

**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**CARRERA DE MEDICINA**

**TEMA:**

**PREVALENCIA DE MIOCARDIOPATÍA DILATADA INDUCIDA POR EL USO  
DE ANTRACICLINAS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA  
DIAGNOSTICADAS EN EL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO EN EL  
PERIODO DE OCTUBRE 2014 – SEPTIEMBRE 2015**

**AUTORES:**

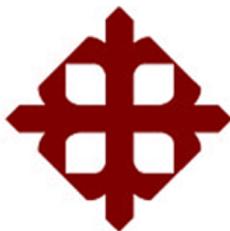
**Mackliff Freire Astrid Ivette  
Mendez Lliguin Byron Angel**

**Trabajo de Titulación previo a la Obtención del Título de:  
MÉDICO**

**TUTORES:**

**Vásquez Cedeño Diego  
Poveda Capobianco Antonio**

**Guayaquil, Ecuador  
2015**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA: MEDICINA**

## **CERTIFICACIÓN**

Certificamos que el presente trabajo fue realizado en su totalidad por Astrid Ivette Mackliff Freire Y Byron Ángel Méndez, como requerimiento parcial para la obtención del Título de MÉDICO

**TUTOR (A)**

**OPONENTE**

---

**Dr. Diego Vásquez Cedeño**

---

**Dr. Roberto Briones Jimenez**

**DECANO(A)/  
DIRECTOR(A) DE CARRERA**

**COORDINADOR(A) DE ÁREA  
/DOCENTE DE LA CARRERA**

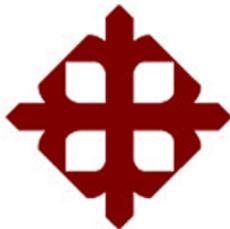
---

**Dr. Gustavo Ramírez Amat**

---

**Dr. Diego Vásquez Cedeño**

**Guayaquil, a los 15 del mes de Octubre del año 2015**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA: MEDICINA**

## **DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

**Yo, Astrid Mackliff Freire y Byron Méndez Lliguin**

### **DECLARAMOS QUE:**

El Trabajo de Titulación Prevalencia de miocardiopatía dilatada inducida por el uso de antraciclinas en pacientes con cáncer de mama diagnosticada en el hospital Teodoro en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo de Octubre 2014 a Septiembre 2015, previo a la obtención del Título **Médico**, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan al pie de las páginas correspondientes, cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de Titulación referido.

**Guayaquil, a los 15 del mes de Octubre del año 2015**

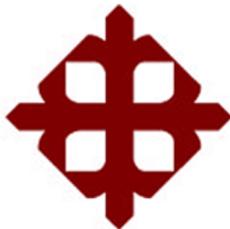
### **LOS AUTORES:**

---

**Astrid Mackliff Freire**

---

**Byron Méndez Lliguin**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA: MEDICINA**

## **AUTORIZACIÓN**

**Yo, Astrid Mackliff Freire y Byron Méndez Lliguin**

Autorizamos a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación: **Prevalencia de miocardiopatía dilatada inducida por el uso de antraciclinas en pacientes con cáncer de mama diagnosticada en el hospital Teodoro en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo de Octubre 2014 a Septiembre 2015**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

**Guayaquil, a los 15 del mes de Octubre del año 2015**

**LOS AUTORES:**

---

**Astrid Mackliff Freire**

---

**Byron Méndez Lliguin**

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a Dios ante todo, por ponerme en el lugar preciso en el momento adecuado, brindarme la oportunidad de cumplir mis sueños cada día y ayudarme a alcanzar esta anhelada meta.

A mis ejemplares padres y hermanas quienes con gran es fuerza, dedicación y paciencia, me dieron su apoyo incondicional en todo momento.

Gracias a mi Universidad Católica Santiago de Guayaquil por no ser un simple sitio de estudio, sino ese lugar pleno, lleno de alegrías, de honestidad, de lucha y ayuda constante, donde me sentí identificada, siempre la llevaré en mi corazón.

De igual manera quiero agradecer al Dr. Antonio Poveda Capobianco por impartir sus conocimientos, dedicarnos su tiempo y guiarnos para realizar un excelente trabajo.

**ASTRID MACKLIFF FREIRE**

## **DEDICATORIA**

A mi Dios por su bendición, amor y fuerza durante todo este tiempo.

A mis padres Sandra Freire y Miguel Mackliff por su apoyo moral e incondicional en todo momento, por su infinito amor, por su esfuerzo diario y por haber hecho de mí , una persona de bien gracias a sus consejos y valores inculcados

A mis hermanas Pia Mackliff Freire y Sandra Mackliff Freire, por ayudarme en todo momento y no dejarme flaquear estando juntas siendo mis mejores amigas creyendo en mí y no dudando de mi esfuerzo

A todos ustedes les dedico este gran esfuerzo y triunfo por ser las personas que supieron guiarme durante todo este trayecto.

**ASTRID MACKLIFF FREIRE**

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo principalmente a Dios, por haberme dado la vida y permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional.

A mi Madre Teresa Lliguin, por ser el pilar más importante y por demostrarme siempre su cariño y apoyo incondicional, además de ser una madre ejemplar me ha enseñado a no desfallecer ni rendirme ante nada y siempre perseverar a través de sus sabios consejos, corrigiendo mis faltas y celebrando mis triunfos.

A mi abuelo Emanuel de Jesús Lliguin, el cual a pesar de haberlo perdido a muy temprana edad, siento que está conmigo siempre y aunque nos faltaron muchas cosas por vivir juntos, sé que este momento hubiera sido tan especial para ti como lo es para mí.

A mi Padre José Mendez, por el apoyo y la confianza brindada. Y sé que está orgulloso de la persona en la cual me he convertido.

A mi hermana Genesis Mendez, por compartir momentos de alegría y tristeza.

A mi Esposa Ma. Estrella Ochoa e Hijo Josué Mendez porque me han brindado su apoyo incondicional y por compartir conmigo en todo tiempo, y darme fuerzas para superar obstáculos.

De igual forma a mi familia en general, quienes con su ayuda, cariño y comprensión han sido parte fundamental de mi vida.

A mi amiga y compañera de tesis Astrid Mackliff, por haber logrado nuestro gran objetivo con mucha perseverancia.

A mis profesores, gracias por su tiempo, por su apoyo así como por la sabiduría que me transmitieron en el desarrollo de mi formación profesional.

**BYRON MENDEZ LLIGUIN**

## **TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN**

---

**DR. DIEGO VASQUEZ CEDEÑO**  
**PROFESOR GUÍA Ó TUTOR**

---

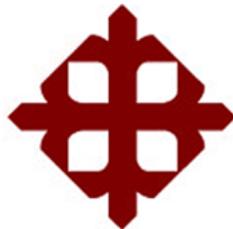
**DR. GUSTAVO RAMIREZ**  
**DECANO O DIRECTOR DE CARRERA**

---

**DR. DIEGO VASQUEZ CEDEÑO**  
**COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA**

---

**DR. ROBERTO BRIONES JIMENEZ**  
**OPONENTE**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA: MEDICINA**

## **CALIFICACIÓN**

---

DR. DIEGO VASQUEZ CEDEÑO  
PROFESOR GUÍA Ó TUTOR

---

DR. GUSTAVO RAMIREZ  
DECANO O DIRECTOR DE CARRERA

---

DR. DIEGO VASQUEZ CEDEÑO  
COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

---

DR. ROBERTO BRIONES JIMENEZ  
OPONENTES

## ÍNDICE GENERAL

|                                  |      |
|----------------------------------|------|
| AGRADECIMIENTO .....             | I    |
| DEDICATORIA .....                | II   |
| DEDICATORIA .....                | III  |
| TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN .....   | IV   |
| CALIFICACIÓN.....                | V    |
| ÍNDICE GENERAL.....              | VI   |
| ÍNDICE DE TABLAS .....           | VIII |
| ÍNDICE DE GRÁFICOS .....         | IX   |
| RESUMEN.....                     | X    |
| ABSTRACT.....                    | XI   |
| 1. INTRODUCCIÓN .....            | 1    |
| 2. OBJETIVOS.....                | 2    |
| 2.1Objetivo General .....        | 2    |
| 2.2Objetivos Específicos.....    | 2    |
| 3. MARCO TEORICO .....           | 3    |
| 3.1Capítulo I.....               | 3    |
| 3.2 Capítulo II.....             | 7    |
| 3.3 Capítulo III.....            | 9    |
| 4. HIPOTESIS.....                | 11   |
| 5. METODOLOGÍA .....             | 12   |
| 5.1 Tipo de Investigación .....  | 12   |
| 5.2 Nivel de Investigación ..... | 12   |

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| 5.3 Diseño de la investigación ..... | 12 |
| 5.4 Población de estudio.....        | 12 |
| 5.5 Tamaño de la muestra .....       | 12 |
| 5.6 Criterios de inclusión.....      | 13 |
| 5.7 Criterios de exclusión.....      | 13 |
| 6. RESULTADOS.....                   | 14 |
| 7. DISCUSIÓN .....                   | 16 |
| 8. CONCLUSIONES: .....               | 17 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA .....                | 18 |
| 10. ANEXOS .....                     | 22 |

## ÍNDICE DE TABLAS

|  |    |
|--|----|
| TABLA 1. EDAD PROMEDIO DEL ESTUDIO (118 PACIENTE) .....                                  | 23 |
| Tabla 2. PACIENTE CON MIOCARDIOPATIAS DILATADA EN TRATAMIENTO<br>CON ANTRACICLINAS ..... | 25 |
| Tabla 3. ANALISIS ESTADISTICO DEL ESTUDIO .....  | 29 |
| Tabla 4. RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO .....                                     | 30 |

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

|  |    |
|--|----|
| GRAFICO 1. EDAD PROMEDIO DEL ESTUDIO POR RANGO DE TIEMPO DE TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS..... | 24 |
| GRAFICO 2. PORCENTAJE DE MIOCARDIOPATIA DURANTE EL TRATAMIENTO DE ANTRACICLINAS.....           | 26 |
| GRAFICO 3. PREVALENCIA DE MIOCARDIOPATIA DE ACUERDO A LA EDAD.....                             | 27 |
| GRAFICO 4. PORCENTAJE DE MIOCARDIOPATIA DE ACUERDO A LA EDAD.....                              | 28 |

## RESUMEN

**Introducción:** La miocardiopatía dilatada es cada vez más frecuente en los pacientes con cáncer de mama en tratamiento con antraciclinas, y en algunos casos es el principal determinante de mortalidad precoz. El presente estudio evalúa la prevalencia de miocardiopatía dilatada en pacientes con cáncer de mama posterior al tratamiento con antraciclinas y determinar la edad que más se asocia a desarrollar miocardiopatía en el uso de antraciclinas en cáncer de mama.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal, de nivel descriptivo, donde se incluyen 118 pacientes hospitalizados en el Servicio de Oncología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo con diagnóstico de Cáncer de mama, que reciben tratamiento con antraciclinas, en el periodo de Octubre 2014 hasta Septiembre 2015.

**Resultados:** Se obtiene un total de 37 pacientes (31.4%) con cáncer de mama que recibieron tratamiento con antraciclinas sin presentar miocardiopatía dilatada y 81 pacientes (68.6%) que presentaron miocardiopatía dilatada durante el tratamiento con antraciclinas, siendo el rango de edad de 40 – 50 años (77.3%), el mayor grupo de pacientes que presentan miocardiopatía dilatada en pacientes con cáncer de mama con tratamiento de antraciclinas, teniendo así un valor significativo  $p < 0.005$ .

**Conclusión:** La miocardiopatía dilatada es el efecto secundario más frecuente en los pacientes con cáncer de mama en tratamiento con antraciclinas, a pesar de que son quimioterapéuticos eficaces para el tratamiento de dichos pacientes.

**Palabras Clave:** Miocardiopatía, Cáncer mama, Antraciclinas.

## ABSTRACT

**Introduction:** Dilated cardiomyopathy is increasingly common in breast cancer patients treated with anthracyclines, and in some cases is the main determinant of premature mortality. This study evaluates the prevalence of dilated cardiomyopathy in patients with breast cancer later to treatment with anthracyclines and determine the age most associated cardiomyopathy developing the use of anthracyclines in breast cancer.

**Methods:** An observational, retrospective, cross-sectional study of descriptive level, where 118 patients hospitalized in the Department of Oncology Hospital Teodoro Maldonado Carbo diagnosed with breast cancer, who are treated with anthracyclines, are included in the period was performed from October 2014 to September 2015.

**Results:** A total of 37 patients (31.4%) with breast cancer who were treated with anthracyclines without presenting dilated cardiomyopathy and 81 patients (68.6%) who presented dilated cardiomyopathy during treatment with anthracyclines is obtained, with the age range of 40 - 50 (77.3%), the largest group of patients with dilated cardiomyopathy in patients with breast cancer with anthracyclines treatment, thus having a significant p value <0.005.

**Conclusion:** Dilated cardiomyopathy is the most common side effect in patients with breast cancer treated with anthracyclines, although they are effective for treating such patients chemotherapeutic.

**Keywords:** Cardiomyopathy, breast cancer, anthracyclines.

# 1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han producido avances en tratamiento del cáncer, entre ellos tenemos, las antraciclinas, antibióticos glicosídicos de tipo quinonas, con un potente efecto quimioterapéutico. Las antraciclinas que se crearon primero fue en 1960 y fueron obtenidas por aislar en el hongo *Streptomyces peuceticus* un pigmento, las cuales recibieron el nombre de Doxorubicina, Daunorubicina, estos nuevos medicamentos fueron como la “piedra angular” dentro quimioterapias porque permitían múltiples combinaciones, existen también análogos sintéticos como metoxantrano y epirubicina, siendo esta última junto con la doxorubicina las más usadas en la actualidad.

Los reportes de Agencia Internacional de Investigación de Cáncer, destaca que el cáncer de mama entre las mujeres como el más frecuente y el segundo en la población general a nivel mundial, la terapéutica central contra el cáncer de mama continúan siendo las antraciclinas, aunque su utilidad clínica se va poco a poco limitando debido a presentar como efecto adverso daño progresivo en el miocardio, que se pueden manifestar por un acentuado estrés oxidativo al miocardio mediado por la producción de radicales libres.

La miocardiopatía dilatada es cada vez más frecuente, influyendo de forma importante en la calidad de vida en los pacientes con cáncer de mama en tratamiento con antraciclinas, y en muchos casos se ha determinado como principal factor de mortalidad precoz, porque se asocia a un pronóstico desfavorable, con una mortalidad de 2 años de hasta 60%. Por ello nuestro objeto de este estudio es demostrar la prevalencia de miocardiopatía dilatada en pacientes con cáncer de mama posterior al tratamiento con antraciclinas, determinar la edad que más se asocia a desarrollar miocardiopatía en el uso de antraciclinas en cáncer de mama.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo General**

- Identificar los efectos secundarios de las antraciclinas en pacientes con cáncer de mama.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Demostrar la prevalencia de miocardiopatía dilatada en pacientes con cáncer de mama posterior al tratamiento con antraciclinas.
- Determinar la edad más asociada a desarrollar miocardiopatía en uso de antraciclinas en cáncer de mama.

## **3. MARCO TEORICO**

### **3.1Capítulo I**

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en la mujer a nivel mundial y la probabilidad de padecerlo en el transcurso de la vida es de aproximadamente 1/7, con una alta mortalidad. A nivel mundial cerca del 50% de las pacientes que padecen de cáncer de mama son personas mayores de 65 años. En la actualidad la supervivencia en estas personas se ha incrementado por los diversos avances en la terapéutica, siendo las antraciclinas la terapéutica central contra el cáncer de mama, sabiendo que se ve muy limitado su utilidad clínica por conducir a un daño progresivo en el miocardio.

Las antraciclinas han salvado muchas víctimas del cáncer de mama desde su descubrimiento en los últimos 50 años. . Las antraciclinas que se crearon primero fue en 1960 y fueron obtenidas por aislar en el hongo *Streptomyces peuceticus* un pigmento, las cuales recibieron el nombre de Doxorubicina, Daunorubicina, estos nuevos medicamentos fueron como la “piedra angular” dentro quimioterapias porque permitían múltiples combinaciones. La doxorubicina, daunorubicina e idarubicina en la actualidad son los derivados con mayor aplicación clínica. También existen análogos sintéticos como epirubicina y mitoxantreno. La epirubicina junto con la doxorubicina son las más usadas para el tratamiento en pacientes con cáncer de mama.

Los principales mecanismos de acción de las antraciclinas para cumplir su objetivo son: Encajar en la cadena del ADN, produciendo en este complejo una inestabilidad que va a dificultar su replicación y la transcripción del ARN, así produciendo una alteración proteica, con el consecuente daño que conduce a la muerte de la célula tumoral; Los citotóxicos podrían producir el corte del doble anillo del ADN por una inhibición de la topoisomerasa II; gracias a enzimas intermediarias, como la reductasa, que cumple la función de formar radicales libres de oxígeno que van a hacer que las proteínas se oxiden dentro de la cadena de ADN y se piensa que las antraciclinas

producen una alteración en la bomba de Na-K y durante el transporte de electrones de la mitocondria por lo que se ve amenazada la homeostasis celular.

La absorción de estos medicamentos que se da en la mucosa intestinal es insuficiente, y se descarta la intramuscular o subcutánea, porque son irritantes, por eso se las administra por vía endovenosa.

A nivel del torrente sanguíneo las drogas se unen a proteínas plasmáticas y se distribuyen de esta forma, especialmente en riñón, miocardio e hígado. Es un medicamento que no atraviesa la barrera hematoencefálica. La excreción es por medio de la orina, bilis y heces.

La intervención de este medicamento no es exclusivo en células atípicas, esto ocurre casi en la totalidad de los fármacos citotóxicos, debido a que también actúan en células normales de nuestro organismo por su carencia de especificidad.

Los principales efectos secundarios se observan en los tejidos mitóticamente activos, como por ejemplo el tracto digestivo, médula ósea, piel y mucosas y el corazón. Por la lisis rápida de las células atípicas presentan convulsiones, fiebre, hiperpigmentación de las uñas entre otros.

De acuerdo a su cardiotoxicidad los agentes quimioterapéuticos se clasifican en dos tipos: Las antraciclinas son agentes tipo I, ya que poseen el potencial de producir un daño irreversible; y los agentes tipo II que se encargan de causar daño reversible siendo uno de ellos el trastuzumab que son agentes dirigidos.

Algunos estudios explican el mecanismo de la cardiotoxicidad provocado por el uso de las antraciclinas entre ellos encontramos: la formación de radicales libres, apoptosis, disfunción mitocondrial y activación de una matriz de metaloproteinasas. El principal mecanismo de este fármaco es la formación de radicales libres que va a depender de hierro y así va a formar complejos antraciclina-hierro, los cuales van a producir por

medio de la peroxidación de los lípidos de sus membranas daño en la mitocondria miocárdica, debido a la pobre defensa antioxidante que tienen los cardiomiocitos.

Existen múltiples factores de riesgo que favorecen en los pacientes desarrollo de cardiotoxicidad cuando están en tratamiento con antraciclinas, entre ellos podemos encontrar alguna enfermedad cardíaca previa liderando la hipertensión arterial, aunque también puede deberse a la combinación con otro tipo de antineoplásico o en una combinación con radioterapia. También como factores de riesgo tenemos: edad avanzada o edad infantil y principalmente la dosis acumulada.

En el tratamiento con antraciclínicos el principal efecto trascendental más importante es el desarrollo miocardiopatía dilatada, la cual en primeras instancias puede ser asintomática o subclínica para después poco a poco va a evolucionar a un deterioro de la función ventricular, produciendo disfunción diastólica, disfunción sistólica y finalmente puede llegar a una insuficiencia cardíaca congestiva.

Durante el seguimiento de los pacientes que se encuentren en quimoterapias con antraciclinas es necesario una buena anamnesis y acompañarla de exámenes complementarios como: la radiografía de tórax, el electrocardiograma y la ecografía cardíaca, así poder garantizar una función cardíaca normal o instaurar un tratamiento precoz en caso de que fuera necesario.

Hay estudios que indican que la biopsia endomiocárdica confirma las alteraciones cardíacas cuando se multiplica la dosis total acumulada, en la doxorubicina, una dosis total de hasta 450 mg/m<sup>2</sup> la probabilidad de daño al miocítico es mínimo, pero incrementando la dosis de 550 mg/m<sup>2</sup> se potencia el riesgo. La irradiación mediastínica es otra de las causas importante en la afección miocárdica.

Las manifestaciones clínicas se acentúan dependiendo del grado de daño cardíaco y podemos encontrar: pulso débil, hipotensión, disnea, dolor precordial, derrame pleural, derrame pericárdico, entre otros.

El electrocardiograma en estos pacientes puede demostrar taquiarritmias, extrasistoles supraventricular y diversos grados de bloqueos auriculoventriculares. La radiografía de tórax nos ayuda a evidenciar la existencia de cardiomegalia y la repercusión en la vasculatura pulmonar.

El Electrocardiograma Holter nos indica la presencia de trastornos de la conducción y de la repolarización ventricular.

Las enzimas defensivas celulares desempeñan un papel importante para la protección del miocito en los paciente oncologicos que reciben tratamiento con citotóxicos, es ahí el esfuerzo de administrar cardioprotectores exógenos, para así incrementar la conducta de amparo de la fibra miocárdica ante la acción deletérea. Existen varias sustancias protectoras miocárdicas entre ellos: la vitamina E, C y A, la N-acetilcisteína, el verapamilo, el probucol, etc, a pesar de que sus beneficios se encuentran en constante discusión.

Entre los agentes protectores han sido evaluados para poder llegar a reducir los efectos secundarios en el miocardio por el uso de las antraciclinas, y se ha determinado que el Dexrazoxane ha produccion una cardioprotección significativamente clínica, a pesar que no se ha podido establecer por completo su mecanismo de acción, hay estudios que sugieren que su intervención protectora miocárdica es porque cuida los diversos componentes celulares del miocito.

## 3.2 Capítulo II

Hay importantes estudios que establecen la importancia de las antraciclinas en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama y su cardiotoxicidad como por ejemplo:

El estudio realizado por Saidi A, Alharethi R. Gestión de la quimioterapia de la cardiomiopatía inducida, publicado Curr Cardiol Rev. 201, nos indica que el cáncer de mama representa la forma más frecuente de neoplasia en mujeres en todo el mundo, siendo responsable del 1,6% de las muertes anuales. Las drogas quimioterapéuticas como las antraciclinas son extremadamente potentes herramientas, que solas o asociadas a la radioterapia, aumentan la supervivencia y reducen la tasa de aparición de recidiva de cáncer, pero su uso puede ser limitado por la cardiotoxicidad, la misma que puede aparecer en forma temprana o tardía posterior a la instauración de dicha terapia.

“La detección precoz de cardiotoxicidad en antraciclinas mediada: el valor de considerar tanto la tensión longitudinal izquierda mundial ventricular y giro” realizado por Cristian Mornos, Lucian Petrescu nos indica que las antraciclinas son importantes medicamentos contra el cáncer de mama, pero su uso está limitado por la cardiotoxicidad. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo es a menudo insuficiente para detectar la enfermedad miocárdica inducida por la quimioterapia. El Doppler tisular y de imagen bidimensional podría detectar la disfunción miocárdica antes de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Otro artículo trascendental es: “Cardiomiopatía inducida por antraciclinas en personas con tratamiento por cáncer de mama” realizado por Liliana Alarcón, Jhonatan Esper, Fabián Álzate, Jesús S. Insuasty E, nos dice que las antraciclinas son conocidas como agentes quimioterapéuticos que se han consolidado como la “piedra angular” para realizar variables combinaciones dentro del ámbito de quimioterapia, y, aunque ha sido un tratamiento alentador, nos encontramos con efectos adversos entre los que se destacan reportes de afección cardíaca caracterizada por efectos arritmogénicos, eventos cardíacos isquémicos,

miocardiopatía e insuficiencia cardiaca; esto disminuye la calidad de vida de los pacientes y en casos más severos puede llevar a cardiotoxicidad fatal.

### **3.3 Capítulo III**

El Hospital Teodoro Maldonado Carbo localizado en la región sur de Guayaquil, el cual tiene diversas áreas de salud y especialidades.

Con una misión de siempre poder tener una atención de salud especializada contando con estándares nacionales e internacionales para todos los afiliados, derechohabientes de la seguridad social y beneficiarios de la Red Pública Integral de Salud para contribuir con el Buen Vivir.

Una visión de ser reconocidos en el año 2017 a nivel nacional por excelencia en atención médica especializada siempre inculcando una cultura de mejoramiento continuo, con inculcación de la investigación científica y docencia dentro de instalaciones modernas, siempre contando con un equipamiento especializado y tecnología de punta para así garantizar las mejores condiciones de la población atendida.

Dentro del estudio realizado en el área de Oncología se realizan las quimioterapias para el cáncer de mamá con antraciclinas desde 1985, ha sido el tratamiento más efectivo en su área desde que se comenzó a utilizar y no se ha cambiado este método terapéutico en cáncer de mama aunque si se ha presentado en varias ocasiones la miocardiopatía dilatada u otros efectos secundarios porque no encuentras otra terapéutica tan eficaz como la presentada con las antraciclinas.

Aproximadamente 10 a 15 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama acuden mensualmente para realizar los ciclos de quimioterapias con antraciclinas para tratamiento y cura de esta enfermedad.

En el Área de Cardiología se han recibido bastantes pacientes con antecedentes de cáncer de mama que usando antraciclinas han realizado miocardiopatía dilatada dentro del proceso del ciclo, e incluso años después de haber terminado su tratamiento y

haber exterminado esta enfermedad, acuden con esta complicación y terminan falleciendo por los efectos secundarios que por la misma patología.

Ha habido pacientes los cuales han sido ingresados en el Área de Cardiología por miocardiopatía dilatada y dentro del ecocardiograma se ha encontrado que han llegado a tener un déficit del 85% de la eyección ventricular, lo cual queda con poca esperanza de sobrevivir, pero en tratamiento se ha podido extender unos años de vida.

#### **4. HIPOTESIS**

- Todos los pacientes que tienen cáncer de mama que fueron tratados con antraciclinas desarrollaran miocardiopatía dilatada a los 5 años.

## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1 Tipo de Investigación**

Se desarrolló un estudio de investigación, de tipo observacional.

### **5.2 Nivel de Investigación**

A nivel retrospectivo, transversal

### **5.3 Diseño de la investigación**

Es un estudio descriptivo, realizado desde el mes de Octubre del 2014 hasta el mes de Septiembre del 2015 en pacientes hospitalizados en el Servicio de Oncología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

### **5.4 Población de estudio**

El universo lo conformaron 118 pacientes atendidos en el Servicio de Oncología o en el Servicio de Cardiología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo con diagnóstico de Cáncer de mama, que reciben tratamiento con antraciclinas, en el periodo de Octubre 2014 hasta Septiembre 2015.

El Comité Local de Ética e Investigación del hospital aprobó la realización del estudio. Todos los pacientes se encontraban recibiendo terapia con antraciclinas como tratamiento quimioterapéutico para el manejo de cáncer de mama.

### **5.5 Tamaño de la muestra**

Se recoge la muestra de los datos del sistema AS400, posterior a ello se determinan dos grupos de pacientes: un grupo con pacientes con cáncer de mama que uso

antraciclinas y un segundo grupo que también tiene cáncer de mama que uso antraciclinas pero que además tiene factores de riesgo para favorecer miocardiopatía dilatada.

## **5.6 Criterios de inclusión**

Pacientes con:

- 1) diagnóstico de cáncer de mama;
- 2) tratamiento con antraciclinas;
- 3) pacientes que no posean factores de riesgo cardiacos.

## **5.7 Criterios de exclusión**

Paciente con:

- 1) Hipersensibilidad a la antraciclinas;
- 2) Hipertensión arterial;
- 3) Diabetes Mellitus;
- 4) Valvulopatías cardiacas;
- 5) Cardiopatía Isquémica;
- 6) Pacientes que no desean cumplir con las especificaciones del protocolo.

## 6. RESULTADOS

De un total de 118 pacientes, se agrupan los pacientes con cáncer de mama según el tiempo que han recibido antraciclinas, obteniendo una edad media de  $50 \pm 9$  años ( intervalo 6 a 12 meses);  $53 \pm 8$  (intervalo 12-24 meses);  $65 \pm 8$  (intervalo 24 – 36 meses). TABLA 1

Los pacientes con cáncer de mama en tratamiento con antraciclinas que no presentan miocardiopatía dilatada se obtienen de la muestra: 11 pacientes (44%) en un intervalo de 6 – 12 meses; 18 pacientes (25.4%) durante 12 – 24 meses; 8 pacientes (36.4%) durante 24 – 36 meses. Del grupo de pacientes con cáncer de mama con tratamiento de antraciclinas que presentaron miocardiopatía dilatada se obtuvieron: durante 6 -12 meses 14 pacientes (56%); 53 pacientes (74.6%) en el rango de 12 – 24 meses; 14 pacientes (63.6%) durante 24 – 36 meses(TABLA 2); teniendo así como resultado un total de 37 pacientes (31.4) con cáncer de mama que recibieron tratamiento con antraciclinas sin presentar miocardiopatía dilatada y 81 pacientes ( 68.6%) que presentaron miocardiopatía dilatada durante el tratamiento con antraciclinas. GRAFICO 2

El rango de edad que se obtuvo del total de la muestra fue que entre 40 – 50 años se presentaron 34 casos (77.3%) con miocardiopatía dilatada en pacientes con cáncer de mama con tratamiento de antraciclinas, teniendo así un valor significativo  $p < 0.005$ . GRAFICO 3

En este estudio se obtuvo del total de la muestra (118 pacientes) un valor de Chi cuadrado de Pearson 47.218; valor de razón de verosimilitud 44.082. TABLA 3

El hallazgo principal de este estudio es la prevalencia de miocardiopatía dilatada que existe en pacientes con cáncer de mama durante el tratamiento con antraciclinas, más aun si los pacientes presentan factores de riesgos cardiacos, como por ejemplo, hipertensión arterial, valvulopatías, arritmias, cardiopatías, como se demuestra en nuestro estudio con un porcentaje 31.4% pacientes sin factores de riesgos vs 68.6%

en pacientes con algún factor de riesgo; conociendo que el principal mecanismo de este medicamento es la formación de radicales libres que va a depender de hierro y así va a formar complejos antraciclina-hierro, los cuales van a producir por medio de la peroxidación de los lípidos de sus membranas daño en la mitocondria miocárdica, debido a la pobre defensa antioxidante que tienen los cardiomiocitos, por lo que aunque la efectividad de las antraciclinas en esta patología es muy alta se ve limitada por su cardiotoxicidad, lo que nos pondría como uno de los principales obstáculos pensando siempre en que se puede afectar la calidad de vida de los pacientes oncológicos.

## 7. DISCUSIÓN

Existen diversos estudios realizados en los últimos años por la prevalencia de miocardiopatía que se ha ido observando en los pacientes con cáncer de mama con tratamiento de antraciclinas es por ello que se ha decidido realizar este estudio en caminado a dicha problemática.

Este estudio demuestra que los paciente con cáncer de mama en tratamiento con antraciclinas realizaron miocardiopatía dilatada en un porcentaje 31.4% sin tener factores de riesgos vs 68.6% en pacientes con algún factor de riesgo, mientras que el estudio realizado por Smith LA, Cornelio VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, Jones A, obtuvo como resultado un riesgo significativamente mayor de cardiotoxicidad clínica en pacientes que recibieron tratamiento con antraciclina en comparación con los pacientes que no se dio tratamiento con antraciclinas, el riesgo de cardiotoxicidad clínica fue significativamente menor con epirubicina versus doxorubicina. Otro estudio realizado por E. Castells, J. Roca, A. Miralles N. Manito, obtuvo como resultado 14 pacientes (35 %) habían desarrollado cardiotoxicidad inducida por antraciclinas (epirubicina) y 26 pacientes (65%) no cumplían los criterios para la cardiotoxicidad. En toda la población de estudio, después del tratamiento con antraciclinas presentaron reducciones en la función diastólica y longitudinal, concluyendo así que la antraciclinas n el tratamiento oncológico es un predictor importante que precisa la cardiotoxicidad en dichos pacientes.

La miocardiopatía dilatada puede aparecer a cualquier edad, la probabilidad de presentarla asciende con la edad, en nuestro estudio se observa que en el rango de 40 – 50 años de edad se obtuvo la mayor significancia de presentar miocardiopatía dilatada en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con antraciclinas con porcentaje de 77.3% (34 casos) con una  $p < 0.005$

## **8. CONCLUSIONES:**

Se puede concluir diciendo que así como los quimioterapéuticos, en este caso las antraciclinas, han dado lugar a un aumento en la supervivencia y continúan siendo eficaces en el tratamiento de cáncer de mama, en nuestro estudio la miocardiopatía dilatada es el efecto secundario más frecuente de estos agentes ya que los mecanismos por lo que se produce es muy diverso más aun en los pacientes con cáncer de mama que presentan factores de riesgos cardiacos, por lo tanto es siempre importante buscar algún nuevo procedimiento o manejo con óptimos resultados, pero que disminuya los efectos secundarios incluyendo la cardiotoxicidad.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. 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
3. Alarcon, Liliana; Esper, Jhonatan; Alzate, Fabián and Insuasty E, Jesús S. Cardiomiopatía inducida por antraciclinas en pacientes tratadas por cáncer de mama. *Medicas UIS* 2012;25(3): 265-272.
4. Plana JC. La quimioterapia y el corazón. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:409-415.
5. Mann DL, Krone RJ. Cardiac disease in cancer patients: An overview. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53:80-7
6. Esther Sánchez Insa, María Luisa Sanz Julve, Ana Portolés Ocampo, María Carmen Aured Guallar, María Teresa Blasco Peiró, Georgina Fuertes Ferre, Elena Rivero Fernández, Isabel Calvo Cebollero. Evaluation of cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease in our midst. *Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología* 2013; 15(2): 3-8
7. Van Dalen EC, Michiels EMC, Caron HN, Kremer LCME: Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients.

8. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, Chandrasekharan A, Gutheil J, Guthrie T, Shah P, Khojasteh A, Nair MK, Hoelzer K, Tkaczuk K, Park YC, Lee LW: Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2001, 19:1444-1454.
9. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff P, Diz Mdel P, Galas FRB, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 96(2 supl.1):1-52
10. Geiger S, Lange V, Suhl P, Heinemann V, Stemmler HJ. Anticancertherapy induced cardiotoxicity: review of the literature. *Anticancer Drugs.* 2010;21(6):578-590
11. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol.* 2010; 7(10):564-75
12. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol.* 2011; 107(9):1375–80.
13. Stoodley PW, et al. The potential role of echocardiographic strain imaging for evaluating cardiotoxicity due to cancer therapy. *Heart Lung Circulation* 2010, 284-287.
14. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ et al. Cardiotoxicity of anthracycline

agents for the treatment of cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010 Jun 29;10:337

15. Tarantini L, Gori S, Faggiano P, et al. Adjuvant trastuzumab cardiotoxicity in patients older 60 years of age with early breast cancer: a multicenter cohort analysis. *Annals of Oncology* 2012; Advance access published June 13, 2012
16. Juan C. Plana, la quimioterapia y el corazón, *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(5):409–415
17. Dr. Daniel Areco, miocardiopatía inducida por la medicación antineoplásica, *Presentación de un caso MEDICIEGO* 2013; 19
18. Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez, Guías para la prevención de la cardiotoxicidad en oncología y hematología, *sociedad mexicana de oncología*, 2009, VOLUMEN 8, SUPL. 3
19. Yanet Hernández Matos; Liván Delgado Roche; Maité Ravelo González; Ronal Aroche Aportela, El estrés oxidativo: detonante fisiopatológico en la cardiomiopatía dilatada inducida por doxorubicina, *Revista Finlay*, 2011, 1(3): [aprox. 6 p.].
20. Navarrete Hurtado S, Castellanos Mejía AM, Chaparro Sanabria A, Cardiotoxicidad por Quimioterapia. Un Enfoque Práctico para el Clínico, *Insuficiencia Cardíaca* Jul 2011; 6(3):131-143
21. Mann DL, Krone RJ. Cardiac disease in cancer patients: An overview. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010; 53:80-7.
22. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:14-25

23. Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. Cochrane Database Syst Rev 2011:CD003917
24. Tunio MA, Hashmi A, Shoaib M. Capecitabine induced cardiotoxicity: a case report and review of literature. Pak J Pharm Sci 2012;25:277-81
25. Chabner BA, Longo DL. Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice. 5Th Ed. 2010.
26. Gillespie HS, McGann CJ, Wilson BD. Diagnóstico no invasivo de la quimioterapia cardiotoxicidad relacionados. Curr Cardiol Rev. 2011; 7:. 234-244.
27. Albin A, G Pannesi, Donatelli F, et al. La cardiotoxicidad de los fármacos contra el cáncer: la necesidad de cardio-oncología y la prevención cardio-oncológico. J Natl Cancer Inst. 2010; 102:. 14-25.
28. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. La detección temprana y la predicción de la cardiotoxicidad en pacientes tratados con quimioterapia. Am J Cardiol. 2011; 107:. 1375-1380.
29. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al. Antraciclina-miocardopatía: importancia clínica y la respuesta al tratamiento farmacológico. J. Am.Coll. Cardiol. 2010; 55 (3): 213-220.
30. Smith LA, Cornelio VR, Plummer CJ, et al. La cardiotoxicidad de la antraciclina agentes para el tratamiento del cáncer: revisión sistemática y meta-análisis de ensayos controlados aleatorios. BMC Cancer.2010; 10: 337-337

## **10. ANEXOS**

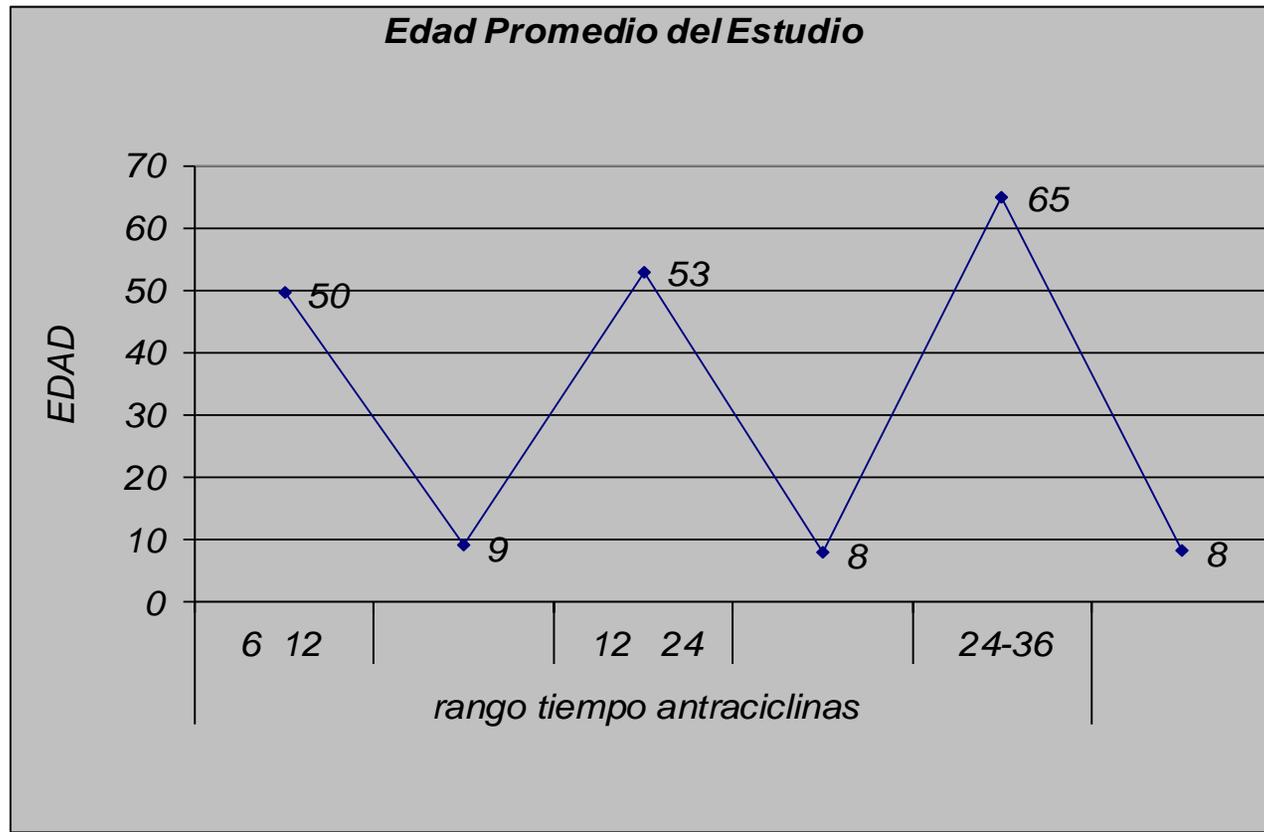
TABLA 1. EDAD PROMEDIO DEL ESTUDIO (118 PACIENTE)

|      | RANGO TIEMPO ANTRACICLINAS |                     |       |                     |       |                     |
|------|----------------------------|---------------------|-------|---------------------|-------|---------------------|
|      | 6-12                       |                     | 12-24 |                     | 24-36 |                     |
|      | Media                      | Desviación estándar | Media | Desviación estándar | Media | Desviación estándar |
| EDAD | 50                         | 9                   | 53    | 8                   | 65    | 8                   |

*Fuente: Pacientes del Servicio de Oncología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo*

*Realizado por autores del estudio*

**Grafico 1. Edad Promedio del Estudio por rango de tiempo de tratamiento con antraciclinas**



*Fuente: Pacientes del Servicio de Oncología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo*

*Realizado por autores del estudio*

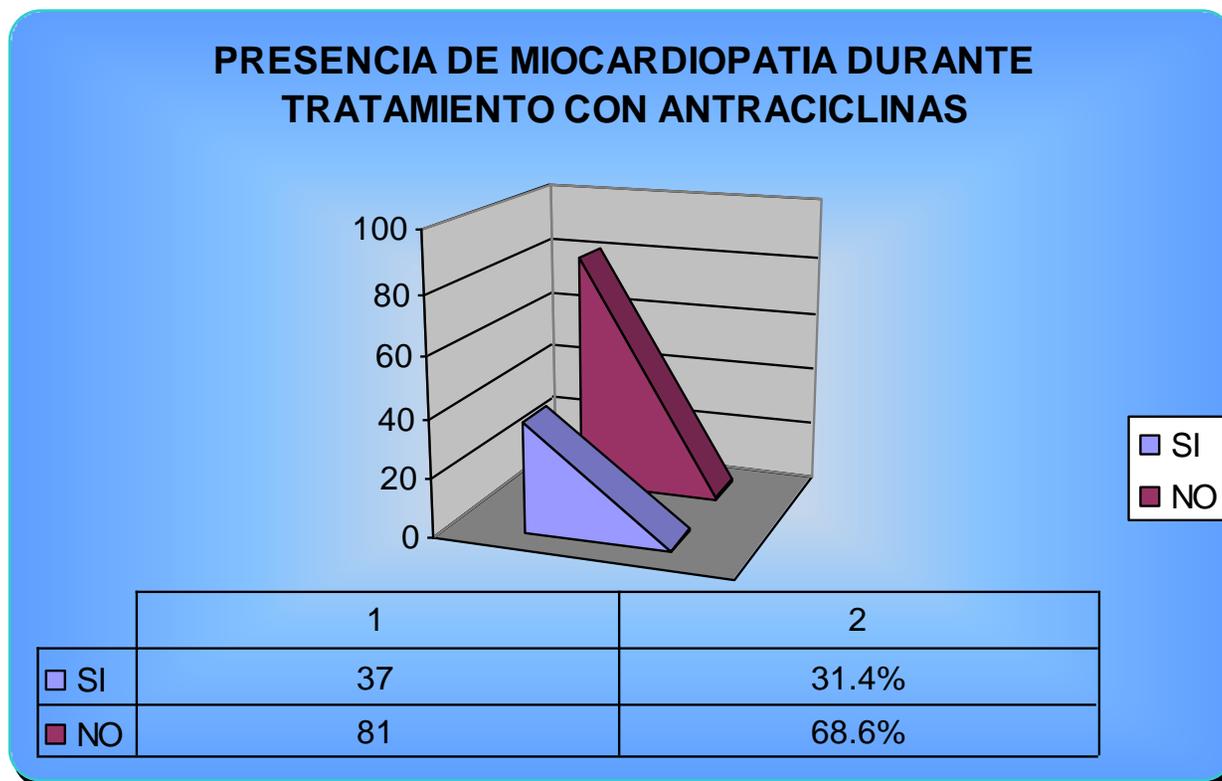
Tabla 2. PACIENTE CON MIOCARDIOPATIAS DILATADA EN TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS

|                         |    | RANGO TIEMPO ANTRACICLINAS |                    |          |                    |          |                    |
|-------------------------|----|----------------------------|--------------------|----------|--------------------|----------|--------------------|
|                         |    | 6-12                       |                    | 12-24    |                    | 24-36    |                    |
|                         |    | Recuento                   | % del N de columna | Recuento | % del N de columna | Recuento | % del N de columna |
| MIOCARDIOPATIA_DILATADA | SI | 11                         | 44.0%              | 18       | 25.4%              | 8        | 36.4%              |
|                         | NO | 14                         | 56.0%              | 53       | 74.6%              | 14       | 63.6%              |

*Fuente: Pacientes del Servicio de Oncología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo*

*Realizado por autores del estudio*

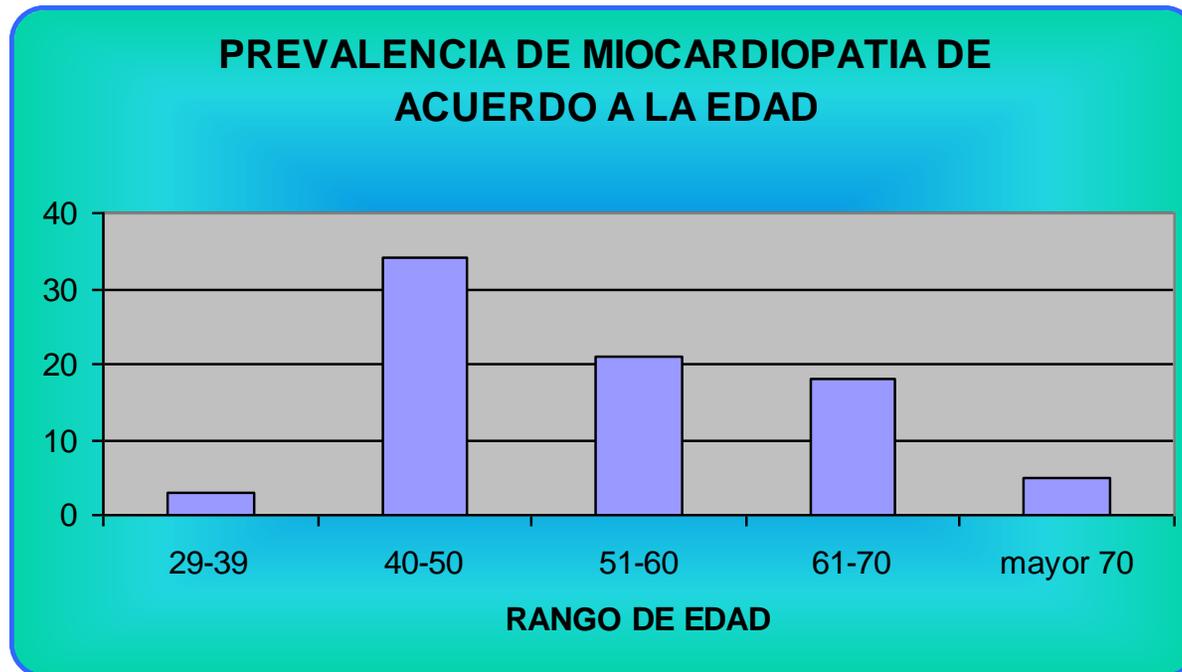
**Grafico 2. PORCENTAJE DE MIOCARDIOPATIA DURANTE EL TRATAMIENTO DE ANTRACICLINAS**



*Fuente: Pacientes del Servicio de Oncología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo*

*Realizado por autores del estudio*

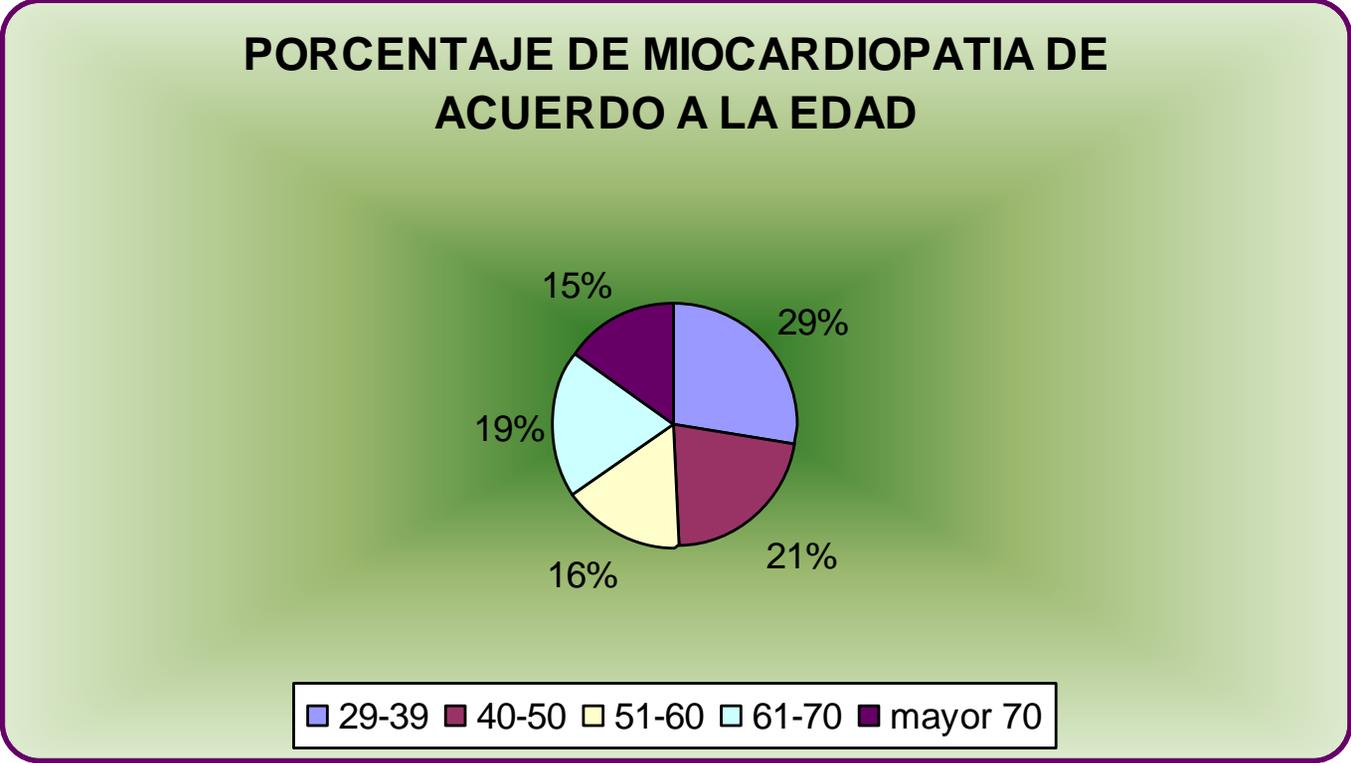
**Grafico 3. PREVALENCIA DE MIOCARDIOPATIA DE ACUERDO A LA EDAD**



*Fuente: Pacientes del Servicio de Oncología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo*

*Realizado por autores del estudio*

**Grafico 4. PORCENTAJE DE MIOCARDIOPATIA DE ACUERDO A LA EDAD**



*Fuente: Pacientes del Servicio de Oncología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo*

*Realizado por autores del estudio*

Tabla 3. ANALISIS ESTADISTICO DEL ESTUDIO

| <b>Pruebas de chi-cuadrado</b> |                     |    |                              |
|--------------------------------|---------------------|----|------------------------------|
|                                | Valor               | gl | Sig. asintótica<br>(2 caras) |
| Chi-cuadrado de Pearson        | 47.218 <sup>a</sup> | 8  | .000                         |
| Razón de verosimilitud         | 44.082              | 8  | .000                         |
| Asociación lineal por lineal   | 31.971              | 1  | .000                         |
| N de casos válidos             | 118                 |    |                              |

*Fuente: Pacientes del Servicio de Oncología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo*

Tabla 4. RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO

|                         | rangos de tiempo a |                     |          |                    |       |                     |          |                    |       |                     |          |                    |
|-------------------------|--------------------|---------------------|----------|--------------------|-------|---------------------|----------|--------------------|-------|---------------------|----------|--------------------|
|                         | 6-12               |                     |          |                    | 12-24 |                     |          |                    | 24-36 |                     |          |                    |
|                         | Media              | Desviación estándar | Recuento | % del N de columna | Media | Desviación estándar | Recuento | % del N de columna | Media | Desviación estándar | Recuento | % del N de columna |
| EDAD                    | 50                 | 9                   |          |                    | 53    | 8                   |          |                    | 65    | 8                   |          |                    |
| MIOCARDIOPATIA DILATADA |                    |                     | 11       | 44,0%              |       |                     | 18       | 25,4%              |       |                     | 8        | 36,4%              |
| NAUSEAS                 |                    |                     | 14       | 56,0%              |       |                     | 53       | 74,6%              |       |                     | 14       | 63,6%              |
| VOMITO                  |                    |                     | 2        | 66,7%              |       |                     | 8        | 88,9%              |       |                     | 5        | 83,3%              |
| ALOPECIA                |                    |                     | 1        | 33,3%              |       |                     | 1        | 11,1%              |       |                     | 1        | 16,7%              |
| COLURIA                 |                    |                     | 0        | 0,0%               |       |                     | 0        | 0,0%               |       |                     | 5        | 83,3%              |
| MIELOSUPRESION          |                    |                     | 3        | 100,0%             |       |                     | 9        | 100,0%             |       |                     | 1        | 16,7%              |
| ESTOMATITIS             |                    |                     | 1        | 33,3%              |       |                     | 3        | 100,0%             |       |                     | 5        | 83,3%              |
| DIARREA                 |                    |                     | 2        | 66,7%              |       |                     | 7        | 77,8%              |       |                     | 0        | 0,0%               |
| AFECCION CUTANEA        |                    |                     | 1        | 33,3%              |       |                     | 4        | 44,4%              |       |                     | 5        | 83,3%              |
| PESO KG                 | 63                 | 5                   |          |                    | 62    | 5                   |          |                    | 59    | 5                   |          |                    |
| CIUDAD                  |                    |                     | 2        | 8,0%               |       |                     | 3        | 4,2%               |       |                     | 0        | 0,0%               |
|                         |                    |                     | 4        | 16,0%              |       |                     | 7        | 9,9%               |       |                     | 1        | 4,5%               |
|                         |                    |                     | 1        | 4,0%               |       |                     | 8        | 11,3%              |       |                     | 3        | 13,6%              |
|                         |                    |                     | 0        | 0,0%               |       |                     | 1        | 1,4%               |       |                     | 0        | 0,0%               |
|                         |                    |                     | 0        | 0,0%               |       |                     | 2        | 2,8%               |       |                     | 1        | 4,5%               |
|                         |                    |                     | 13       | 52,0%              |       |                     | 37       | 52,1%              |       |                     | 15       | 68,2%              |
|                         |                    |                     | 1        | 4,0%               |       |                     | 3        | 4,2%               |       |                     | 0        | 0,0%               |
|                         |                    |                     | 0        | 0,0%               |       |                     | 2        | 2,8%               |       |                     | 0        | 0,0%               |
|                         |                    |                     | 0        | 0,0%               |       |                     | 1        | 1,4%               |       |                     | 0        | 0,0%               |
|                         |                    |                     | 3        | 12,0%              |       |                     | 5        | 7,0%               |       |                     | 1        | 4,5%               |
|                         |                    |                     | 0        | 0,0%               |       |                     | 1        | 1,4%               |       |                     | 0        | 0,0%               |