

A. J. Muñoz,  
A. J. Rodríguez-Oliver,  
S. Menjón,  
M. Miño,  
A. J. Herruzo

# Toxicidad cardíaca relacionada con el uso de epiadriamicina en pacientes con cáncer de mama

## Cardiotoxicity in breast cancer patients on epiadriamycin

### SUMMARY

*Anthracyclines are antibiotics isolated from an actinomycete with antineoplastic activity based on interfering DNA synthesis. They are used for the treatment of several tumors, and some, as adriamycin or its analogue epiadriamycin, have demonstrated great efficiency in breast cancer. Their cardiotoxicity limits the chronic cumulative dose that can be prescribed.*

*We review heart failure diagnosis in 255 patients treated for eight years with protocols including epiadriamycin. We found eight cases of cardiotoxicity, with an incidence around 3%. The average accumulative dosage for these patients was 754,1 mg/m<sup>2</sup>. The mean time from last dose to cardiac symptoms was 56 days, with one case of late onset (eight months). At the closure of this study, two of these patients had died of heart complications and one more due to cancer progression.*

*We consider epiadriamycin to be more secure than other anthracyclines in the prevention of adverse heart effects and it allows greater accumulative dosage in breast cancer chemotherapy treatment.*

Departamento de Obstetricia  
y Ginecología.  
Unidad de Oncología  
Ginecológica.  
Hospital Virgen de las Nieves.  
Granada.

Correspondencia:  
Salomón Menjón Beltrán.  
Unidad de Oncología  
Ginecológica.  
Hospital Virgen de las Nieves. CMI.  
Avda. de las Fuerzas Armadas, 2.  
18014 Granada.

### Palabras clave

Cáncer de mama, Cardiotoxicidad, Adriamicina.

### Key words

Breast cancer, Cardiotoxicity, Adriamycin.

## INTRODUCCIÓN

Las antraciclinas son un grupo de agentes quimioterápicos que actúan frente a una gran variedad de tumores malignos. Aunque el mecanismo de acción antineoplásico no es totalmente conocido, según evidencias experimentales sus efectos antitumorales se basan en la interferencia con el ciclo de división celular, bloqueando la replicación y transcripción del DNA,<sup>1,2</sup> intercalándose entre sus 2 hebras o inhibiendo a la topoisomerasa II y produciendo la muerte celular.

Aunque la mayor toxicidad aguda que presentan es la mielosupresión, la cardiotoxicidad es el principal factor que limita la dosis acumulativa de modo crónico.<sup>3</sup> Los mecanismos por los que se produce esta toxicidad cardíaca son múltiples y complejos, si bien se basan principalmente en la producción de radicales libres de oxígeno y en el incremento de la peroxidación lipídica.<sup>4</sup> Ambos mecanismos, a su vez, producen alteraciones en el transporte intracelular del calcio, disturbios en la función mitocondrial cardíaca, disminución de la respiración mediada por ADP<sup>5</sup> y alteraciones de la estructura y función de la

membrana celular. Histológicamente todo esto se traduce en pérdida de miofibrillas cardíacas, vacuolización sarcoplásmica, necrosis celular y fibrosis.<sup>6</sup> También se han relacionado los efectos cardiotoxicos de las antraciclinas con la liberación de sustancias vasoactivas como la histamina o las catecolaminas y por ello se han utilizado como tratamiento preventivo antihistamínicos, antiadrenérgicos o estabilizadores de la membrana del mastocito como el cromoglicato disódico.<sup>7</sup>

En oncología ginecológica se utilizan estos anti-neoplásicos principalmente para el tratamiento del cáncer de mama.<sup>8,9</sup> Los regímenes más usados asocian 5-fluoruracilo (5-FU) y ciclofosfamida (CTX) con antraciclinas como la adriamicina (A) o la epiadriamicina (E), denominándose estas triples combinaciones FAC (o CAF) y FEC (o CEF), respectivamente. En dosis convencionales la tasa de respuestas objetivas en cáncer avanzado es similar según amplios estudios multicéntricos.<sup>10,11</sup> Sin embargo, la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva y/o miocardiopatía es menor con el tratamiento con E que con A a pesar de poseer una actividad antitumoral similar tanto *in vitro* como *in vivo*. De ahí que las dosis acumulativas máximas recomendadas sean de 1.000 mg/m<sup>2</sup> para la E y 550 mg/m<sup>2</sup> para la A<sup>3</sup> en pacientes sin historia previa de patología cardíaca, no tratados previamente con otros agentes cardiotoxicos, ni sometidos a radioterapia a nivel mediastínico, en cuyos casos habría que disminuir estas dosis.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron las historias clínicas de las pacientes sometidas a tratamiento quimioterápico con E por padecer cáncer de mama y que presentaron insuficiencia cardíaca entre los años 1988 y 1995. Todas las pacientes fueron diagnosticadas y tratadas en la Unidad de Oncología Ginecológica del Hospital Materno-Infantil Virgen de las Nieves de Granada y en el Servicio de Cardiología del mismo Hospital General.

Se incluyeron en el estudio todas las pacientes que desarrollaron signos y/o síntomas de fallo cardíaco en relación con la administración de la quimioterapia y a las que se pudo realizar un seguimiento suficiente para determinar su evolución final. Fueron excluidas aquellas que presentaban otra causa previa de cardiopatía antes del tratamiento quimioterápico o sobreañadida tras éste.

Se utilizaron regímenes de 60 ó 75 mg/m<sup>2</sup> por ciclo de E en combinación con 500 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluoruracilo y otros tantos de ciclofosfamida (FEC-60 ó 75) en ciclos de 21 días. Solicitamos informe al Servicio de Cardiología a mitad y al final de cada tratamiento o bien cuando la paciente presentaba sintomatología sugerente de patología cardíaca. Al principio del tratamiento se realizó estudio cardiológico básico, electrocardiograma y ecocardiografía.

En cada paciente se analizaron las siguientes variables: edad, historia previa de enfermedad cardíaca u otros factores de riesgo, estadio del cáncer, tipo de intervención quirúrgica a que fue sometida, dosis total de antraciclina administrada, administración coadyuvante de radioterapia, tiempo transcurrido entre el final del tratamiento y la aparición de la cardiotoxicidad, estado de progresión del cáncer al diagnóstico de fallo cardíaco y tratamiento del proceso cardiológico y seguimiento de su evolución.

El diagnóstico cardiológico se efectuó fundamentalmente mediante ecocardiografía, considerando como patológica la presencia de una fracción de acortamiento sistólico (FAS) menor del 34% y/o una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor del 50% o un descenso de ésta superior al 20% desde el inicio de la quimioterapia.

## RESULTADOS

En la tabla I vienen recogidas algunas de las variables estudiadas en cada paciente. Encontramos 8 casos de aparición de complicaciones cardíacas tras el tratamiento quimioterápico, que supone un 3,1% del total de 255 pacientes tratadas con E. La edad media del grupo fue de 48 años, con un rango de 37 a 62. Todos los casos de toxicidad aparecieron en pacientes sometidas a FEC-75 y ninguna entre las que recibieron dosis menores o iguales a 60 mg/m<sup>2</sup> por ciclo. La dosis media de E fue de 754,1 mg/m<sup>2</sup>, con un rango entre 512 y 949 mg/m<sup>2</sup>.

Cuatro de las pacientes habían recibido radioterapia complementaria, 3 en hemitórax derecho y 1 en el izquierdo. La dosis media de quimioterápico que recibieron las pacientes irradiadas fue de 778,7 mg/m<sup>2</sup> frente a los 882,7 mg/m<sup>2</sup> de las otras 4.

El cuadro cardiológico apareció de modo inmediato tras el tratamiento antineoplásico o durante él en 5 casos, mientras que en 1 paciente se retrasó hasta 8 me-

TABLA I  
DATOS GLOBALES

Estadio	Tratamiento quirúrgico	QT	Dosis total	RT (mama)	Diagnóstico
I .....	Patey	CEF × 7	512 mg/m <sup>2</sup>	No	Insuficiencia cardíaca.
IIA .....	A-Madden	CEF × 13	949 mg/m <sup>2</sup>	No	Insuficiencia cardíaca.
IIA .....	Patey	CEF × 10	753 mg/m <sup>2</sup>	Sí (derecha)	Insuficiencia cardíaca.
IIIA .....	Patey	CEF × 12	910 mg/m <sup>2</sup>	No	Miocardiopatía dilatada.
IIIA .....	A-Madden	CEF × 12	903 mg/m <sup>2</sup>	Sí (izquierda)	Insuficiencia cardíaca.
IIIA .....	A-Madden	CEF × 12	930 mg/m <sup>2</sup>	Sí (derecha)	Insuficiencia cardíaca.
IIIB .....	A-Madden	CEF × 8	529 mg/m <sup>2</sup>	Sí (derecha)	Miocardiopatía dilatada.
IIIB .....	Patey	CEF × 13	920 mg/m <sup>2</sup>	No	Insuficiencia cardíaca.

ses después. Si consideramos los 8 casos, la media del grupo fue de casi 2 meses (56 días aproximados).

En el momento del estudio 3 pacientes habían fallecido, 2 de ellas por complicaciones directamente relacionadas con la insuficiencia cardíaca. Las dosis acumulativas administradas a estas pacientes fueron de 949 y 910 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente, claramente superiores a la media del grupo (754,1 mg/m<sup>2</sup>) y en el límite de la dosis máxima aceptada (950 mg/m<sup>2</sup>).

## DISCUSIÓN

La cardiopatía tóxica por antraciclinas se caracteriza habitualmente por presentarse como una miocardiopatía dilatada debida a una pérdida progresiva de la capacidad contráctil del miocardio que suele tener un comienzo insidioso, manifestándose finalmente como una insuficiencia cardíaca congestiva;<sup>12</sup> también puede presentarse como un cuadro agudo, habitualmente de edema de pulmón, aunque en nuestra casuística no hemos encontrado ningún caso de éstos. Se trata de un proceso irreversible porque la contractilidad del miocardio nunca vuelve a ser normal y el pronóstico es grave, aunque no siempre fatal si se interrumpe el tratamiento a la menor sospecha clínica (disnea, arritmias cardíacas, etc.)<sup>13, 14</sup> y se instaura tratamiento cardiológico. La mortalidad se sitúa en la actualidad en torno al 30%, aunque en algunas series publicadas llegó hasta el 60%.<sup>13, 14</sup> En nuestra casuística se han producido hasta ahora 2 muertes relacionadas con estas complicaciones, lo que supone una letalidad del 25%.

La incidencia y gravedad del cuadro varían dependiendo de la dosis total acumulada, aunque la susceptibilidad individual es muy variable. Con respecto

a la adriamicina (A), que fue la primera de las antraciclinas utilizada más ampliamente, se ha publicado, en amplios estudios retrospectivos, que la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva es aproximadamente del 3,5% si la dosis alcanza los 450 mg/m<sup>2</sup>, pero aumenta por encima del 18% si se administran 700 mg/m<sup>2</sup> o más.<sup>13</sup> La frecuencia absoluta de aparición de insuficiencia cardíaca por A a dosis habituales varía en diferentes series entre 0,4 y 9%, aunque en grupos heterogéneos de enfermos se sitúa en el 2%.<sup>15</sup> Nosotros utilizamos anteriormente A para el tratamiento del cáncer de mama, a dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> por ciclo, en combinación con 5-FU y CTX (FAC-50); observamos una incidencia de cardiotoxicidad del 2,9% —4 casos entre 135 pacientes tratadas— (datos no publicados).

La E presenta una menor cardiotoxicidad demostrada tanto en modelos experimentales como en el ser humano, de modo que se calcula que su potencia cardiotóxica frente a la A es aproximadamente la mitad en enfermas de cáncer de mama,<sup>3</sup> de ahí que se recomiende una dosis acumulativa mixta para la E de 1.000 mg/m<sup>2</sup> frente a los 550 mg/m<sup>2</sup> de tope para la A.<sup>3</sup> En una revisión publicada hace unos años que incluía 9.144 pacientes oncológicos tratados con E, sola o en combinación con otros agentes, la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva fue del 0,7%, con una dosis media de 660 mg/m<sup>2</sup>.<sup>16, 17</sup> Otros estudios indican una incidencia del 2% aproximado con dosis comprendidas entre 500 y 1.000 mg/m<sup>2</sup> y del 8-10% con dosis entre 800 y 1.000 mg/m<sup>2</sup>,<sup>18, 19</sup> que se corresponden con nuestros resultados (3,1% con dosis media de 754,1 mg/m<sup>2</sup>).

La edad no ha demostrado ser una variable que afecte de forma significativa la incidencia de miocar-

diopatía por antraciclina; si bien algunas series refieren que enfermos de más edad presentaban una mayor incidencia,<sup>13, 20</sup> esto podría explicarse por otras alteraciones previas o sobreañadidas cuya aparición se relaciona con el envejecimiento, como la cardiopatía hipertensiva o la arteriosclerosis. Otros autores, sin embargo, han referido una mayor susceptibilidad en niños, especialmente si se combinan con irradiación mediastínica.<sup>21</sup> En nuestra casuística la paciente más joven tenía 37 años y la edad media del grupo fue de 48 años.

La irradiación sobre el área cardíaca es un factor de riesgo demostrado para algunos autores<sup>15, 20</sup> que aproximadamente duplica la incidencia de cardiopatía por antraciclina, siempre que la dosis sea superior a 2.000 rads. Otros estudios no reflejan esto.<sup>13</sup> En nuestra casuística 1 sola paciente recibió radioterapia sobre el hemitórax izquierdo y no encontramos diferencias en cuanto a un peor pronóstico del cuadro cuando se empleó la radioterapia. Habría que señalar, sin embargo, que la literatura refiere principalmente que las pacientes que sufren irradiación mediastínica son las que tienen mayor riesgo cardiotoxicológico.

La asociación con otros citostáticos también se ha implicado como posible factor agravante de la toxicidad cardíaca, pero sólo se ha demostrado en bleomicina y vincristina<sup>20</sup> y no con ciclofosfamida como en principio se postuló. El 5-fluoruracilo también puede ser cardiotoxicológico, no dependiente de la dosis, sino de modo idiosincrático, y no se ha demostrado tampoco que incremente el riesgo de fallo cardíaco por antraciclina.<sup>22</sup>

Como ha sido referido por diversos autores, la dosis acumulativa de antraciclina es el factor de riesgo más importante,<sup>13, 20</sup> pero no se ha determinado un valor único que prediga con exactitud la aparición o no de complicaciones cardiológicas, sino que el rango varía ampliamente. Por ejemplo, se han publicado casos de insuficiencia cardíaca con dosis tan bajas como 40 mg/m<sup>2</sup> de A y, a la inversa, 1 paciente que recibió una dosis total superior a 5.000 mg/m<sup>2</sup> sin evidencia de fallo cardíaco.<sup>13</sup>

Otros factores como el nivel socioeconómico, sexo, raza, tipo de tumor y presencia de disfunción hepática no han demostrado ser variables con valor pronóstico en la predicción del desarrollo de insuficiencia cardíaca por antraciclina.<sup>13</sup>

El tiempo transcurrido entre la última dosis de quimioterapia y la aparición del cuadro cardiológico es

muy variable; hay pacientes que lo desarrollan rápidamente y otras manifiestan los primeros síntomas meses después de realizado el tratamiento. Nosotros observamos 1 caso de una paciente de 41 años que recibió una dosis total de E de 920 mg/m<sup>2</sup> y presentó una insuficiencia cardíaca por disfunción ventricular secundaria a antraciclina 8 meses después del tratamiento quimioterápico tras varios informes cardiológicos previos normales. La evolución posterior del cuadro fue favorable, encontrándose en la última revisión en remisión y asintomática.

En conclusión, hemos observado una incidencia de complicaciones cardiotoxicológicas por epiadriamicina en torno al 3% en las pacientes sometidas a tratamiento quimioterápico por cáncer de mama que se corresponde con otras series publicadas. No hemos encontrado ningún otro factor que se asocie claramente con la aparición de cardiotoxicidad, aunque consideramos prudente rebajar las dosis acumuladas en las pacientes que van a recibir radioterapia. Actualmente preferimos la utilización de E por su menor cardiotoxicidad, manteniendo siempre la dosis acumulativa máxima por debajo de 950 mg/m<sup>2</sup>. Aun siendo el riesgo potencial de muerte relativamente bajo, la dificultad en la predicción de los efectos cardiotoxicológicos hace que deba plantearse la sustitución de las antraciclina por otros antineoplásicos de toxicidad más controlable e igual efectividad.

## RESUMEN

Las antraciclina son antibióticos aislados a partir de un actinomiceto que actúan como agentes antineoplásicos al interferir en la síntesis del DNA. Se utilizan en el tratamiento de diversos tumores y algunos, como la adriamicina o su análogo la epiadriamicina, han demostrado una gran eficacia en el cáncer de mama. La cardiotoxicidad de estos fármacos limita la dosis acumulativa total que se puede administrar.

Hemos revisado los casos diagnosticados de fallo cardíaco entre las pacientes sometidas a tratamiento quimioterápico con regímenes que contenían epiadriamicina (E) entre un total de 255 pacientes tratadas con dicho fármaco en 8 años, encontrando 8 casos de cardiotoxicidad, con una incidencia, por tanto, del 3%. Las dosis medias acumulativas administradas en estos casos fueron de 754,1 mg/m<sup>2</sup>. El tiempo medio que transcurrió desde la última dosis

hasta la aparición del cuadro cardiológico fue de 56 días, aunque encontramos 1 caso de aparición mucho más tardía (8 meses después). En el momento del estudio 2 de estas pacientes habían fallecido por complicaciones cardiológicas y otra por progresión de su enfermedad.

Consideramos que la E es más segura que otras antraciclinas en cuanto a la prevención de los efectos adversos cardíacos y permite una mayor dosis acumulativa en el tratamiento quimioterápico del cáncer de mama, aunque no está exenta de efectos cardiotóxicos.

#### REFERENCIAS

1. Bachur NR, Yu F, Johnson R, et al. Helicase inhibition by anthracycline anticancer agents. *Mol Pharmacol* 1992;41:993-8.
2. Glisson BS, Ross WE. DNA topoisomerase II: a primer on the enzyme and its unique role as multidrug target in cancer chemotherapy. *Pharmacol Ther* 1987; 32:89-106.
3. Plosker GL, Faulds D. Epirubicin: a review of its pharmacokinetic properties and therapeutic use in cancer chemotherapy. *Drugs* 1993;45(5):788-856.
4. Gianni L, Myers CE. The role of free radical formation in the cardiotoxicity of anthracycline. En: Muggia FM, Green MD, Speyer JL, eds. *Cancer treatment and the heart*. Baltimore (Md): The Johns Hopkins University Press; 1992:9-46.
5. Neri B, Cini-Neri G, Bandinelli M, et al. Doxorubicin and epirubicin cardiotoxicity: experimental and clinical aspects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1989;27:217-21.
6. Billingham ME, Mason JW, Bristow MR. Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer Treat Rep* 1978;62:865-72.
7. Bristow MR, Kantrowitz NE, Billingham ME. Prevention of subacute anthracycline cardiotoxicity by cromolyn sodium. Abstracts of the 55th scientific sessions of the American Heart Association. *Circulation* 1982; 66:II-365.
8. Hortobagyi GN, Buzdar AU. Present status of anthracyclines in the adjuvant treatment of breast cancer. *Drugs* 1993;45(suppl 2):10-9.
9. Mouridsen HT. Anthracyclines in the treatment of early breast cancer. *Drugs* 1993;45(suppl 2):1-3.
10. Bonadonna G. Summary and future directions. En: Bonadonna, ed. *Advances in anthracyclines chemotherapy: epirubicin*. Milan: Masson Italia Editori; 1984; 183-90.
11. Jain KK, Casper ES, Geller NL, et al. A prospective randomized comparison of epirubicin and doxorubicin in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:818-26.
12. Braunwald E, Wynne J. The cardiomyopathies and myocarditis. En: Braunwald, ed. *Heart disease*. Philadelphia: WB Saunders; 1984:1399-456.
13. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710-7.
14. Allen A. The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. *Semin Oncol* 1992;19:529-42.
15. Martín M. Toxicidad cardiovascular de los fármacos citotóxicos. En: Díaz-Rubio, ed. *Efectos secundarios de la quimioterapia antineoplásica*. Barcelona: Doyma; 1988:69-82.
16. Calero F, Jimeno J, Rodríguez-Escudero F, et al. Epirubicin: clinical toxicity during the phase II program in endometrial and cervical cancer. *Eur J Gyn Oncol* 1992;13:83-9.
17. Praga C, Trave F, Petroccione A. Anthracycline-induced cardiotoxicity and its relevance in cancer treatment. En: Nimmo et al, eds. *Clinical measurement in drug evaluation*. London: Wolfe Publishing Ltd.; 1991:131-42.
18. Nielsen D, Jensen JB, Dombernowsky P, et al. Epirubicin cardiotoxicity: a study of 135 patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1990;8:1806-10.
19. Nielsen D, Hansen OP, Dombernowsky P. Epirubicin cardiac toxicity in patients with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1992;3(suppl 5):114.
20. Praga C, Beretta G, Vigo PL, et al. Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1,273 patients. *Cancer Treat Rep* 1979;63:827-34.
21. Goorin AM, Borow KM, Goldman A, et al. Congestive heart failure due to adriamycin cardiotoxicity: its natural history in children. *Cancer* 1981;47:2810-6.
22. Labianca R, Beretta G, Clerici M, Frascini P, Luporini G. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil. A study of 1,083 patients. *Tumori* 1982;68:510-6.