3 etapas, una etapa clínica TNMc antes de la cirugía, después de la cirugía TNMp, y para pacientes que se someten a una terapia neoadyuvante TNM yp.

El cáncer de mama no metastásico, en estadios precoces y localizados incluye tumores menores de hasta de 5 cm sin compromiso nodal se clasifica desde la categoría I y hasta la categoría IIA (T2N0) el cáncer de mama localmente avanzado incluye pacientes con enfermedad IIB (T3N0) y pacientes con enfermedad en estadio III a IIIC, el cáncer de mama metastásico es sinónimo de afectación metastásica y comprende el estadio IV. (14-15). El pilar fundamental del tratamiento en estadios iniciales, es el tratamiento quirúrgico, ya sea la tumorectomía o mastectomía radical (14).

Después del tratamiento primario, dependiente de las características del tumor, se puede indicar la terapia adyuvante. La quimioterapia adyuvante se refiere al uso de quimioterapia citotóxica después de la cirugía de cáncer de mama, con el objetivo de erradicar focos microscópicos que si no se tratan podrían crecer y reaparecer como cáncer metastásico, disminuyendo la tasa de recidiva y los índices de mortalidad (14-15).

Para el cáncer en estadios más avanzados se indica terapia sistémica neoadyuvante o preoperatoria, la cual se refiere al tratamiento que se realiza antes del procedimiento definitivo. El objetivo de este tratamiento, es reducir el tamaño del tumor antes de una cirugía, lo que permite una cirugía menos extensa y mayor probabilidad de supervivencia. (15). La elección de la terapia neoadyuvante depende de las características del paciente, de la positividad de los receptores hormonales, de la expresión HER2, del estadio del tumor, y del estatus menopáusicos de la paciente. Entre las opciones de tratamiento quimioterapia se incluyen opciones como: antraciclina, taxanos, trastuzumab y otra alternativa sería tratamiento hormonal (14-15).

Linfoma No Hodgkin y Linfoma de Hodgkin.

Los linfomas no Hodgkin ocupan el decimosegundo lugar entre las neoplásicas malignas más frecuentes, con una incidencia estimada de 5,1 por 100.000 habitantes (16). Por otro lado, el linfoma No Hodgkin (LNH), consiste en un grupo de tumores malignos de los tejidos linfoides representados principalmente por los ganglios linfáticos, donde habitan las células inmunológicas (linfocitos B, linfocitos T, NK) responsables de la respuesta inmune (17). Aunque la mayor parte del tejido linfoide se encuentra en ganglios linfáticos, amígdalas, timo y bazo; podemos encontrar también tejido linfoide asociado a la mucosa (este tejido recibe el nombre de MALT) y en las placas de peyer en el íleo. Cualquiera de una de esas localizaciones puede ser también origen de un linfoma (17).

Hay diversos factores que participan en el desarrollo del linfoma durante la vida. Entre ellos cabe mencionar factores ambientales, factores genéticos, mutaciones proto-oncogenes o inactivación de anti-oncogenes (18,19). El mayor ejemplo de factores ambientales infecciosos asociados a el desarrollo de linfoma está dado por la asociación de infección por el virus del Epstein Barr; no obstante, se sabe que la mayoría de los LNHs no poseen etiología clara (17).

– Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

La infección por el VIH aumenta el riesgo de LNH en más de 100 veces. La incidencia de LNH en la población con infección por VIH es de cerca de 5%, con una tendencia al aumento (20). Los LNH relacionados al SIDA son linfomas B de alto grado de malignidad, en los que predominan los linfomas de células grandes, linfomas primarios del SNC y linfomas de Burkitt (20).

– Infección por virus del Epstein Bar (VEB).

Este virus tiene la capacidad de infectar a los linfocitos B y a las células epiteliales de la orofaringe y nasofaringe. Esta infección está implicada en la génesis de diversos linfomas B del carcinoma nasofaringe. Los principales linfomas asociados a este factor son: linfoma de Burkitt, linfomas asociados a SIDA y los linfomas asociados al trasplante de órganos (22).

– *Trasplante de órganos.*

Los trasplantes de órganos sólidos colocan al individuo en riesgo para el desarrollo de LNH. El riesgo aumentó cerca de 30-60 veces en relación a la población general. Esto se debe principalmente al empleo de terapia inmunosupresora prolongada. Los linfomas son más comunes en pacientes con trasplante cardíaco y de pulmón; siendo menos comunes en los trasplantes renales (21). Como en el SIDA, este tipo de tumores, predominan los linfomas de células B de alto o medio grado de malignidad, casi siempre se asocia al VEB (21).

– *Enfermedades autoinmunes*

El Síndrome de Sjogren causa infiltración linfocitaria en glándulas lacrimales y salivares, el linfoma de células B tiene una incidencia 40 veces mayor en estos pacientes. Otras enfermedades autoinmunes que aumentan el riesgo de padecer linfoma son tiroiditis de Hashimoto, AR, Lupus esclerosis sistémica, polimiositis. (23)

El linfoma B difuso de células grande es el tipo más común de LNH representado aproximadamente el 30% (24) de todos los casos, es derivado de los linfocitos B en transformación blástica de los centros germinativos estas células son representada por el centroblasto.

La edad mediana de diagnóstico para este linfoma es aproximadamente 64 años, aunque el rango de edad de afectación puede ir de los 40 – 70 años, con un ligero predominio por el sexo masculino 1,2:1. (24).

El linfoma folicular corresponde a un subgrupo de los LNH de células B y representan entre 15 y el 30% de los diagnóstico nuevos de linfoma, corresponde al más común de los linfomas indolentes siendo en general el segundo tipo más frecuente después del linfoma difuso de células grandes.

La edad media de presentación es de 60 años, con ligero predominio por el sexo femenino. La enfermedad se manifiesta generalmente como una adenomegalia de inicio insidioso de predominio cervical, dado que su comportamiento es indolente la mayoría de los

pacientes se diagnostica en un estadio avanzado. El curso usual de este linfoma se caracteriza por una alta tasa de respuesta a la terapia, múltiples recaídas que responden al tratamiento cada vez por un menor periodo de tiempo y una supervivencia prolongada.
(25)

El linfoma de células del manto es una neoplasia de células B maduras de la zona del manto, corresponde al 7% de todos los linfomas rango con una incidencia aproximada de 4 – 8 casos por cada millón de habitantes por año, con una incidencia aproximada de 2.500 a 3.500 nuevos casos cada año. La edad media de presentación es a los 63 años, más común en hombres que en mujeres 3:1, con características de presentación mixtas de linfomas indolentes y linfomas agresivos, con pobre respuesta al tratamiento (26 – 28).

El pronóstico del LNH es bastante dependiente del tipo histológico, aunque linfomas indolentes tienen una mayor tasa de supervivencia sin tratamiento que los linfomas agresivos, la cura en los linfomas indolentes por lo general no se consigue con la quimioterapia, a diferencia de los linfomas agresivos que tiene mayor tasa de curación debido a mayor tasa de respuesta a la quimioterapia a pesar de ser más agresivo.

Además del tipo histológico otros factores pueden predecir pronóstico de los LNH tales factores se agrupan el International Prognostic Index IPI. Entre las variables del IPI se encuentra edad mayor a 60 años, LDH elevada, status performance más de 2, Ann Arbor III y IV, compromiso extranodal, el IPI es más utilizado en pacientes con LNH agresivos, para los pacientes con linfomas de células B folicular se utiliza el FLIPI.

El pronóstico de los linfomas ha mejorado desde la introducción de nuevos agentes y estrategias, como diferentes anticuerpos monoclonales y trasplante autólogo, siendo en la actualidad uno de los tipos de Cáncer que puede ser curado en una mayor proporción de paciente.

El tratamiento de los linfomas No Hodgkin se basa en un esquema de quimioterapia con una fase de inducción, consolidación a la inducción y en algunos trasplante de progenitores hematopoyéticos, entre los esquemas de quimioterapia más usados están asociados el esquema R - CHOP (rituximab - ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) R – CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona).

El linfoma de Hodgkin (LH) es una forma maligna de tejido linfático representa aproximadamente el 0.6% de todos los tipos de cáncer que se desarrollan anualmente. con cerca de 59.000 casos nuevos a nivel mundial (29). La incidencia tiene una distribución bimodal, con un pico de la incidencia entre los 20 y 24 años y un segundo pico en mayores de 60 años, con un ligero predominio de incidencia en el sexo masculino 1,3:1 (30).

El LH es una neoplasia monoclonal linfoide derivada de una célula B, se divide en 2 entidades diferentes el Linfoma de Hodgkin clásico 95% de los casos que incluye 4 variantes histológicas diferentes: esclerosis nodular, celularidad mixta, predominio linfocítico y depleción linfocitaria y la otra entidad menos frecuente que se denomina linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular.

Se han implicado factores virales ambientales y genéticos en su desarrollo. El diagnóstico del LH es fundamentalmente basado en su aspecto histológico y la inmunohistoquímica y es uno de los linfomas con mayor probabilidad de curación solamente con uso de quimioterapia o en combinación con radioterapia. No obstante, estos linfomas algunas veces poseen un comportamiento agresivo y en algunos casos son refractarios a tratamiento. El tipo de linfoma de Hodgkin más común es el tipo de esclerosis nodular más común en mujeres jóvenes y usualmente suele ser de buen pronóstico. (31)

El tipo de LH de celularidad mixta es el segundo más común 25% de los casos siendo más típico en el sexo masculino, suele asociar síntomas B, y el estadio al momento del diagnóstico acostumbra a ser más avanzada, se ha demostrado una asociación en el 70% de los casos de LH de celularidad mixta con infección por virus del Epstein Barr y en pacientes con VIH (32).

El LH de predominio linfocitario representa el 5% de los LH. Es el tipo histológico de mejor pronóstico (33). El Linfoma de Hodgkin de tipo depleción linfocitaria representa aproximadamente el 1% de todos los casos de LH, es el menos común de los linfomas y el de peor pronóstico y el más agresivo (34).

El estadio de la enfermedad constituye uno de los principales determinantes de la terapia, la clasificación usada es la clasificación de Ann Arbor, el pronóstico y tratamiento de la enfermedad depende mucho del estadio de la enfermedad (35). Las principales

herramientas para el tratamiento del LH son la quimioterapia y la radioterapia puesto que las células de este tumor son extremadamente quimio y radiosensibles el trasplante autólogo de células hematopoyéticas es reservado para casos de recidivas como segunda de línea de tratamiento.

Antraciclinas

Son agentes citostáticos obtenidos a partir del hongo streptomyces, empleados en el tratamiento de distintos tipos de cáncer como leucemias, linfomas, cáncer de mama, entre otros. La doxorubicina y la daunorubicina fueron los primeros compuestos en aislarse, la epirubicina y la idarubicina son análogos de antraciclinas producidas naturalmente.

Las antraciclinas inhiben la síntesis de DNA y RNA mediante la intercalación entre pares de bases del DNA formando un complejo Top2 – Antraciclina – ADN afectando la transcripción y la replicación, mediante inhibición de la topoisomerasa II, la función de la topoisomerasa II es permitir el desenrollado del ADN, la inhibición por antraciclinas inhibe la religación de las cadenas de DNA además los restos de quinona pueden formar radicales libres que reaccionan con el oxígeno, y que atacan el ADN y oxidan las bases nitrogenadas lo que conlleva a apoptosis. (36,37).

La doxorubicina, epirubicina, idarubicina se administraron por vía intravenosa y se eliminan mediante metabolismo hepático y excreción biliar. El efecto adverso más importante por antraciclinas es la cardiotoxicidad a largo plazo por lo general irreversible, sin embargo, la mielosupresión es también una complicación importante. Otros efectos adversos que son comunes son la estomatitis, mucositis, diarrea y alopecia sin embargo suelen ser reversibles.

En la práctica clínica los casos de cardiopatía inducida por antraciclinas se identifican comúnmente como resultado de un diagnóstico de insuficiencia cardíaca de inicio reciente asociado a disfunción ventricular izquierda en individuos expuestos.

Antraciclinas y cardiotoxicidad.

La definición de cardiotoxicidad es variable, contempla un espectro de amplio de alteraciones clínicas y funcionales, la primera definición consensuada fue planteada por el (Cardiac Review and Evaluation Committee supervising trastuzumab clinical trials) como: 1) Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) generalizada o debida a cambios regionales en la contracción del tabique interventricular; 2) síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); 3) signos de IC como galope ventricular, taquicardia o ambos; 4) disminución de la FEVI basal $>5\%$ con FEVI final $<55\%$, con signos y síntomas de IC, o descenso asintomático de la FEVI basal $>10\%$, con FEVI final $<55\%$ (38)

Algunos métodos adicionales para el diagnóstico de cardiotoxicidad incluyen niveles de biomarcadores cardiacos, la medición del strain longitudinal y RMN cardiaca. La definición de cardiotoxicidad propuesta en el último consenso de experto define cardiotoxicidad como disminución de la FEVI más del 10% o un valor absoluto menor a 53% valor que debe ser confirmado en 2 o 3 semanas (39)

La cardiotoxicidad asociada a agentes quimioterapéuticos se divide en 2 grupos. Las antraciclinas son el prototipo de disfunción cardiaca asociada al grupo 1, que se caracteriza por una lesión miocárdica irreversible dosis dependiente. Por el contrario, la disfunción cardiaca asociada a quimioterapia de tipo 2, se observa principalmente en tratamientos selectivos, como los dirigidos contra el HER2. En este segundo grupo el trastuzumab es el agente más comúnmente implicado. A diferencia de la cardiotoxicidad del tipo 1, en este grupo el daño no es dosis dependiente y conlleva un pronóstico favorable al ser reversible. Otros agentes asociados a este segundo grupo de cardiotoxicidad son: sorafenib, sunitinib, bevacizumab (39).

La incidencia de cardiotoxicidad varía de acuerdo a como esta es definida en los diferentes estudios, el primer estudio reportado por Von Hoff y cols en 1979 objetivo una incidencia general de cardiotoxicidad de 2.2% dependiente de dosis acumulada de doxorubicina para el desarrollo de insuficiencia cardiaca se observó una asociación dosis dependiente dado la mayor incidencia de 3%, 7 % y 18% en pacientes tratados con 400, 550 y 700 mg/m² respectivamente (40) en series más recientes Cardinale y cols definieron

cardiotoxicidad como una disminución de la fracción de eyección de más del 10% respecto a la FEVI previa al tratamiento con antraciclinas en un periodo de seguimiento de mediana de 5 años, se objetivo una media de cardiotoxicidad del 9% de un total de 2625 pacientes (41).

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad se incluye: la edad avanzada (mayor de 65 años), dosis acumulada de antraciclinas, género femenino, cardiopatía preexistente, HTA, tabaquismo, hiperlipidemia, obesidad, diabetes, incluyen uso asociado de trastuzumab, entre otros (41).

– *Evaluación de la toxicidad cardiaca.*

En principio los pacientes con cáncer pueden recibir 3 modalidades terapéuticas principales: a) cirugía, b) radioterapia y/o quimioterapia, o c) trasplante de precursores hematopoyéticos alogénicos o autólogos. Todos los pacientes que reciben tratamiento con antraciclinas tienen una evaluación cardiológica previa al tratamiento. El objetivo de esta valoración es definir y valorar el riesgo cardiovascular y definir el punto de partida de la función cardiaca previo al tratamiento con antraciclinas para su monitoreo y seguimiento en el tiempo.

El riesgo de cardiotoxicidad está determinado por la reserva cardiovascular de partida del paciente y factores de riesgo asociados, así como el número de dosis y la cantidad acumulado de dosis de antraciclinas utilizada. La compresión del inicio y la frecuencia de la cardiotoxicidad por antraciclinas es limitada dada la escasas de datos disponibles, la cardiotoxicidad por antraciclinas se puede clasificar en función del tiempo de ocurrencia, denominándose cardiotoxicidad aguda que es la comprende desde el inicio del tratamiento con antraciclinas hasta 2 semanas posterior a finalizar tratamiento, subaguda cuando se desarrolla dentro del primer año de exposición esta es la forma clínica más importante y engloba la mayoría de los casos de cardiotoxicidad y crónica cuando se desarrolla en años o incluso décadas, actualmente el tiempo de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas no está bien definido, existen pocos estudios que hallan monitorizados función cardiaca por más de 3 años y la mayoría se trata de estudios retrospectivos, un estudio prospectivo realizado en 2015 por Cardinale y cols. en el cual se realizó seguimiento a pacientes en un rango de 2,6 a 8 años con una mediana de 5,2 años, objetivo

una mediana del tiempo de aparición de la cardiotoxicidad fue 3,5 meses al finalizar la quimioterapia, y el 98 de los casos se detectó dentro del primer año de finalizar el tratamiento (41). Por lo que se puede inferir que el periodo de mayor riesgo de cardiotoxicidad por antraciclinas comprende los primeros 12 meses posterior a la aplicación de la última dosis de antraciclinas, con una minoría de casos reportados posterior después de este periodo.

- *Ecocardiograma:*

Este el método más utilizado para evaluar la FEVI en todo tipo de pacientes, no siendo la excepción los pacientes con cáncer. Entre sus ventajas se resalta que es una prueba no invasiva, que no utiliza radiación, costo relativamente bajo, seguridad y amplia disponibilidad.

La ecocardiografía, además, permite valorar la estructuralidad cardiaca y descartar cardiopatías previas, como por ejemplo, alteraciones estructurales, disfunción sistólica, diastólica, valvulopatías, afectación pericárdica, etc (39).

El problema que presenta el ecocardiograma con técnica convencional es la variabilidad entre operador entre las diferentes mediciones esta variabilidad es cercana al 10% (IC-95%: 9,1 – 11,8%) de descenso en la FEVI que define la cardiotoxicidad según el consenso de experto del 2014 de la American Society of Echocardiography (ASE) y la European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) que define cardiotoxicidad inducida por QT como una disminución de la FEVI en más del 10% hasta alcanzar un valor menor de 53%.(43).

Recientemente han aparecido el ecocardiograma tridimensional 3D y la ecocardiografía en 2D con tecnología speckle – tracking (2D – STE), el cual es el método de recomendada por el mencionado consenso (39,43).

- *Resonancia Magnética cardiaca.*

Se considera el patrón de referencia para la evaluación de los volúmenes, la masa y FE del ventrículo izquierdo. Sin embargo, dado su escasa disponibilidad y su coste elevado,

limitan el uso estando indicado cuando los resultados del ecocardiograma no son concluyentes o inconsistentes. El uso de RM mejora la detección de disfunción asintomática del I en comparación con ecocardiograma. (39,43).

- *Strain longitudinal*

Es una medida ecocardiográfica para la medición de la función del eje longitudinal global a partir de imágenes en escala grises. El strain longitudinal global se calcula a partir de la media de 18 segmentos cardiacos, algunos estudios evidencian la superioridad del strain basal respecto a la FEVI en paciente en quimioterapia y su valorar pronostico en aquellos que padecen insuficiencia cardiaca aguda, y la ventaja de no ser operador dependiente. El valor de corte del strain longitudinal es mayor a - 19% con sensibilidad 65–86% y especificidad alrededor del 73–95%. (39).

Un cambio del strain longitudinal en más 15% o más respecto a su valor basal previo o un valor absoluto mayor a - 19% después del uso de antraciclinas es predictiva de cardiotoxicidad. En caso de no disponer un ecocardiograma 3D, el ecocardiograma 2D STE con medición de strain es la técnica de elección (39).

Entre las limitaciones del uso del strain longitudinal incluyen falta de estandarización entre los proveedores ecocardiográfico, la falta de ensayos clinicos aleatorizados a largo plazo que prueben la reproducibilidad fuera de los centros especializados, como en hospitales comunitarios o centros no académicos, asi como la ausencia de estudios de intervenciones médicas basados solo en el valor del strain (39). Recientemente está en curso el primer ensayo clínico aleatorizado el SUCCOUR (Strain surveillance of chemotherapy for improving Cardiovascular Outcomes) que tendrá como fin demostrar que el tratamiento guiado por strain se asocia a mejores desenlaces que la forma convencional (guiado por FEVI).

En el momento actual la detección de la cardiotoxicidad depende de la valoración regular y periódica de la FEVI mediante valoración de la cardioestructura con ecocardiograma. Aunque este método presente ciertas limitaciones, su sensibilidad es relativamente baja,

ya que no se produce ningún cambio en la FEVI hasta que existe un daño miocardio considerable.

- *Biomarcadores cardiacos.*

Si bien en un inicio el uso de las troponinas (Tnc) como biomarcadores eran de gran utilidad para el diagnóstico y la estratificación de pacientes con enfermedad coronaria (44). En los últimos años su uso para la detección de daño cardiaco secundario a otras situaciones clínicas, entre ellas en el contexto de la cardioncología, para detectar cardiotoxicidad cardiaca asociada a fármacos neoplásicos (39) ha sido ampliado y de gran utilidad.

Múltiples estudios han utilizado la elevación de troponinas para predecir el desarrollo de disfunción ventricular izquierda, así como su gravedad, sin embargo, sigue habiendo ciertas limitaciones al uso generalizado las Tnc en la práctica clínica. Algunos estudios no han logrado detectar cambios en la troponina durante los tratamientos antineoplásicos, o después de administrarlo. También hay que tener en cuenta que los pacientes con cáncer pueden presentar una elevación de Tnc debido a otras causas.

Las últimas guías indican previo al inicio del tratamiento con antraciclinas valoración inicial de la FEVI por ecocardiografía de elección en 3D o 2D, medición del strain y determinación de troponina I, (39) si se hallan alteraciones consultar al cardiólogo, revisión funcional al terminar el tratamiento y a los 6 meses.

- *Prevención y tratamiento de cardiotoxicidad por antraciclinas.*

En el enfoque preventivo de la cardiotoxicidad por antraciclinas, la evidencia actual es limitada y escasa, todos los pacientes deben recibir una evaluación clínica basal que incluye una anamnesis completa la identificación de factores de riesgo y comorbilidades asociadas, examen físico completo, ecocardiograma antes del inicio del tratamiento con antraciclinas. La decisión del inicio de un tratamiento se basa en la función cardiaca basal, el estado general de salud del paciente y la disponibilidad de regímenes alternativos (43)

Para pacientes con FEVI reducida menor a 40% el uso de antraciclinas generalmente debe evitarse y considera otras opciones terapéuticas. Sin embargo, las decisiones deben ser individualizadas estos pacientes deben recibir el tratamiento estándar para la Insuficiencia cardiaca.

Para pacientes con FEVI en rango medio (40 – 50%) y asintomáticos debe individualizarse el uso de antraciclinas, valorar otras opciones de tratamiento, si se toma la decisión de inicio de antraciclinas se deben realizar las siguientes medidas optimización de comorbilidades asociadas, e inicio de un medicamento cardioprotectores

Los ensayos clínicos realizados con beta bloqueadores en pacientes que recibieron antraciclinas incluyen estudios con carvedilol, nebivolol, metoprolol, entre los betabloqueantes los que más han demostrado efecto cardioprotector en pacientes que recibieron antraciclinas es el carvedilol y el nebivolol en un estudio realizado por Kaya y cols compararon 2 grupos de mujeres con cáncer de mama comparables en variables ecocardiográficas y niveles de BNP que recibieron tratamiento con antraciclinas, uno de los cuales recibió nebivolol y el grupo control placebo, los resultados a 6 meses fueron un aumento del NT pro BNP, una FEVI más baja (57,5% +/- 5,6% vs 63,8% +/- 3,9%) y un aumento del diámetro final del ventrículo izquierdo (VI) en pacientes tratados con placebo. (44,45)

El uso de IECAS/ARA II está respaldado por pocos estudios realizados: en el estudio PRADA realizado en el 2016 la combinación de un ARA II (Candesartan_ mas un beta bloqueador (metoprolol) comparado con placebo en mujeres con cancer de mama que recibieron tratamiento con antraciclinas con o sin trastuzumab concluyo que el tratamiento combinado brinda protección contra la cardiotoxicidad. (46).

6. Objetivos

Objetivo General

Estimar la incidencia de cardiotoxicidad (cambio en $>10\%$ de la FEVI) en pacientes con Linfoma y cáncer de Seno, tratados con antraciclinas, entre el 2014 y 2018 en la Fundación Cardio-infantil de Bogotá D.C.

Objetivos específicos.

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con cáncer de seno y linfoma que reciben tratamiento basado en antraciclinas en el periodo de estudio en la Fundación CardioInfantil logos asociados.
- Identificar las dosis de antraciclinas más usadas en el tratamiento de pacientes con cáncer de seno y linfoma en los pacientes incluidos en el estudio durante el periodo de estudio.
- Estimar la incidencia de un cambio en FEVI mayor al 10% en pacientes con Linfoma y Cáncer de Seno en tratamiento con antraciclinas en la institución en el periodo de estudio
- Explorar la posible asociación de las dosis, frecuencia y comorbilidades de los pacientes con el cambio en la FEVI.

7. Metodología.

Tipo de y Diseño del Estudio:

Estudio descriptivo de una cohorte de pacientes tratados con antraciclinas

Población a Estudio:

Pacientes adultos, con diagnóstico de cáncer de Seno o linfoma, tratados con antraciclinas en la Fundación Cardio-infantil entre los años 2014 y el 2018.

Tamaño de muestra y muestreo:

Para el estudio se realizó un muestro por conveniencia, incluyendo la totalidad de los casos que cumplieran los criterios de inclusión y presentarán la información completa en el periodo de estudio. El total de la muestra incluida en el estudio fue de 55 pacientes. Posterior a la recolección de la muestra se calculó la potencia alcanzada con dicha muestra; utilizando un nivel de confianza del 95%, una incidencia observada del 23% (hipótesis alternativa) y una incidencia esperada del 5% (hipótesis nula). La potencia obtenida con programa estadístico STATA 16.0, fue del 88,7%.

Criterios de Selección:

- Criterios de Inclusión

Pacientes mayores de 18 años de edad al momento del uso de antraciclinas, con diagnóstico de Cáncer de Seno o Linfoma, en tratamiento con Antraciclinas; definido como al menos 2 ciclos de Doxorubicina a dosis de 25 mg/m² o mayor, o dosis equivalente de Epirubicina.

- Criterios de Exclusión:

Ausencia de ecocardiograma transtorácico, previo o posterior, al inicio de uso de las antraciclinas

Variables del estudio:

Tabla 1 Definición de Variables.

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
<i>Previo a tratamiento con antraciclinas</i>				
Edad	Diferencia entre la fecha de inicio del tratamiento con antraciclinas y la fecha de nacimiento	Cuantitativa	Continua	Años
Sexo	Información recolectada en la historia clínica (H.C.)	Cualitativa	Nominal.	Masculino/Femenino
Hipertensión arterial (HTA)	Antecedente de HTA por historia clínica	Cualitativa.	Nominal	Si/No.
Diabetes tipo 2.	Antecedente de Diabetes repostado en la historia clínica	Cualitativa.	Nominal	Si/No.
Clase funcional Nyha.	Descripción de clase funcional en H.C.	Cualitativa	Ordinal	Clase I Clase II Clase III Clase IV
Tabaquismo	Antecedente de tabaquismo por H.C.	Cualitativa.	Nominal	Si/No
Enfermedad renal crónica (ERC)	Antecedente de ERC en H.C.	Cualitativa.	Ordinal.	-No -Si, Estadío I -Si, Estadío II
Tipo de cáncer.	Tipo cáncer tratado con atraciclinas	Cualitativa.	Nominal.	*Linfoma *Cáncer de seno triple negativo *Cáncer de seno HER negativo
FEVI previa al inicio del tratamiento	FEVI expresada en % en ecocardiograma.	Cuantitativa.	Continua.	Porcentaje
Fecha de la medición de la FEVI	Fecha reportada con la medición de la FEVI	Cuantitativa	Fecha	Fecha
<i>Tratamiento con Antraciclinas</i>				
Fecha de inicio de tratamiento con antraciclinas	Fecha reportada en H.C.	Cuantitativa	Fecha	Fecha

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Dosis Acumulada.	Dosis de antraciclina utilizada en mg/m ²	Cuantitativa	Continua	mg/m ²
Tiempo de tratamiento.	Tiempo de tratamiento con antraciclina.	Cuantitativa	Continua.	Días
Dosis administradas	Número de dosis administradas	Cuantitativa	Continua.	0-99
Frecuencia de las dosis de antraciclina	Días entre la administración de las dosis	Cuantitativa	Continua.	Días
<i>Posterior a tratamiento con antraciclina</i>				
FEVI posterior al tratamiento	FEVI expresada en % en ecocardiograma	Cuantitativa	Continua	Porcentaje
Fecha de la medición de la FEVI	Fecha reportada en H.C.	Cuantitativa	Fecha	Fecha
Clase funcional NYHA (New York Heart Association)	Descripción de clase funcional en H.C.	Cualitativa	Ordinal	Clase I Clase II Clase III Clase IV
Síntomas de falla cardíaca	Presencia de disnea, edemas, palpaciones o angina	Cualitativa	Nominal	Si / No
Edemas	Presencia de edemas reportados en la H.C.	Cualitativa	Nominal	Si / No

Recolección de la información:

Utilizando la base de datos del servicio, se identificaron los pacientes tratados con antraciclina en el periodo de estudio. Se revisó la historia clínica de cada uno de los pacientes identificados para comprobar si cumplen con los criterios de inclusión del estudio. El investigador principal (FV) extrajo la información de las variables presentadas en la tabla 1 y la tabuló en una hoja de Excel. Se revisaron los reportes de los ecocardiogramas y las FEVI reportadas, al inicio de la quimioterapia con antraciclina y

en el seguimiento del tratamiento. La información se anonimizó para ser almacenada y el investigador principal ha sido el encargado de la guardia y custodia de la información.

Plan de procesamiento de análisis de datos (procesamiento y análisis):

Se describieron las variables presentadas en la tabla 1, utilizando frecuencias relativas y absolutas y medianas y rangos intercuartílicos (RIQ), de acuerdo a la naturaleza de las mismas. Se estimó la incidencia de cardiotoxicidad, definida como un cambio en la FEVI mayor al 10% en la comparación ecocardiográfica de antes y después del tratamiento con antraciclinas. Se calculó el intervalo de confianza al 95% de las incidencias calculadas. Las variables numéricas fueron consideradas con distribución no normal debido al reducido tamaño muestral del estudio. La comparación de la FEVI antes y después del tratamiento oncológico se realizó con la prueba de hipótesis de Wilcoxon y la comparación de las variables clínicas con el desarrollo o no de cardiotoxicidad se llevó a cabo con el test Mc Nemar. En todos los casos se consideró un error tipo 1 del 5%, y los análisis se realizaron con el software estadístico STATA 16.0.

Alcances y límites de la investigación:

Nuestro estudio tiene como propósito valorar la incidencia del cambio de la FEVI de los pacientes con linfoma y cáncer de mama tratados con antraciclinas en la FCI. Al tratarse de un estudio retrospectivo, no realizaremos ninguna intervención ni modificación en las variables biológicas, fisiológicas, sociales de los individuos que participen en el estudio. Un punto importante por resaltar en el estudio es la imposibilidad de usar el strain como marcador de cardiotoxicidad dado que principalmente esta medición no es realizada ni reportada en la mayoría de los ecocardiogramas realizados en nuestro medio, motivo por el cual se prefiere usar la FEVI como marcador de cardiotoxicidad.

Control de sesgo

De acuerdo a las características del estudio al tratarse de un estudio retrospectivo, se suplió con la recolección y revisión exhaustiva de historias clínicas.

8. Aspectos éticos.

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008, teniendo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”.

La presente es una investigación clasificada dentro de la categoría sin riesgo y es responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse. El protocolo de investigación del presente estudio fue aprobado por el comité de ética de la Fundación cardio-infantil el 2 de octubre del 2019 con el Acta No 33-2019.

9. Resultados

Entre los años 2014 y 2018, 197 pacientes con linfoma o cáncer de seno recibieron antraciclinas como parte de su tratamiento oncológico en la Fundación cardio-infantil y 55 de estos casos cumplían con los criterios de inclusión de este estudio y presentaban información completa en sus historias clínicas.

Las características clínicas y demográficas de la muestra se presentan en la **tabla 2**. Se incluyeron 30 casos de linfoma y 25 casos de cáncer de seno, la mediana de edad de los pacientes fue de 60 años en los casos de linfoma, y 53 años en los casos cáncer de seno. Un total de 7 pacientes (23%) de los pacientes del grupo de linfoma tenían hipertensión arterial preexistente. La mediana de la FEVI del grupo de linfoma fue de 60% y en el grupo de cáncer de mama fue de 53% previo al inicio de tratamiento. En ningún caso se reportó antecedente de enfermedad renal crónica, y tanto en los casos de linfoma como de cáncer de seno, más del 90% de los participantes tenían clase funcional I.

Tabla 2. Características basales de los pacientes llevados a manejo con antraciclinas

	Linfoma n: 30	Cáncer de seno n:25
	Mediana (RIQ)	Mediana (RIQ)
Edad en años	60 (56-71)	53 (46-59)
	n (%)	n (%)
Sexo		
Hombre	14 (47%)	0
Mujer	16 (53%)	25 (100%)
Antecedente HTA		
No	23 (77%)	24 (96%)
Si	7 (23%)	1 (4%)
Antecedente de DM tipo 2		
No	25 (83%)	23 (92%)
Si	5 (17%)	2 (8%)
Clase funcional		
I	28 (93%)	23 (92%)
II	2 (7%)	-
Sin información	-	2 (8%)
Tabaquismo		
No fumador	27 (90%)	23 (92%)
Fumador	3 (10%)	2 (8%)

RIQ: rango intercuartílico

Durante el periodo de observación se encontró que el protocolo de quimioterapia más usados para pacientes con linfoma fue el R - CHOP, así como el tipo de linfoma más frecuente en los pacientes tratados fue el linfoma B difuso de células grandes. La mediana de la dosis de antraciclinas para pacientes con linfoma fue de 480 mg (RIQ: 360 – 576) y para cáncer de mama fue de 392 mg (RIQ: 360 – 400). El tiempo de tratamiento en el grupo de linfoma fue más extenso con una mediana de 137 días (RIQ: 107 – 149) mientras que en el cáncer de seno fue de 64 días (RIQ: 46 -67) (**tabla 3**).

Tabla 3. Características relacionadas al tratamiento de los pacientes.

	Linfoma n: 30	Cáncer de seno n:25
	Mediana (RIQ)	Mediana (RIQ)
FEVI inicial	60 (56-71)	53 (46-59)
Días entre FEVI inicial e inicio de tratamiento	13 (1-32)	27 (16-40)
	n (%)	n (%)
Tipo de Tratamiento		
BURKITT - R DA EPOCH	1 (3%)	
LBCDG – RCHOP	1 (3%)	

	Linfoma n: 30	Cáncer de seno n:25
LBDCG - GA CHOP	1 (3%)	
LBDCG - GACHOP	1 (3%)	
LBDCG - R DA EPOCH	1 (3%)	
LBDCG - RCHOEP	1 (3%)	
LBDCG - RCHOEP14	3 (10%)	
LBDCG - RCHOEP21	1 (3%)	
LBDCG - RCHOP	15 (50%)	
LBDCG - RCHOP Y RCH..	1 (3%)	
LBDCG - RMINICHOP	2	
MANTO - R MAXICHOP	1 (3%)	
MANTO - RCHOP	1 (3%)	
DOXORRUBICINA		24 (96%)
EPIRRUBICINA FEC75		1 (4%)
	Mediana (RIQ)	Mediana (RIQ)
Dosis de tratamiento	480 (360-576)	392 (360-400)
Días de tratamiento	137 (107-149)	64 (46-67)

La mediana en el periodo de seguimiento para la toma del ecocardiograma control post-tratamiento fue similar en los pacientes con linfoma y las pacientes con cáncer de seno. La clase funcional de los pacientes se incrementó ligeramente en el periodo post-tratamiento, presentándose tres casos nuevos de clase funcional III y clase funcional II, en los pacientes tratados por linfoma y por cáncer de seno, respectivamente. Estas y otras características clínicas de los pacientes en la evaluación posterior a recibir el tratamiento con antraciclinas, se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Características clínicas de los pacientes posterior al tratamiento.

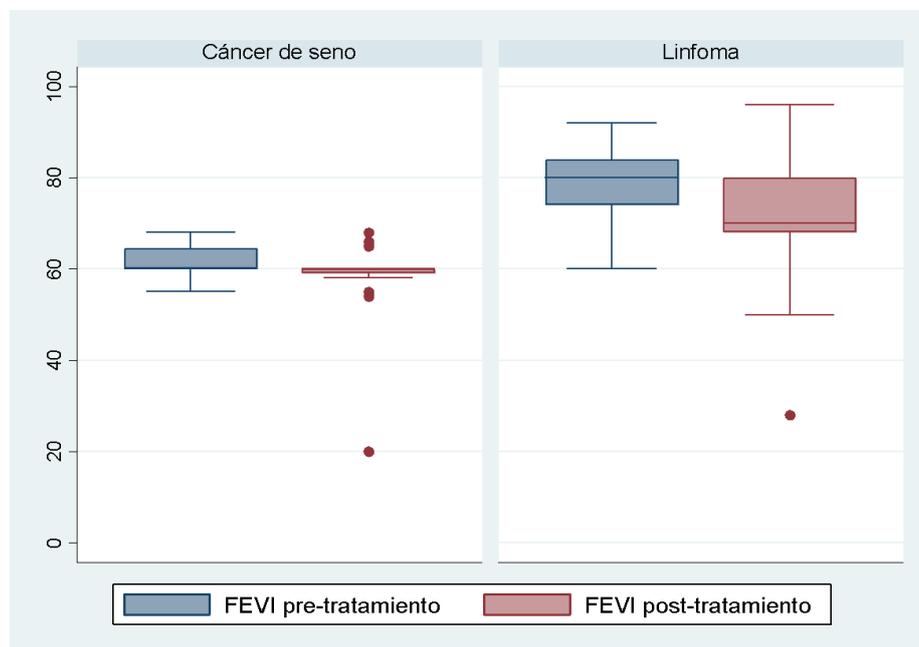
	Linfoma n: 30	Cáncer de seno n:25
	Mediana (RIQ)	Mediana (RIQ)
FEVI post-tratamiento	55 (50-60)	60 (58-60)
Días entre tratamiento y FEVI post-tratamiento	159 (101-452)	77 (57-156)
	n (%)	n (%)
Clase funcional		
I	24 (83%)	21 (88%)
II	1 (3%)	3 (12%)
III	3 (10%)	-
Sin información	1 (3%)	-
Síntomas de ICC		
Si	25 (86%)	1 (4%)
No	3 (10%)	23 (96%)
Sin información	1 (4%)	-
Edemas		

	Linfoma n: 30	Cáncer de seno n:25
Si	2 (7%)	-
No	26 (90%)	24 (100%)
Sin información	1 (3%)	-

ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva

En la figura 1 se presenta la disminución en la FEVI pre y post tratamiento, especialmente en los pacientes con diagnóstico de linfoma (Mediana: 60% vs.55%; valor P: 0,004). y cáncer de seno. La incidencia global de cardiotoxicidad (disminución de FEVI \leq 10%) de los pacientes tratados con antraciclina es este estudio fue de 23,5% (IC-95%: 13,7-37,4%). La incidencia por tipo de neoplasia fue ligeramente mayor en los casos de linfoma (31%, IC-95%: 16,5%-50,6%) en comparación con los casos de cáncer de seno (13,6%; IC-95%: 4,2%-36,5); sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Gráfica 1. FEVI previo y posterior al tratamiento con antraciclinas por tipo de neoplasia



En la tabla 5, se presenta el análisis de bivariado de algunas variables y su posible relación con el desarrollo de cardiotoxicidad; encontrando una asociación significativa entre este efecto adverso del tratamiento con antraclincas y condiciones como: edad mayor a 55,

antecedente de HTA, Diabetes Mellitus tipo 2, clase funcional mayor a I, tabaquismo, entre otras.

Tabla 5. Análisis bivariado en pacientes que desarrollaron o no cardiotoxicidad

	Pacientes sin cardiotoxicidad N: 39 n (%)	Pacientes con cardiotoxicidad n: 12 n (%)	Valor P*
Patología de base			
Linfoma	20 (69%)	9 (31%)	0,0005
Cáncer de seno	19 (86%)	3 (14%)	
Edad			
< 55 años	17 (94%)	1 (6%)	0,0000
>= 55 años	22 (67%)	11 (33%)	
Hipertensión arterial			
No	34 (79%)	9 (21%)	0,0000
Si	5 (63%)	3 (37%)	
Diabetes Mellitus tipo 2			
No	33 (75%)	11 (25%)	0,0000
Si	6 (86%)	1 (14%)	
Clase funcional			
I	36 (75%)	12 (25%)	0,0000
II	2 (100%)	-	
Tabaquismo			
No	35 (76%)	11 (24%)	0,0000
Si	4 (80%)	1 (20%)	
Dosis del tratamiento			
< 400 mg	16 (76%)	5 (24%)	0,0015
>= 400 mg	22 (76%)	7 (24%)	
Tiempo de tratamiento			
<70 días	16 (84%)	3 (16%)	0,0003
>=70 días	21 (70%)	9 (30%)	

*test de McNemar

10. Discusión.

Las antraciclinas (doxorubicina, idarrubicina, daunorrubicina, epirubicina) constituyen un componente de los principales protocolos para el manejo de primera línea de los linfomas y un componente en la terapia de adyuvancia en el manejo de cáncer de mama (41). Todo paciente con cáncer que recibe quimioterapia tiene un mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares, una amplia gama de agentes de quimioterapia se han asociado al desarrollo de cardiotoxicidad, de estos agentes quimioterapéuticos las antraciclinas se encuentran entre los agentes más implicados en el desarrollo de cardiotoxicidad dosis dependiente y se caracterizan por causar miocardiopatía en algunas ocasiones irreversible que conlleva a un aumento en la morbilidad y mortalidad, el desarrollo de cardiotoxicidad puede empeorar el pronóstico global del paciente y condicionar una serie de limitantes para opciones terapéuticas (47).

La incidencia de cardiotoxicidad relacionada con el uso de antraciclinas es variable y se ha determinado que ocurre en un rango según la literatura actual de 3 al 48% esta variabilidad en el rango de incidencia se debe en parte a que no existe aún una clara definición de cardiotoxicidad y el desarrollo de esta se asocia a la presencia de múltiples factores de riesgo (41). En este estudio se definió cardiotoxicidad como un descenso del más del 10 % de la FEVI posterior al tratamiento con antraciclinas.

Si bien se ha descrito como principal mecanismo de cardiotoxicidad mediado por antraciclinas la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) junto con la inhibición de la topoisomerasa 2 que conduce a disfunción mitocondrial y activación de vías de muerte celular (47), aun no se han establecido con claridad la totalidad de los mecanismos relacionados con el desarrollo de cardiotoxicidad por antraciclinas, el desarrollo de cardiotoxicidad se ha descrito como un fenómeno continuo con un gran espectro de manifestaciones clínicas, podemos entender que la historia natural está dada por la predisposición de un individuo con factores de riesgo cardiovasculares y alteraciones funcionales no necesariamente con manifestaciones clínicas, que al ser expuesto a una dosis generalmente más de 400mg/m² de antraciclina desarrolla cardiotoxicidad (41). Por lo que resulta importante previo a quimioterapia la estratificación de riesgo cardiovascular de todos los pacientes llevados a tratamiento con antraciclinas, para la instauración de medidas cardioprotectoras de manera precoz y oportuna.

En el presente estudio se estimó como resultado primario una incidencia de cardiotoxicidad del 13,6% en pacientes con cáncer de mama (IC-95%: 4,2%-36,5%) y del 31% en pacientes con linfoma no Hodgkin (IC-95%:16,5%-50,6%) resultados que son acordes con las publicaciones contemporáneas a nivel internacional (41). Esta diferencia de incidencia de cardiotoxicidad entre ambos tipos de neoplasias encontradas en el presente estudio podría deberse a un sesgo de selección dado la mayor incidencia de hipertensión arterial preexistente y una edad promedio mayor en el grupo de los pacientes tratados en el grupo con linfoma previo al tratamiento con antraciclinas. Sin embargo, otras variables como el mayor tiempo de tratamiento si se consideró estadísticamente significativa.

Se han evaluado distintas variables en el estudio de probables factores asociados al desarrollo de cardiotoxicidad en pacientes tratados con antraciclinas, entre estos la edad mayor a 55 años, la hipertensión arterial y el tiempo de tratamiento prolongado se asoció de manera estadísticamente significativa a una mayor incidencia de cardiotoxicidad en los pacientes tratados con antraciclinas.

En el estudio de Cardinale et al (41), al estudiar las distintas variables dentro de ellas variables demográficas, así como diversos factores de riesgo cardiovasculares, , encontraron una incidencia de cardiotoxicidad del 9% y dentro de las variables significativas asociadas al desarrollo de cardiotoxicidad (disminución de la FEVI más del 10%)fueron la presencia de factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión, historia personal y familiar de enfermedad coronaria) y dosis acumulada más de 400mg/m², Igualmente en el estudio de Hequet et al (49.) Documentaron una incidencia del 27% de cardiotoxicidad subclínica a 5 años de seguimiento con dosis media de 300mg/m² de antraciclinas, lo documentado en estos estudios es congruente de manera parcial con lo encontrado en nuestro estudio, se ha objetivo una mediana de cardiotoxicidad que es coherente con lo publicado en los estudios realizado en Europa y en Estados Unidos, así como la posible asociación de variables como la hipertensión arterial, la edad y el tiempo total de tratamiento , es posible que en presencia de un mayor poder estadístico muchas mas variables hubiesen tenido asociación al desarrollo de cardiotoxicidad en el estudio realizado.

Limitaciones.

Dentro de las limitaciones del estudio se enumeran las siguientes:

1. Se revisaron un total de 197 historias clínicas de pacientes con linfoma o cáncer que recibieron antraciclinas en la institución dentro de los años 2014 – 2018 de los cuales 142 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión, principalmente por la ausencia de un ecocardiograma previo y postratamiento. Así como la ausencia de registros de números de ciclos de tratamiento y dosis total administrada, por lo que de la muestra total solo 55 pacientes fueron utilizados para el estudio.
2. Se considera que con una mayor muestra se hubiese alcanzado un mayor poder estadístico y con esto un mayor número de variables se habrían asociado al desarrollo final de cardiotoxicidad.
3. La ausencia del strain longitudinal en los reportes de ecocardiograma que actualmente supone un marcador precoz de disfunción ventricular, limitó la inclusión de esta variable dentro del estudio, esta ausencia pudo ser debida que la medición del strain no se realiza de manera rutinaria y en nuestro medio suelen ser pocos los centros que la realizan.

11. Conclusión.

- De los pacientes con linfoma y cáncer de seno tratados con antraciclinas, alrededor de un 31% de los pacientes con linfomas desarrollaron cardiotoxicidad en el grupo de pacientes con cáncer de seno esta fue del 13,6%.
- La presencia de factores de riesgo cardiovascular preexistente como la hipertensión arterial, edad mayor 55 años, y el tiempo de tratamiento condiciona una asociación para el desarrollo de cardiotoxicidad posterior al tratamiento con antraciclinas.
- Estos resultados obtenidos en este estudio resaltan la importancia de una adecuada evaluación clínica para la correcta identificación de los pacientes con riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad además de la vigilancia y seguimiento, para la instauración precoz y oportuna de medidas cardioprotectores.

12. Referencias.

1. Gallardo-Solarte K, Benavides-Acosta FP, Rosales-Jiménez R. Costos de la enfermedad crónica no transmisible: la realidad colombiana. *Rev Cienc Salud*. 2016;14(1):103-114.
2. GLOBOCAN 2018. www.gco.iarc.fr
3. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia 2007-2011. 1, 1-147. 2015. Bogotá D.C., Instituto Nacional de Cancerología.
4. McGowan, J. V, Chung, R., Maulik, A., Piotrowska, I., Walker, J. M., & Yellon, D. M. (2017). Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity, 63–75.
5. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363:640.
6. World Health Organization. Home page. Available at: <http://www.who.int/en/>. Accessed January 26, 2012.
7. Ministerio de salud www.minsalud.gov.co/salud/publica/.
8. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. Cancer Today. Cancer Fact Sheet: Breast Cancer. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers?cancer=15&type=0&sex>.
9. Lagios MD. Heterogeneity of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Cell Biochem Suppl*. 1993;17G:49-52. PubMed PMID: 8007709. Eng
10. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1227.
11. Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al: Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: pp. 812-822
12. Millikan RC, Newman B, Tse CK, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109:123.
13. Chlebowski R.T., Anderson G.L., Gass M., Lane D.S., Aragaki A.K., Kuller L.H., et al: Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010; 304: pp. 1684-1692
14. AJCC Cancer Staging Manual Eighth Edition 2017 Part XI Breast cancer.

15. Vidal Sicart S., and Bernet Vegué L.: Tratamiento quirúrgico de los ganglios loco-regionales. In Modolell A., Sabedell M.D., Izquierdo M., and Prats M. (eds): Manual de práctica clínica en senología 2012. Madrid: Fundación Española de Senología y Patología Mamaria, 2012. pp. 48-51
16. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
17. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994;84(5):1361–92.
18. Küppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. *Nat Rev Cancer* 2005; 5:251.
19. Cerri M, Capello D, Muti G, et al. Aberrant somatic hypermutation in post-transplant lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol* 2004; 127:362.
20. De Falco G, Bellan C, Lazzi S, et al. Interaction between HIV-1 Tat and pRb2/p130: a possible mechanism in the pathogenesis of AIDS-related neoplasms. *Oncogene* 2003; 22:6214.
21. Andreone P, Gramenzi A, Lorenzini S, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Arch Intern Med* 2003; 163:1997.
22. Thorley-Lawson DA, Gross A. Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N Engl J Med* 2004; 350:1328.
- 23 Ekström Smedby K, Vajdic CM, Falster M, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood* 2008; 111:4029.
24. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol*.1998;9(7):717–20.
25. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, ArranzSaez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*.2004;104(5):1258–65.

26. Zhou Y, Wang H, Fang W, Romaguer JE, Zhang Y, Delasalle KB, et al. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *Cancer*. 2008;113(4):791–8.
27. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127:2375.
28. Vegliante MC, Palomero J, Pérez-Galán P, et al. SOX11 regulates PAX5 expression and blocks terminal B-cell differentiation in aggressive mantle cell lymphoma. *Blood* 2013; 121:2175.
29. Gobbi PG, Ferreri AJM, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;85(2):216–37. 14.
30. Marri PR, Ansell SM. Progress in the initial management of Hodgkin's Lymphoma. *Transfus Apher Sci*. 2013;49(1):12–8.
31. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), IARC Press, Lyon 2008.
32. Lukes R, Butler J, Hicks E. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathological picture. *Cancer* 1966; 19:317.
33. Sextro M, Diehl V, Franklin J, et al. Lymphocyte predominant Hodgkin's disease--a workshop report. European Task Force on Lymphoma. *Ann Oncol* 1996; 7 Suppl 4:61.
34. Neiman RS, Rosen PJ, Lukes RJ. Lymphocyte-depletion Hodgkin's disease. A clinicopathological entity. *N Engl J Med* 1973; 288:751.
35. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al: Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: pp. 3059-3068
36. Zhang S., Liu X., Bawa-Khalfe T., et al: Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012; 18: pp. 1639-1642
- 37 L'Ecuyer T., Sanjeev S., Thomas R., et al: DNA damage is an early event in doxorubicin-induced cardiac myocyte death. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: pp. H1273-H128
38. Seidman A., Hudis C., Pierri M.K., et al: Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002; 20: pp. 1215-1221

39. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27:911.
40. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis Jr HL, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979;91:710–7.
41. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015.
42. Cardinale, D., Colombo, A., Lamantia, G., Colombo, N., Civelli, M., De Giacomo, G., Cipolla, C. M. (2010). Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(3), 213–220.
43. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37:2768.
44. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol* 2010; 85:894.
45. Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016; 37:1671.
46. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol* 2013; 167:2306.
47. Cardinale, D., Iacopo, F., & Cipolla, C. M. (2020). Cardiotoxicity of Anthracyclines *Frontiers in cardiovascular medicine*, 7, 26. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00026>
48. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):309-325. doi:10.3322/caac.21341

49. 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;22:1864–71