

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina

EFFECTO CARDIOPROTECTOR ENALAPRIL VERSUS CARVEDILOL EN LA
CARDIOTÓXICIDAD INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA EN EL INSTITUTO DE
ONCOLOGÍA DOCTOR HERIBERTO PIETER 2020



Trabajo de grado presentado por Julio César Otaño Rivas y Ailin Aza Gutierrez
para optar por el título de:
DOCTOR EN MEDICINA

Distrito Nacional: 2020

CONTENIDO

Agradecimientos	
Dedicatoria	
Resumen	
Abstract	
I. Introducción	10
I.1. Antecedentes	10
I.2. Justificación	13
II. Planteamiento del problema	15
III. Objetivos	16
III.1. General	16
III.2. Específicos	16
IV. Marco teórico	17
IV.1. Cardiotoxicidad	17
IV.1.1. Historia	17
IV.1.2. Definición	18
IV.1.3. Etiología	18
IV.1.4. Clasificación	19
IV.1.5. Fisiopatología	20
IV.1.6. Epidemiología	24
IV.1.7. Diagnóstico	25
IV.1.7.1. Clínico	25
IV.1.7.2. Laboratorio	25
IV.1.7.3. Imágenes	26
IV.1.8. Tratamiento	30
IV.1.9. Complicaciones	33
IV.1.10. Prevención	33
V. Operacionalización de las variables	34
VI. Material y métodos	35

VI.1. Tipo de estudio	35
VI.2. Área de estudio	35
VI.3. Universo	35
VI.4. Muestra	36
VI.5. Criterio	36
VI.5.1. De inclusión	36
VI.5.2. De exclusión	36
VI. 6. Instrumento de recolección de datos	36
VI. 7. Procedimiento	37
VI.8. Tabulación	38
VI.9. Análisis	38
VI.10. Consideraciones éticas	38
VII. Resultados	39
VIII. Discusión	60
IX. Conclusión	64
X. Recomendaciones	65
XI. Referencias	66
XII. Anexos	70
XII.1. Cronograma	70
XI.2. Instrumento de recolección de datos	71
XI.3. Tabla IMC según Organización Mundial de la Salud	72
XI.4. Consentimiento informado	73
XI.5. Costos y recursos	75
XI.6. Evaluación	76

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a Dios, sobre todas las cosas, por permitirme cumplir esta meta y lograr estudiar la profesión que tanto anhelo, gracias señor.

A mi compañera de tesis, Ailin Aza Gutierrez, por su paciencia, dedicación y entrega durante la elaboración de este trabajo de investigación, igualmente por su confianza para trabajar juntos y culminar con éxito esta carrera de grado, no pude haber conseguido una mejor compañera, muchas gracias.

A mis abuelos(as), tíos(as) y primos(as), por el apoyo incondicional recibido en todos los momentos de mi vida.

A mis amigos(as), quienes siempre me aconsejaron y estuvieron para apoyarme en cada paso de este trayecto, incentivándome a que logre alcanzar mis metas.

A mis asesores clínicos, Dr. Segundo Socrates Bello y el Dr. Ramón Gautreaux por su disposición, orientación y ayuda para el desarrollo de esta investigación.

A mi asesor metodológico, Rubén Dario Pimentel y a la Dra. Jeannette Báez por su apoyo y correcciones para que esta tesis se encuentre bien desarrollada y bien presentada.

A mis profesores, por su paciencia y entrega, aportándonos los conocimientos necesarios para ser profesionales de éxito. En especial al Dr. Felipe Rodriguez Moya, Dr. Emil Moronta y Dr. Alcibiades Ramirez por habernos recibido y transmitido sus aprendizajes y experiencias tanto profesional como personal, siempre aconsejándonos para cualquier adversidad que se nos pueda presentar en la vida, por su apoyo incondicional y por darnos la oportunidad de trabajar juntos a ellos para llevar a cabo con éxito esta investigación. Prácticamente siento que lo he conocido toda la vida.

Julio César Otaño Rivas

Primero y antes que nada, dar gracias a Dios, por estar conmigo en cada paso que doy, por darme la fortaleza necesaria e iluminar mi mente. Por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte durante todo este proceso, que si bien ha requerido de mucho esfuerzo y dedicación por los autores, la finalización de la misma no hubiese sido posible sin la cooperación desinteresada de todas y cada una de las personas que a continuación citare.

A mi compañero de tesis Julio Cesar Otaño porque ha sabido aguantar todas mis indecisiones y se ha quemado las pestañas junto conmigo para hacer esta investigación posible, porque además de mi compañero es mi amigo y una de las mejores personas que conozco.

A mis asesores clínicos el Dr. Sócrates Bello y el Dr. Ramón Gautreaux porque fueron quienes nos motivaron a investigar sobre el tema. A mi asesor metodológico Rubén Darío por guiarnos en el proceso.

De igual manera mi más sincero agradecimiento al Jefe del Departamento de Cardiología el Dr. Felipe Rodríguez Moya por apoyarnos desde el primer momento, abrírnos las puertas de su unidad y brindarnos toda su confianza, al Dr. Alcibíades Ramírez por la colaboración, paciencia y apoyo brindado en todo momento, al Dr. Emil Andrés Moronta porque sin su apoyo y toda la dedicación que puso en nuestra investigación no habría sido posible realizarlo, pero sobre todo por la gran amistad que me brindo, por escucharme y aconsejarme siempre, porque además de ser excelentes profesionales son unas bellísimas personas y tuve el privilegio de aprender de ellos en muchos aspectos y porque mientras más se acercaba la culminación más apoyo brindaron. Al igual que todo el equipo de cardiología, entre estos las enfermeras María, Volquez, Reina, que nos dieron todo su apoyo en el proceso.

Ailin Aza Gutierrez

DEDICATORIA

A Dios, por ser el creador de todas las virtudes, y por tantas bendiciones que ha derramado sobre mi vida.

A mi querido padre, Julio César Otaño Díaz, por ser el pilar de mi vida, que tanto esfuerzo y dedicación ha puesto para que hoy pueda ser un hombre de bien en base a los valores y principios que me han inculcado, quien durante toda esta etapa fue el mejor consultor y asesor que pude haber elegido.

A mi querida madre, Sor Paula Rivas Taveras, por su empeño y constancia día tras día para que logre alcanzar mis sueños, por mostrar siempre su preocupación y disposición para que nada me falte, y recibiendo siempre de su parte un apoyo incondicional.

A mis hermanos, Paola Solenny Otaño Rivas y Pablo Julio Otaño Rivas, por su paciencia y esfuerzo, quien desde toda la vida han estado para aconsejarme y ayudarme, sirviéndome de guía y confidente, siendo un gran pilar de contribución para este logro.

Finalmente, a mis compañeros(as) de estudios que a pesar de las dificultades de la carrera estuvimos junto durante estos largos años de esfuerzo, contando siempre con su apoyo para lograr alcanzar esta meta.

Julio Cesar Otaño Rivas

Llena de regocijo le dedico esta investigación a Dios que es mi guía, mi fortaleza y que me da la seguridad que con él en mi vida todo es posible.

A mi padre Francisco A. Aza Ovalles por la confianza y el apoyo incondicional, porque siempre ha apoyado mis sueños y me impulsa para lograrlos.

A mi madre Dorelis A. Gutierrez Polanco por ser mi pilar y mi mayor ejemplo de que todo en esta vida es posible al dar la milla extra. Por ser una excelente madre y por siempre darme ánimos para seguir adelante.

A mis hermanas Lilibeth Aza Gutierrez y Anyara Aza Gutierrez porque siempre me ayudaron y me han apoyado en cada una de mis decisiones.

A toda mi familia por confiar en mí, darme todo su apoyo y ser parte de mi vida. En especial, a mis tios porque han sido como mis segundos padres, a mis abuelos que me cuidan desde el cielo y a mis primos porque siempre me han tratado como una hermana.

A mis amigos, compañeros y futuros colegas, porque cada uno a su manera me me tendio la mano en el momento que lo necesite y por todos los buenos momentos que he tenido con ellos.

Por último, a todas aquellas personas que me han dado su respaldo y que de alguna u otra forma me ayudaron a que todo fuera posible.

Ailin Aza Gutierrez

RESUMEN

Introducción: La Cardiotoxicidad por quimioterapia hace referencia a las lesiones miocárdicas provocadas por terapias antineoplásicas. La frecuencia de su uso, las dosis que se administran y su mecanismo de acción, pueden generar efectos secundarios con daños a la función miocárdica, llegando a desarrollar insuficiencia cardiaca e inclusive, la muerte por deterioro cardiaco. Por tal motivo, la prevención y el tratamiento mediante cardioprotectores como los IECA, B-Bloqueadores y antioxidantes son medidas esenciales que se deben tomar en cuenta al momento de iniciar un esquema quimioterapéutico pero se desconoce cuál de estos resulta ser más efectivo en la prevención de la cardiotoxicidad.

Objetivo: Comparar el efecto cardioprotector de Enalapril versus Carvedilol en la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia en los pacientes oncológicos de la consulta de Cardiología del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter.

Método: Se realizó un estudio descriptivo, aleatorizado en 56 pacientes con cáncer que recibieron tratamiento quimioterapéutico en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter en el año 2020, que fueron divididos según empleo preventivo cardioprotector: Enalapril (n=27) o Carvedilol (n=29) y con seguimiento por 3 meses para valorar los cambios de la FEVI y el SGL.

Resultados: No se demostró diferencia significativa en la cardioprotección del Enalapril y el Carvedilol medida por FEVI. Sin embargo, mediante el Strain Global Longitudinal se demostró que el Enalapril presenta una mayor eficacia que el Carvedilol en la prevención del deterioro de la función cardiaca (51.8 por ciento frente a 34.4 por ciento). Los pacientes que recibieron quimioterapia con Doxorubicina + Ciclofosfamida se beneficiaron más con el Enalapril que con el Carvedilol (50 por ciento frente a 11.1 por ciento).

Conclusiones: El tratamiento preventivo de la cardiotoxicidad con Enalapril es más efectiva que con Carvedilol, debido a que se presentó menor alteración de la función cardiaca en este grupo medido por Strain Global Longitudinal.

Palabras claves: Cardiotoxicidad, Enalapril, Carvedilol, Strain, Quimioterapia.

ABSTRACT

Introduction: Cardiotoxicity due to chemotherapy refers to myocardial lesions caused by antineoplastic therapies. The frequency of its use, the doses administered and its mechanism of action, can generate side effects with damage to myocardial function, leading to developing heart failure and even death due to cardiac deterioration. For this reason, prevention and treatment with cardioprotectors such as ACE inhibitors, B-Blockers and antioxidants are essential measures that must be taken into account when starting a chemotherapy regimen, but which of these is more effective in preventing cardiotoxicity.

Objective: To compare the cardioprotective effect of Enalapril versus Carvedilol on chemotherapy-induced cardiotoxicity in cancer patients at the Cardiology consultation of the Dr. Heriberto Pieter Institute of Oncology.

Method: A descriptive, randomized study was conducted in 56 cancer patients who received chemotherapeutic treatment at the Dr. Heriberto Pieter Institute of Oncology in 2020, which were divided according to cardioprotective preventive use: Enalapril (n = 27) or Carvedilol (n = 29) and with follow-up for 3 months to assess changes in LVEF and GLS.

Results: No significant difference was demonstrated in the cardioprotection of Enalapril and Carvedilol measured by LVEF. However, using the Longitudinal Global Strain, it was shown that Enalapril is more effective than Carvedilol in preventing deterioration of cardiac function (51.8 percent versus 34.4 percent). Patients who received chemotherapy with Doxorubicin + Cyclophosphamide benefited more from Enalapril than from Carvedilol (50 percent versus 11.1 percent).

Conclusions: The preventive treatment of cardiotoxicity with Enalapril is more effective than with Carvedilol, due to the fact that there was less alteration of cardiac function in this group measured by Strain Global Longitudinal.

Keywords: Cardiotoxicity, Enalapril, Carvedilol, Strain, Chemotherapy.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una preocupación de salud pública a nivel mundial y este ha aumentado en su incidencia. En el año 2017 se reportó en América Latina una incidencia por cáncer de 163 por cada 100,000 habitantes en comparación con Europa que es 264 por 100,000 habitantes o con los Estados Unidos, que es 300 por cada 100,000 habitantes. De acuerdo a estudios de organismos internacionales, cada año en República Dominicana se diagnostican 13,000 nuevos casos de cáncer, con mayor incidencia en las mujeres, siendo el más frecuente el cáncer de mama.¹

El pronóstico de los pacientes con cáncer ha mejorado debido a los nuevos fármacos quimioterapéuticos (QT). Sin embargo, la frecuencia de su uso para lograr dicha remisión, las dosis que se administran y su mecanismo de acción, pueden generar efectos secundarios siendo uno de ellos la cardiotoxicidad.

La cardiotoxicidad por quimioterapia hace referencia a las lesiones miocárdicas relacionadas con la aplicación de terapias farmacológicas antineoplásicas. Entre los fármacos quimioterapéuticos los que más pueden provocar cardiotoxicidad son las antraciclinas, estos fármacos disminuyen la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) secundario al daño que provoca la quimioterapia en el miocardio.²

Por tal motivo, la prevención y el tratamiento de la cardiotoxicidad son medidas que se deben tomar en cuenta al momento de iniciar un esquema quimioterapéutico. Estudios han determinado que la cardiotoxicidad es prevenible por varias formas, una de ellas es mediante el uso de fármacos cardioprotectores como los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, B-bloqueadores o antioxidantes, previniendo así, la progresión y el desarrollo de miocardiopatía sintomática.³

I.1. Antecedentes

Janbabai, Ghasem, et al. (2017). Realizaron un estudio en Sari, Irán, con el propósito de evaluar la eficacia del Enalapril en la prevención de la miocardiopatía inducida por antraciclinas. Fue un estudio aleatorizado, simple ciego y controlado con placebo, donde 69 pacientes con tumor maligno recién diagnosticado, se les planificó una terapia con antraciclinas. Fueron asignados aleatoriamente, donde un grupo

recibió Enalapril (n=34) o placebo (n=35). Los estudios ecocardiográficos se realizaron antes de la quimioterapia y a los 6 meses después de la aleatorización, además la troponina I y la creatinina quinasa-MB (CK-MB) se midieron 1 mes después del inicio de la quimioterapia. En el grupo de Enalapril, la Fracción de Eyección del ventrículo Izquierdo fue igual al inicio y 6 meses después de la aleatorización. Por el contrario, la fracción de eyección de ventrículo izquierdo disminuyó significativamente en el grupo control ($p < 0,001$). Además, los niveles de troponina I y CK-MB fueron significativamente más altos en el grupo control que en el grupo Enalapril. En este estudio concluyeron que, el Enalapril parece eficaz para preservar la función sistólica y diastólica en pacientes con cáncer tratados con antraciclicos.⁴

Guglin, M., Krischer, et al (2019). Realizaron un estudio doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo con el objetivo de determinar si los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los betabloqueantes reducen la tasa de cardiotoxicidad inducida por trastuzumab. En este estudio se incluyeron 468 mujeres donde fueron asignados aleatoriamente un grupo que recibirá Lisinopril 10 mg (n=158), un grupo que recibirá Carvedilol 10mg con nombre comercial Coreg XR (n=156) y un grupo placebo (n=154), los estudios ecocardiográficos se realizaron cada 3 meses por un periodo de 12 meses. En la cohorte, ambas intervenciones redujeron eficazmente la incidencia de cardiotoxicidad, donde la cardiotoxicidad se produjo en el 32 por ciento de los pacientes con placebo, 29 por ciento en Carvedilol y 30 por ciento en Lisinopril. La supervivencia libre de cardiotoxicidad fue más larga tanto en Carvedilol (Margen de error: 0,49; intervalo de confianza del 95 por ciento: 0,27 a 0,89; $p < 0,009$) como en Lisinopril (Margen de error: 0,53; intervalo de confianza del 95 por ciento: 0,30 a 0,94; $p < 0,015$) que en placebo. Concluyendo en este estudio que en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tratado con trastuzumab, tanto Lisinopril como Carvedilol previnieron la cardiotoxicidad en pacientes que recibieron antraciclinas, por la cual, se debe considerar Lisinopril o Carvedilol para minimizar las interrupciones de trastuzumab.⁵

Avila, Monica Samuel, et al. (2018). Realizaron un estudio en São Paulo, Brasil con el propósito de evaluar el papel del Carvedilol en la prevención de la

cardiotoxicidad por antraciclinas. Fue un estudio prospectivo, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, donde 200 pacientes con estado tumoral de cáncer de mama HER2 negativo y fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal utilizaran antraciclinas de 240 mg/m² y se le asignara Carvedilol o placebo hasta la finalización de la quimioterapia. Teniendo como objetivo del estudio prevenir la reducción $\geq 10\%$ en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo a los 6 meses y evaluar los efectos del Carvedilol sobre la troponina I y el péptido natriuretico tipo B. Los autores reportaron como resultado que no se observaron diferencias en los cambios de la FEVI o péptido natriuretico del tipo B entre los grupos pero si se observó una diferencia significativa entre los grupos en los niveles de troponina I con el tiempo y presentaron niveles más bajos en el grupo que se le asignó Carvedilol ($p=0.003$). Además, se observó una menor incidencia de disfunción diastólica en el grupo Carvedilol ($p=0.0039$). Concluyendo que el Carvedilol no tuvo impacto en la incidencia del inicio temprano de la reducción de la FEVI. Sin embargo, el uso del Carvedilol resulto en una reducción significativa en los niveles de troponina I.⁶

Nabati, Maryam, et al. (2017) Realizaron un estudio en Sari, Irán, con el propósito de investigar la eficacia del Carvedilol en la inhibición de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. Este fue un estudio aleatorio, simple ciego, controlado con placebo donde 91 mujeres con cáncer de seno recientemente diagnosticada que reciben terapia con antraciclinas fueron asignadas aleatoriamente a grupos tratados con Carvedilol (N=46) o placebo (N=45). Se realizó ecocardiografía antes y a los 6 meses después de la aleatorización, y obtuvieron que la FEVI no cambio en el grupo Carvedilol, sin embargo se redujo significativamente en el grupo control ($P<0.001$). La ecocardiografía mostró que tanto el volumen sistólico del ventrículo izquierdo como el diámetro de la aurícula izquierda aumentaron significativamente en comparación a las medidas basales en el grupo control. Además, el nivel de Troponina I fue significativamente mayor en el grupo control que en el grupo Carvedilol ($P=0.036$) a los 30 días después del inicio de la quimioterapia. Concluyendo que el uso profiláctico de Carvedilol puede inhibir el desarrollo de cardiotoxicidad inducida por antraciclina.⁷

Bosch, Xavier, et al (2013) Realizaron un estudio en Barcelona, España, con el propósito de evaluar la eficacia del Enalapril y Carvedilol para prevenir la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo inducida por quimioterapia en pacientes con neoplasias hematológicas. Fue un estudio aleatorizado y controlado donde participaron 90 pacientes con leucemias agudas recientemente diagnosticada (N=36), y pacientes con hemopatía maligna sometidos a trasplantes de células madres hematopoyéticas autólogas (N=54), sin presentar disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Estos pacientes fueron asignados aleatoriamente a un grupo que recibirá Enalapril y Carvedilol (N=45) y un grupo control (n=45). A su vez, realizaron estudios de imagen por ecocardiografía y resonancia magnética cardiaca antes y a los 6 meses después de la aleatorización. La variable que definieron como principal de eficacia fue el cambio absoluto de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Como resultado reportaron que la edad media de los pacientes era de 50 ± 13 años, y el 43 por ciento eran mujeres. A los 6 meses, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo no cambió en el grupo de intervención, pero disminuyó significativamente en los controles, lo que resultó en una diferencia absoluta de -3.1 por ciento por ecocardiografía ($P=0.035$) y -3.4 por ciento ($p=0.09$) en los 59 pacientes que se sometieron a resonancia magnética cardiaca. En comparación con los controles, los pacientes en el grupo de intervención tuvieron una menor incidencia del evento combinado de muerte o insuficiencia cardiaca (6,7 por ciento frente a 22 por ciento, $p=0.036$), y de muerte, insuficiencia cardiaca o una fracción de eyección del ventrículo izquierdo final <45 por ciento (6,7 por ciento vs. 24.4 por ciento, $p=0.02$). Concluyendo que el tratamiento combinado con Enalapril y Carvedilol puede prevenir la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en pacientes con hemopatías malignas tratados con quimioterapia intensiva.⁸

1.2. Justificación

En las últimas décadas, las mejoras en la detección temprana de los diversos tipos de neoplasias y el tratamiento de estas, han logrado una mayor supervivencia de los enfermos, pero también han permitido el desarrollo de complicaciones cardiacas relacionadas con el tratamiento.⁹ La cardiotoxicidad es uno de los efectos adversos más preocupantes al momento de iniciar un esquema

quimioterápico, pudiendo esta llegar a limitar la funcionalidad del paciente al momento de realizar actividades diarias debido a las complicaciones que esta conlleva y por ende, la afectación en la calidad de vida del paciente.

Se ha demostrado que la cardiotoxicidad puede ser prevenible mediante el uso de medicamentos cardioprotectores, como son los IECA, B-Bloqueadores y antioxidantes. El presente trabajo de investigación surge de la necesidad de determinar cuál fármaco entre Enalapril y Carvedilol tiene mayor efecto cardioprotector frente a la cardiotoxicidad inducida por quimioterápico; y de esa forma, tener un fármaco de elección para prevenir la morbimortalidad de los pacientes oncológicos, debido a las complicaciones cardiovasculares que generan estos fármacos quimioterápico.

Se trata de un tema que ha sido poco abordado. Por tanto, esta investigación aporta información que se podrá utilizar para disminuir los efectos adversos causados por la cardiotoxicidad.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Atendiendo que, en las últimas décadas debido al uso de los fármacos quimioterapéuticos, ha incrementado la tasa de muerte de origen cardiovascular en los pacientes sobrevivientes de cáncer, fruto de los efectos tóxicos de estos tratamientos, llegando a provocar falla cardíaca en los pacientes.

Un artículo publicado por Rene Hameau, *et al.* (2017) en Chile concluyó que estudios clínicos debieran clarificar la utilidad de la terapia preventiva con B-bloqueadores e IECA, así como de otras moléculas potencialmente cardioprotectora o el uso de nuevos esquemas oncológicos que reduzcan el daño cardiovascular.¹⁰

Posterior a la investigación y análisis de varios estudios sobre la materia, se observó que la cardiotoxicidad producida por la quimioterapia puede ser prevenible mediante estrategias específicas, con el uso de medicamentos con menor potencial cardiotoxico y usando medicamentos cardioprotectores que podrían prevenir el daño en pacientes de alto riesgo, pero se ha hablado poco de cuál posee mayor eficacia para la prevención de la misma, por tal razón, se ha decidido comparar dos fármacos cardioprotectores de diferentes grupos para responder la siguiente pregunta al final de nuestra investigación:

¿Cuál es el efecto cardioprotector entre el Enalapril versus Carvedilol en la cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia en los pacientes del Instituto de oncología Doctor Heriberto Pieter 2020?

III. OBJETIVOS

III.1. General

Comparar el efecto cardioprotector del Enalapril versus el Carvedilol en la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia en pacientes del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2020.

III.2. Específicos:

Comparar el efecto cardioprotector del Enalapril versus el Carvedilol en la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia en pacientes del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2020 según:

1. Caída del strain
2. Edad
3. Sexo
4. Índice de Masa Corporal (IMC)
5. Riesgo de cardiotoxicidad según esquema quimioterapéutico
6. Tipo de cáncer
7. Quimioterapéutico

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Cardiotoxicidad

IV.1.1. Historia

El comienzo de la quimioterapia está relacionado directamente con el descubrimiento del gas mostaza, un agente químico de uso militar que podía ser usado para el tratamiento contra el cáncer. El primer tratamiento experimental contra el cáncer fue realizado por los farmacólogos Goodman y Gilman en el 1940, ellos inyectaron un fármaco llamado mostaza nitrogenada en un paciente con linfosarcoma avanzado, observando una dramática reducción en la masa tumoral del paciente, esto motivó a realizar otras investigaciones relativas al cáncer.

A partir de este acontecimiento, se han presentado grandes avances importantes en el tratamiento de tumores sólidos y enfermedades malignas hematológicas. Su uso ha permitido un aumento en la sobrevida de los pacientes con cáncer y con la venida del descubrimiento de las antraciclinas en la década de 1950 logró este convertirse en el agente citotóxico con mayor efectividad y más ampliamente prescrito.¹¹

Desde este punto, observando los beneficios que trajeron las antraciclinas en el área de la oncología, aumentaron la frecuencia del uso de los quimioterapéuticos como tratamiento pero las dosis con la que se implementa, y su mecanismo de acción son factores que pueden generar efectos secundarios en los pacientes, y dentro de estos efectos se encuentra la cardiotóxicidad como uno de los efectos secundarios más preocupantes generados por estos fármacos.³ Este efecto se observó inicialmente en un estudio realizado por Von Hoff y colaboradores donde observaron que el dos por ciento de los pacientes que recibían tratamiento con Doxorubicina manifestaban signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva reportando el daño miocárdico que estos pueden producir.¹¹

Las enfermedades producidas por terapia contra el cáncer no solo se limita a las enfermedades relacionadas con el daño del corazón, sino también aquellas enfermedades que comprometen todo el sistema cardiovascular, pudiendo englobar otras condiciones clínicas como síndromes coronarios agudos, hipertensión arterial, arritmias cardiacas, eventos tromboembólicos arteriales o

venosos, entre otros.¹² Para entender mejor estos efectos con un enfoque no solo recuperativo sino también preventivo, surge una nueva subespecialidad médica conocida con el nombre de Onco-Cardiología o Cardio-Oncología.⁸ En el año 2009 se creó la «Sociedad Internacional de Cardio-Oncología» que tiene como objetivo principal promover la fusión entre ambas especialidades para protocolizar y unificar criterios en la prevención, en el diagnóstico y el tratamiento oportuno de pacientes con cáncer que fueron o serán expuestos a tratamientos con quimioterapia potencialmente cardioprotóxicos.¹³

IV.1.2. Definición

Según el National Cancer Institute (NCI), la cardiotoxicidad se define como la toxicidad producida por agentes antineoplásicos que afecta al corazón, tanto por efecto directo de las drogas (ocasionando un daño estructural) como por efectos indirectos tales como alteraciones hemodinámicas o procesos tromboticos.

El comité de evaluación y revisión cardiaca (Cardiac Review and Evaluation Committee) define la cardiotoxicidad como la presencia de una o más de las siguientes condiciones en pacientes que han recibido quimioterapia (QT):

- La cardiomiopatía caracterizada por la disminución en la función ventricular izquierda (FVI) que sea global o más severa hacia el septum interventricular.
- Síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva.
- Signos asociados con la insuficiencia cardiaca, incluyendo la presencia de tercer ruido o galope, taquicardia o ambos.
- Disminución de la FEVI de al menos un cinco por ciento llegando a un valor <55 por ciento con signos o síntomas de insuficiencia cardiaca asociados.
- Disminución de la FEVI de al menos diez por ciento llegando a un valor < 55 por ciento sin signos o síntomas de acompañamiento de insuficiencia cardiaca.¹⁴

IV.1.3. Etiología

La cardiotoxicidad se debe al uso de medicamentos citotóxicos que son utilizados como terapia para el cáncer con el objetivo de inhibir la división celular,

algunos de ellos son: agentes hormonales, inhibidores de la proteína kinasa y los anticuerpos monoclonales, que estos al no ser selectivos afectan las células no cancerígenas propias del organismo generando toxicidad.¹⁵

Si bien la cardiotoxicidad es una complicación reconocida del uso de QT, esta es muy variable y dependerá de varios aspectos; en lo que se refiere al fármaco tenemos: el tipo de agente, la dosis aplicada durante cada sesión y la dosis acumulada, así como la frecuencia, la vía de administración y otros agentes empleados en combinación son factores que afectan la forma y el tiempo de presentación de la toxicidad.¹⁶ Entre los factores relacionados con el paciente se encuentran: la edad (niños y en mayores de 65 años), cualquier enfermedad cardiovascular previa, radioterapia previa (principalmente mediastinal), alteraciones metabólicas, obesidad, sedentarismo e hipersensibilidad a los distintos fármacos.^{16,17}

IV.1.4. Clasificación

La cardiotoxicidad se puede clasificar:

Según la presencia de síntomas:

Cardiotóxicidad subclínica: Fase inicial de esta miocardiopatía que se define como la enfermedad sin la presencia de síntomas y con datos de daño al miocardio mediante laboratorio o imágenes.¹⁸

Cardiotóxicidad clínica: se define como el daño al miocardio con la aparición de síntomas de falla cardíaca.

Según el daño miocárdico atendiendo a la variable tiempo:

Aguda: cuando se desarrolla desde el inicio del tratamiento hasta dos semanas después de terminado.

Crónica: cuando la toxicidad aparece posterior a un año de completar la terapia, a su vez la cardiotoxicidad crónica se divide en dos estados: temprano, durante los primeros años posteriores a la terapia; tardíos, la que ocurre años después de la finalización de esta.

Según el deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo:

Grado I: reducción de la fracción de eyección del 10 por ciento al 20 por ciento con respecto a la basal.

Grado II: reducción mayor del 20 por ciento o caída por debajo de lo normal (<55 por ciento).

Grado III: reducción mayor del 20 por ciento o caída por debajo de lo normal (<55 por ciento) con aparición de síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva.⁷

Según el grado de riesgo para cardiotoxicidad que posee los fármacos quimioterapéuticos:

Riesgo alto: antraciclinas, ciclofosfamida, trastuzumab, 5-fluorouracilo, capacitabina, cisplatino y oxaliplatino.

Riesgo moderado: docetaxel, cabazitaxel, pertuzumab, sunitinib y sorafenib.

Riesgo bajo: bevacizumab, dasatinib, imatinib y lapatinib.¹

Según el deterioro del Strain Global Longitudinal (SGL) del ventrículo izquierdo:

No significativa para disfunción miocárdica: caída del strain global longitudinal menor de un 8 por ciento respecto a un valor basal.

Zona gris: caída del strain global longitudinal entre un 8 y 15 por ciento respecto a un valor basal.

Disfunción miocárdica: caída del strain global longitudinal mayor de un 15 por ciento respecto a un valor basal.¹⁹

IV.1.5. Fisiopatología

La cardiotoxicidad ocurre cuando hay alteraciones en la estabilidad de la membrana y la función contráctil, o cuando se produce disfunción de las organelas y el estrés oxidativo. Entre los principales mecanismos responsables del daño miocárdico se encuentran:

- Alteraciones de la homeostasis del calcio
- Oxidación mitocondrial
- Expresión de genes
- Síntesis de proteínas contráctiles
- Activación neurohormonal

- Generación de especies libre de oxígeno.
- La apoptosis

Al final del desarrollo de todas estas alteraciones tendrá como consecuencia la muerte miocárdica celular demostrada por la inducción de apoptosis, asociada a la privación del crecimiento y supresión de la angiogénesis, comprometiéndose la capacidad de reparación.¹⁴

Por tal motivo la disfunción ventricular que se presente dependerá del mecanismo que esté causando el daño a nivel miocárdico, estos daños pueden ser de dos tipos:

Daño irreversible (tipo I): la fisiopatología de este compromiso está relacionada con la pérdida de la masa celular (necrosis/apoptosis). Sin embargo, las manifestaciones clínicas no se presentan hasta meses o años después de la quimioterapia inicial. Los eventos clínicos asociados incluyen arritmias, pericarditis o menos frecuente miocarditis de manera temprana, hasta condiciones de miocardiopatía y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI).

Daño reversible (tipo II): la fisiopatología de este compromiso está relacionada con la disfunción celular (mitocondrial o proteica), pudiendo manifestarse clínicamente como una disfunción contráctil temporal, angina vasoespástica o hipertensión arterial.

Adicionalmente, se han encontrado otros efectos de las nuevas clases quimioterapéuticas como es la hipertensión y la nefrotoxicidad, sin embargo, la disfunción miocárdica y la insuficiencia cardíaca son los efectos adversos más serios del tratamiento para el cáncer.¹²

Cada fármaco quimioterapéutico posee un mecanismo distinto donde causan daño a nivel de las células cardíacas, entre ellos tenemos:

Antraciclinas

Las antraciclinas y sus derivados se encuentran entre los agentes antitumorales más importantes. Pertenecen a una clase de antibióticos pigmentados producidos por el hongo *Streptococcus peucetius* variedad *caesius*. Las principales son daunorrubicina, doxorrubicina, epirrubicinae idarrubicina, que es un derivado

sintético.²⁰ Son una clase de antineoplásicos más ampliamente usados por su eficacia contra el cáncer, este se usa para diferentes tipos de neoplasias, tanto solidas como hematológicas. Sin embargo, el uso clínico de la Doxorubicina está limitado por su cardiotoxicidad asociada.

Su mecanismo se relaciona con el daño producido por los radicales libres en el cual, la reducción del grupo quinona en el anillo B de los antracíclicos llega a la formación de un radical semiquinona que interactúa con el miocardio, produciendo un ambiente de desequilibrio entre los mecanismos antioxidantes y las sustancias proinflamatorias, predisponiendo al daño por la reducción del glutatión peroxidasa que hace parte de sus mecanismos antioxidantes y se afecta con el uso de estos medicamentos. La formación de un complejo de hierro férrico con la Doxorubicina cataliza esta reacción, aumentando los radicales libres, los cuales contribuyen a la conversión de hierro ferroso en férrico, destruyendo las membranas celulares y el retículo endoplasmático, lo que produce un descenso en el calcio intracelular y una disminución en la contractibilidad.

A su vez, las citoquinas inflamatorias inducen la liberación de histamina, factor de necrosis tumoral alfa y la interleuquina 2, estas citoquinas inducen la cardiomiopatía dilatada y la disfunción betaadrenérgica. A parte del estrés oxidativo, las topoisomerasas también se han implicado en la toxicidad asociada a las antraciclina, la actividad antitumoral de la Doxorubicina se explica por la formación de un complejo ternario con una de las isoenzimas conocidas como Top2a-doxorubicina-ADN. Estos cambios se han asociado a un aumento en la apoptosis.

El daño miocárdico inducido por antraciclina es dosis dependiente, la cardiotoxicidad clínicamente ocurre en menos de cinco por ciento en los sujetos que acumulan hasta 300 mg/m², la miocardiopatía ocurre en cinco a diez por ciento de los sujetos que llegan a dosis entre 300 y 450 mg/m², mientras que el riesgo aumenta dramáticamente sobre 20 por ciento en quienes sobrepasan esas dosis.

La cardiotoxicidad puede potenciarse con otros factores, como la radiación torácica, edad temprana o tardía, uso concomitante o secuencial de trastuzumab,

enfermedad cardiaca pre existente y acumulación de factores de riesgo cardiovascular.²⁰

Trastuzumab

Uno de los principales agentes biológicos asociados a la cardiotoxicidad es el trastuzumab, utilizado en el tratamiento del cáncer de mama; el cual actúa uniéndose al dominio extracelular del HER2 internalizándolo. Este factor de crecimiento epidérmico es un receptor tirosin quinasa transmembrana que actúa como proto-oncogen y se relaciona con la regulación del crecimiento celular, se sobre expresa en el 25 por ciento de los canceres de mama y se asocia con el mal pronóstico.

En el corazón se asocia con la neuregulina (ligando peptídico de HER3 y HERB4), que al unirse con HER4 permite una heterodimerización con HER2 con subsecuente fosforilación y activación de varias vías de señalización que aumentan el contacto celular, el acoplamiento mecánico y promueven la supervivencia y la función contráctil, los cuales son necesarios para el desarrollo y la supervivencia de los miocitos cardiacos.

La terapia combinada con agentes tipo I y II se asocia con la incidencia mayor de la cardiotoxicidad; esta incidencia es del 27 por ciento comparada con un tres a siete por ciento cuando se utilizan agentes individuales como el trastuzumab, representando una limitante a la hora de elegir la terapia antineoplásica, especialmente, en aquellos pacientes con edad avanzada (> 80 años), enfermedad coronaria e hipertensión; en donde el trastuzumab se ha relacionado con mayor incidencia de falla cardiaca .

Inhibidores de tirosin quinasa

La cardiotoxicidad inducida por medicamentos como los inhibidores de tirosin quinasa (imatinib, dasatinib, nilotinib) se ha asociado a disfunción mitocondrial. Las células cardiacas presentan alto requerimiento de adenosín trifosfato (ATP), por lo que son susceptibles a la disminución de su concentración, estos medicamentos inhiben la transferencia de un grupo fosfato desde el ATP al residuo tirosinico del receptor tirosin quinasa. El mecanismo asociado a la cardiotoxicidad, consiste en la generación de proteínas no plegadas que estimulan la respuesta de estrés de

retículo endoplásmico (RE), activando las vías PERK o IRE1 (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, inositol-requiring kinase 1), los cuales son receptores protein quinasa transmembrana residentes en el RE que censan señales agresoras provenientes de la acumulación de proteínas no plegadas, produciendo una autofosforilación con la subsecuente apoptosis por la activación de proteínas homologas.²¹

IV.1.6. Epidemiología

El cáncer desde sus inicios, ha sido un problema de salud pública de gran envergadura en el mundo. Siendo la segunda causa de mortalidad en los Estados Unidos y se espera que en unos años este sobrepase a las enfermedades cardiovasculares como la principal causa de muerte.¹⁴ Se estima que aproximadamente el 75% de los sobrevivientes al cáncer, tienen algún problema de salud crónica. Sin embargo, las enfermedades cardiovasculares son la causa más importante de morbilidad y mortalidad en esta población, sobre todo después de la recurrencia o la aparición de un segundo cáncer.

En cifras, el riesgo de enfermedad cardiovascular en los sobrevivientes por cáncer es ocho veces mayor que la población general, y el riesgo relativo de enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca en los sobrevivientes de cáncer son diez y 15 veces más que sus familiares sin cáncer. A ello se suma que los tratamientos clásicos para el cáncer, como son la quimioterapia y la radiación, pueden condicionar complicaciones a corto y a largo plazo, con más del 50 por ciento de pacientes que pudieran tener compromiso cardiaco subclínico o daño vascular durante el seguimiento.¹

Un ejemplo de esto es que, la cardiotoxicidad asintomática por trastuzumab es de tres a siete por ciento, mientras que la reducción asintomática de la función cardiaca es de un diez por ciento. En el caso de uso conjunto con antraciclinas la toxicidad se incrementa hasta un 27 por ciento.¹⁵

IV.1.7. Diagnostico

IV.1.7.1. Clínico

Las manifestaciones de cardiotoxicidad suelen aparecer cuando finaliza el tratamiento QT dando como resultado fallos en el funcionamiento del corazón. Para el diagnóstico de cardiotoxicidad se buscan datos de insuficiencia cardiaca basados en los criterios de Framingham de insuficiencia cardiaca, el cual se divide en criterios mayores y criterios menores:

Criterios mayores:

1. Disnea paroxística nocturna
2. Ingurgitación yugular
3. Estertores
4. Cardiomegalia
5. Edema agudo de pulmón
6. Tercer ruido
7. Reflujo hepatoyugular
8. Pérdida superior a 4,5 kilos de peso

Criterios menores:

1. Edema de miembros inferiores
2. Tos nocturna
3. Disnea de esfuerzo
4. Hepatomegalia
5. Derrame pleural
6. Taquicardia mayor a 120 latidos por minuto (lpm)

IV.1.7.2. Laboratorio

La medición de biomarcadores séricos específicos de injuria miocárdica, son una herramienta diagnostica alterna y ha sido de utilidad para el monitoreo de cardiotoxicidad en pacientes tratados con quimioterapia, ya que brinda datos

predictivos de cardiotoxicidad subclínico. Los principales marcadores séricos son la troponina, el péptido natriurético tipo B (BNP) y NT-proBNP.²²

La troponina está compuesta por tres subunidades de proteínas (Troponina C, I y T), que se encuentran a lo largo del filamento delgado del músculo estriado cardiaco, regulando el proceso de contracción miocárdica mediada por calcio. La troponina I es el biomarcador más importante para detectar cambios de la función ventricular izquierda, su elevación sugiere la muerte de miocitos. Se han detectado concentraciones positivas de troponina I en 30-34% de los pacientes que reciben quimioterapia cardiotoxicidad, con elevación plasmática mayor de 0.50 ng/mL entre 12 y 72 horas después de recibir el tratamiento. Los pacientes con esta elevación muestran disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo después de 7 meses.

Otro de los marcadores séricos estudiados son el BNP y su precursor el NTproBNP que aparecen en etapas tempranas de disfunción diastólica, característica de la cardiomiopatía por citotóxicos. El BNP es un polipéptido secretado por los ventrículos cardiacos en respuesta a un alargamiento excesivo de las células del músculo cardiaco. Ambos, tanto el BNP y el NT-proBNP son usados para la detección y diagnóstico de alteración cardiaca. Algunos investigadores han demostrado pequeñas elevaciones en los niveles de BNP posterior al tratamiento con quimioterapéuticos asociándose a una mayor disfunción diastólica.¹⁸

IV.1.7.3. Imágenes

Cambios electrocardiográficos (EKG)

Los marcadores electrocardiográficos para evaluar cardiotoxicidad son el intervalo QT y la dispersión del intervalo QT corregido calculado con la fórmula de Bazett (Mayor de 0.50 seg). A la vez en pacientes con cardiotoxicidad se han identificado: Arritmias transitorias, cambios del segmento ST y onda T, datos sugerentes de síndrome de pericarditis-miocarditis.¹¹

Ecocardiografía bidimensional

Es un método no invasivo, aporta información de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, de la morfología cardíaca, el tamaño de las cámaras y la función valvular sistólica y diastólica. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo es un potente factor predictivo de la evolución clínica, además es la variable más utilizada para evaluar la función sistólica basal durante la quimioterapia. La monitorización secuencial de la función cardíaca durante la quimioterapia, es importante para la detección precoz de la disfunción del ventrículo izquierdo. La American Heart Association recomienda la vigilancia de la función cardíaca en adultos durante el tratamiento con quimioterapia. La ecocardiografía se ha convertido en el método de elección en la evaluación de los pacientes sometidos a quimioterapia con drogas cardiopélicas, sobre todo por su disponibilidad, bajo costo, alta reproducibilidad, versatilidad, por no estar expuesto a radiación y seguridad.¹⁶ Esta se realiza mediante evaluaciones a los tres, seis y 12 meses después de finalizar el tratamiento.

La cardiopélicidad se ha definido con diversas clasificaciones. Las guías proponen la reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor del cinco por ciento hasta llegar a un valor <55 por ciento con síntomas de insuficiencia cardíaca o una reducción asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor de diez por ciento hasta llegar a <55 por ciento. Antes del inicio de la quimioterapia, valores de la fracción de eyección menores de un 50 por ciento son considerados como inadecuados para la administración de fármacos con alto nivel de cardiopélicidad, debiendo tener cuidado en la administración de estos fármacos y preferir si es posible, fármacos con menos poder cardiopélico.

Alteraciones de los parámetros diastólicos, como aumento del tiempo de relajación isovolumétrico ventricular, disminución de la velocidad de llenado precoz (velocidad de la onda E), y disminución del cociente E/A (Velocidad del flujo pico temprano-velocidad del flujo pico atrial), pueden ocurrir en vigencia de cardiopélicidad. Las alteraciones en la función diastólica pueden anteceder las alteraciones sistólicas en la cardiomiopatía inducida por la quimioterapia.²¹

Se ha medido la fracción de eyección por el método Simpson siendo necesario para su adquisición el análisis de los bordes endocárdicos ventriculares, en sístole

y diástole, aumentando la precisión en la obtención de los volúmenes ventriculares y consecuentemente, de la fracción de eyección, teniendo en cuenta que este cálculo no puede ser realizado en los pacientes que la definición de los bordes endocárdicos no es posible.¹⁹

Ecocardiografía con contraste

La ecocardiografía con contraste define el límite endocárdico mejor que la ecocardiografía convencional y numerosos estudios de un solo centro o multicéntrico han mostrado una mejor coincidencia y una reducción de las variabilidades del observador y entre observadores en cuanto a los volúmenes del ventrículo izquierdo y la fracción de eyección. Las guías de la American Society of Echocardiography establecen que la subestimación de los volúmenes cardiacos con la ecocardiografía puede resolverse casi por completo cuando se emplean medios de contraste.²¹

Strain global longitudinal (SGL)

El strain surgió como un método cuantitativo para estimar la función y la contractilidad mediante la evaluación de su deformidad del tejido miocárdico en sus varias capas: longitudinal, radial y circunferencial, tiene la capacidad de demostrar déficit de deformación, en paredes con su contractilidad que aún son preservada en la evaluación por otros parámetros ecocardiográficos.

El strain es una medida dada en términos porcentuales, relativa a la deformación del segmento estudiado, con relación a su dimensión original.²³ Diferente del cálculo de la fracción de eyección, la medición del strain no es alterada por la geometría cardiaca, pudiendo aun ser realizada en circunstancias en que los bordes endocárdicos no son bien visualizados y pueden estimar tanto la función sistólica como diastólica.

Paralelamente el strain bidimensional detecta ecos espontáneos intramiocárdicos (Speckles) y evalúa el movimiento de estos speckles a lo largo del ciclo cardiaco, calculando de esta forma su deformidad. El strain evalúa apenas la deformación longitudinal, mientras el strain bidimensional evalúa también la deformación radial y circunferencial, potenciando la evaluación de la función cardiaca.¹⁰

Autores describen que existe una reducción significativa del Strain Rate (SR) y Strain (ϵ) en pacientes habiendo finalizado un ciclo de tratamiento de antraciclinas. En un estudio realizado por Nwuruku, G. C. y colegas se tomó 28 pacientes donde evaluaron con el uso del Strain y strain rate las alteraciones cardiovasculares que aparecen con el empleo de antraciclinas donde encontraron una reducción significativa del SR/ ϵ , con dosis acumulativas muy bajas de fármacos antineoplásicos, en tanto las variables ecocardiográficas como la fracción de eyección permanecían invariables concluyendo que las técnicas de SR/ ϵ podrían orientarnos mejor sobre la presencia de una disfunción ventricular subyacente asociada a la quimioterapia, a pesar de que la fracción de eyección este conservada, siendo útiles para la detección precoz de la cardiotoxicidad.²⁰

Resonancia magnética cardiaca (RMC)

Se utiliza para la evaluación de los volúmenes, masas y fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Tiene elevada reproducibilidad y delimitación del endocardio por lo tanto es una buena técnica para valorar la función del ventrículo izquierdo. La American Heart Association ha establecido la resonancia magnética cardiaca como el método de tamizaje para cardiopatía asociada con quimioterapia, aunque no es tan utilizada como la ecocardiografía debido al costo, este ofrece ciertas ventajas en los pacientes obesos. Tiene capacidad de demostrar cambios miocárdicos subclínicos que aparecen antes de la disfunción ventricular.¹¹

Ecocardiografía tridimensional

La ecocardiografía tridimensional en tiempo real puede captar el volumen completo del ventrículo izquierdo y permite la identificación exacta del vértice verdadero del corazón. Jacobs y sus colaboradores compararon la ecocardiografía bidimensional y tridimensional versus la resonancia magnética de corazón, con la finalidad de calcular con exactitud el volumen telediastólico, telesistólico y fracción de eyección concluyendo que la determinación de los volúmenes del ventrículo izquierdo mediante la ecocardiografía tridimensional tuvo alta correlación con los valores obtenidos en la resonancia magnética; por lo tanto, la determinación del volumen del ventrículo izquierdo y el cálculo de la fracción de eyección mediante

la ecocardiografía tridimensional constituye un método más rápido, exacto y eficaz que los métodos bidimensionales convencionales.¹¹

Ventriculografía isotópica con adquisición sincronizada múltiple (MUGA)

Es una prueba no invasiva que utiliza eritrocitos marcados con tecnecio 99 (99Tc). La determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por MUGA tiene menor variabilidad entre observadores y no utiliza el modelo geométrico; por lo tanto, junto con la ecocardiografía, es el método más aceptado para valorar la fracción de eyección en pacientes que reciben quimioterapia. Esta prueba puede realizarse con el paciente en reposo o en ejercicio, y ayuda a detectar la disfunción ventricular en etapas tempranas.

Entre sus desventajas comprende la exposición a la radioactividad y la limitada información de la estructura cardíaca.¹¹

IV.1.8. Tratamiento

Actualmente no existen tratamientos específicos para la insuficiencia cardíaca inducida por quimioterapia, por lo que se prescribe el uso de los medicamentos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva:

A.B-bloqueadores

El Carvedilol es un B-bloqueador con propiedades vasodilatadoras, antioxidantes y quelantes de hierro, ha demostrado su utilidad como cardioprotector en pacientes que reciben antraciclinas.²⁴

El efecto cardioprotector del Carvedilol se debe a que ocupa los receptores B y disminuye de manera competitiva su ocupación por las catecolaminas de manera más potente en los receptores Beta-adrenérgicos que en los Alfa1-adrenérgicos; tiene una semivida de 6 a 8 h., a su vez bloquea los receptores alfa-1 y se cree que el antagonismo de los receptores alfa es el responsable de los efectos vasodilatadores. El Carvedilol no provoca taquicardia refleja cuando reduce la presión arterial debido a los efectos beta-bloqueantes. Además, el bloqueo alfa evita los efectos vasoconstrictores periféricos que se ocasionan con los bloqueantes beta.

Además de utilizarse para tratar la hipertensión arterial esencial y la insuficiencia cardíaca congestiva que son unas de las complicaciones de los quimioterapéuticos, el Carvedilol también parece atenuar la peroxidación de los lípidos iniciada por los radicales libres de oxígeno e inhibir la mitogénesis del músculo liso vascular, al margen del bloqueo de los receptores adrenérgicos. Por lo que podría ser un compuesto cardioprotector en los individuos con alto riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva.

La dosis común de inicio del Carvedilol para la hipertensión arterial es de 6.25 mg cada 12 h. El Carvedilol reduce la mortalidad en enfermos con insuficiencia cardíaca con una dosis inicial de 3,125 mg dos veces al día durante 2 semanas pudiéndose aumentar según sea óptimo para el paciente.²⁵

Según estudio realizado por Kalay y colaboradores en donde distribuyeron en forma aleatoria a 50 pacientes en quimioterapia con antraciclinas a recibir Carvedilol 12 mg o placebo. Tras seis meses, los pacientes del grupo control tuvieron una fracción de eyección significativamente más baja, así como diámetros sistólicos y diastólicos del ventrículo izquierdo incrementados, en comparación al grupo que recibió Carvedilol.²⁵

B. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

El efecto cardioprotector de los IECA se debe a que estos fármacos actúan en el sistema renina-angiotensina, inhibiendo la enzima convertidora de angiotensina (ECA), bloqueando la transformación de la angiotensina I en angiotensina II, que tiene actividad de vasoconstricción y retención de sodio. A su vez, interviene catalizando la degradación de la bradicinina. La inhibición de este proceso incrementa la concentración de bradicinina (sustancia vasodilatadora) y puesto que ésta estimula la síntesis de prostaglandinas, ambas sustancias pueden contribuir a los efectos farmacológicos de los IECA, teniendo efectos notorios en la hipertensión arterial. El gasto y frecuencia cardíaca no cambian de manera significativa. A diferencia de los vasodilatadores directos, estos fármacos no causan activación simpática refleja y se pueden usar con seguridad en personas con cardiopatía isquémica.

Existe un sistema paralelo donde la angiotensina en el tejido cardiaco puede provocar cambios tróficos, como la hipertrofia cardiaca. La enzima convertidora que participa en la síntesis de la angiotensina II hística también se inhabilita por acción de estos fármacos. Por lo que, fueron aprobados como extremadamente útiles para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

El Enalapril es un profármaco oral que se convierte por hidrólisis en un inhibidor de la enzima convertidora, enalaprilato, que es el metabolito activo que posee los efectos cardioprotectores. Las concentraciones máximas de enalaprilato se presentan 3 a 4 h después de la dosis del Enalapril. La semivida de éste es de 11 horas. Su dosis habitual es de 10 a 20 mg, una o dos veces al día. Las dosis de 10 a 80 mg una vez al día son eficaces en la mayoría de los pacientes. Estos medicamentos suelen emplearse en hipertensión arterial con una dosis inicial recomendada de 5 a 20 mg una vez al día, en insuficiencia cardiaca la dosis inicial recomendada normalmente es de 2,5 mg una vez al día y esta puede ir aumentando hasta conseguir el efecto terapéutico apropiado para el paciente.²⁵

El efecto cardioprotector de los IECA fue evaluado en un estudio que incluyó 473 pacientes con cáncer de mama tratados con antraciclinas en altas dosis. 114 pacientes presentaron un incremento precoz de troponina y fueron distribuidos en forma aleatoria a recibir IECA versus placebo. El grupo que recibió placebo mostró una caída significativa asociado a un incremento de los diámetros ventriculares, en comparación al grupo que recibió IECA que no mostró modificaciones significativas de la FEVI por lo tanto se apoya el uso de los IECA para minimizar el impacto de los fármacos cardiotóxicos.²⁴

C. Estatinas

Los efectos antioxidantes y antiinflamatorios de las Estatinas pudieran tener un potencial rol cardioprotector. En un modelo animal, Fluvastina redujo el estrés oxidativo por antraciclinas al aumentar la expresión de superóxido-dismutasa mitocondrial, limitando la inflamación cardiaca. Estudios observacionales sugieren que las Estatinas se asocian a una reducción del riesgo de falla cardiaca en mujeres con cáncer de mama.

D. Dexrazoxano

Es un quelante del hierro EDTA-simil, que se une a este y reduce la formación de radicales superóxidos causantes de daño oxidativo miocárdico. Además, pareciera tener un efecto sobre la estabilidad de las hebras de ADN a nivel cardiaco, promoviendo la acción de topoisomerasa-II-B. Su eficacia ha sido apoyada por una reciente revisión Cochrane, siendo recomendada actualmente para pacientes con cáncer de mama metastásico que hayan recibido una dosis acumulada de Doxorubicina mayor de 300 mg/m². Su uso no se ha masificado, principalmente por cuestionamiento respecto a que pudiera disminuir la eficacia antineoplásica de las antraciclinas, neoplasias secundarias o posibles efectos aditivos mielosupresores.²⁴

IV.1.9. Complicaciones

Entre las complicaciones cardiovasculares de origen tóxico, la más frecuente en desarrollarse es la falla cardiaca con disfunción sistólica ventricular y en los menores de los casos, hipertensión o hipotensión arterial, arritmias, isquemia miocárdica, fenómenos tromboembólicos y pericarditis.^{26, 27}

IV.1.10. Prevención

Ya que el corazón es el órgano más vulnerable a la toxicidad, se deben identificar los pacientes que están en riesgo de desarrollar una disfunción cardiaca, valorar la exposición a los fármacos cardiotóxicos, con un buen control de las dosis se puede prevenir su aparición. Para minimizar el riesgo durante la administración de la terapia es recomendable incorporar cardioprotectores al tratamiento y la supervisión de los pacientes durante el tratamiento mediante seguimiento clínico, estudios de imágenes (ecocardiografía cardiaca, medicina nuclear y resonancia magnética), medición de biomarcadores (troponinas, péptido natriurético y su remisión al cardiólogo).²⁸

V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Cardiotoxicidad	La toxicidad producida por agentes antineoplásicos que afectan al corazón.	Grado I Grado II Grado III	Nominal
Caída del Strain	Método utilizado para estimar el porcentaje de variación comparando los datos obtenidos de un estudio basal con otro.	Caída relativa <8% Caída relativa entre 8-15% Caída relativa mayor a 15%	De Razón
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio.	Años cumplidos	Numérica
Sexo	Estado fenotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece un Individuo.	Femenino Masculino	Nominal
IMC	Método utilizado para estimar la cantidad de grasa corporal que tiene una persona según su peso y talla.	Bajo Peso Normal Pre-obeso Obeso Tipo I Obeso Tipo II Obeso Tipo III	De Razón
Riesgo de cardiotoxicidad por Quimioterapéutico	Probabilidad que posee el quimioterapéutico de causar daño en el corazón.	Riesgo Alto Riesgo Moderado Riesgo Bajo	Nominal
Tipo de Cáncer	Sitio primario de origen en donde células anómalas se dividen sin control y destruyen tejidos corporales.	Órgano afectado	Nominal
Quimioterapéutico	sustancias que impiden el desarrollo, crecimiento, o proliferación de células tumorales malignas	Esquema quimioterapéutico	Nominal

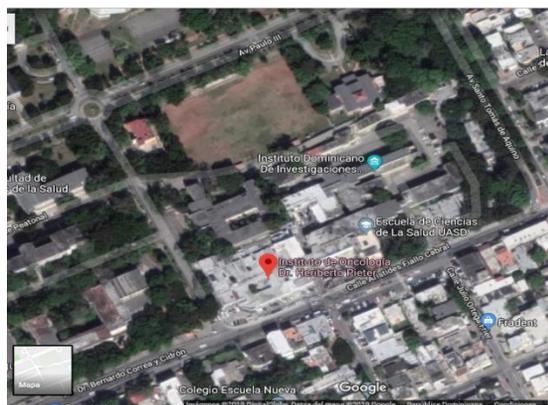
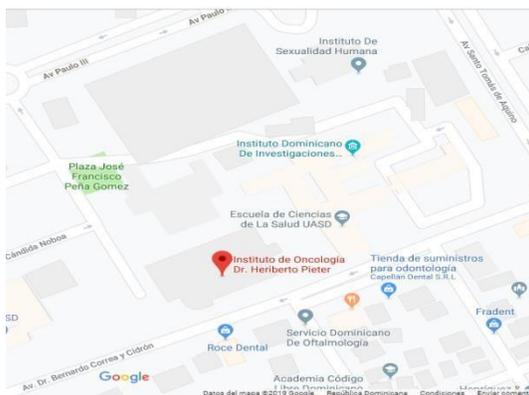
VI. MATERIAL Y MÉTODOS

VI.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, aleatorizado, con el objetivo de comparar el efecto cardioprotector del Enalapril versus Carvedilol frente a la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia en pacientes del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2020 en Santo Domingo. (Ver anexo XII.1 Cronograma).

VI.2. Área de estudio

El estudio tuvo lugar en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, que está localizado en Av. Dr. Bernardo Correa y Cidrón 1, Distrito Nacional, República Dominicana. Está delimitado al norte por la Av. José Contreras, al sur por la Av. Dr. Bernardo Correa y Cidrón, al este por la Av. Santo Tomás de Aquino y al oeste por la Av. Alma Mater (Ver mapa cartográfico y vista aérea).



VI.3. Universo

El universo estuvo representado por todos los pacientes oncológicos que asistan al Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter de Santo Domingo de Guzmán, 2020.

VI.4. Muestra

La muestra estuvo representado por 60 pacientes con diagnóstico oncológico que iniciaron quimioterapia, donde 30 pacientes recibieron el fármaco Enalapril 2.5 mg y los otros 30 recibió Carvedilol 3.125 mg.

VI.5. Criterios

VI.5.1. De inclusión

1. Paciente con diagnóstico oncológico de cualquier tipo de cáncer.
2. Adultos (≥ 18 años).
3. Con indicación de tratamiento quimioterapéutico.
4. Ambos sexos.

VI.5.2. De exclusión

1. Barrera del idioma.
2. Negarse a participar
3. Con diagnóstico previo de cardiopatía estructural.
4. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 50 por ciento determinada en un ecocardiograma.
5. Paciente que haya recibido o esté recibiendo algún esquema de quimioterapia o fármaco cardiotoxico.
6. Paciente con antecedente de hipertensión arterial, arritmia, enfermedad renal, hepática, pulmonar o falla orgánica conocida.
7. Paciente con alguna lesión en el tórax que impida la adquisición de imágenes.

VI.6. Instrumento de recolección de los datos

Se elaboró un instrumento de recolección de datos que contiene 8 preguntas, 3 Abiertas y 5 Cerradas, contiene datos sociodemográficos tales como edad, sexo, datos antropométricos, datos relacionados con la cardiotoxicidad, tales como grado de la cardiotoxicidad, diagnóstico oncológico, tipo de esquema quimioterapéutico

a utilizar y caída del strain global longitudinal. (Ver anexo XII.2 Instrumento de recolección de datos).

VI.7. Procedimiento

Se sometió el anteproyecto a la Unidad de Investigación de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU) y a la Unidad de Enseñanza del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Peter para su evaluación y aprobación.

Una vez fue aprobado en dichas instancias, se procedió a seleccionar los pacientes que asistían al área de consulta de la unidad de cardiología en los días laborales de lunes a viernes durante las horas de la mañana y la tarde, en el año 2020, que cumplieron con los criterios de inclusión para participar en la investigación. Una vez seleccionado los pacientes, se procedió a leerle y explicarle el formulario de consentimiento informado (Ver anexo XII.4. Consentimiento informado), que en los casos que decidieron participar en el estudio, se les solícito la firma. Más adelante, se procedió a realizar una examinación general del participante mediante un breve interrogatorio y examen físico para la recolección de datos relevantes para la investigación, como es la edad, genero, datos antropométricos, como el peso en kilogramos y la talla en metros mediante una balanza para medir el IMC (Ver anexo XII.3 Tabla IMC según Organización Mundial de la Salud), el diagnóstico oncológico del participante, el tipo de fármaco quimioterapéutico a utilizar y se realizó un electrocardiograma para descartar comorbilidades y ecocardiograma con strain basal con el fin de tener datos control previo a la quimioterapia para ser entregadas una semana después.

Posteriormente que el paciente entregó los estudios correspondientes, se seleccionarán de manera aleatoria 30 pacientes de los 60 que recibirán Enalapril 2.5 mg y el restante recibió Carvedilol 3.125 mg dos días antes de la quimioterapia. Una vez recibido el esquema quimioterapéutico, a ambos participantes se les realizaron estudios ecocardiográficos con strain a los tres meses después de la quimioterapia, buscando alteración del mismo pos-exposición a quimioterapia, se le dio seguimiento al participante mediante llamadas telefónicas, recordándole las fechas establecidas para ir al consultorio.

VI.8. Tabulación

Los datos obtenidos fueron tabulados a través de programas computarizados tales como: SPSS y Excel.

VI.9. Análisis

Las informaciones obtenidas se analizaron en frecuencia simple.

VI.10. Consideraciones éticas

El presente estudio será ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki²⁹ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).³⁰ El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo serán sometidos a revisión en la Escuela de Medicina, acompañado de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de Enseñanza del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implicó la recolección de algunos datos de los participantes. Los mismos fueron manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información, y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por los investigadores. Todos los participantes identificados durante esta etapa fueron abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para realizarse algunos estudios relevantes para la investigación.

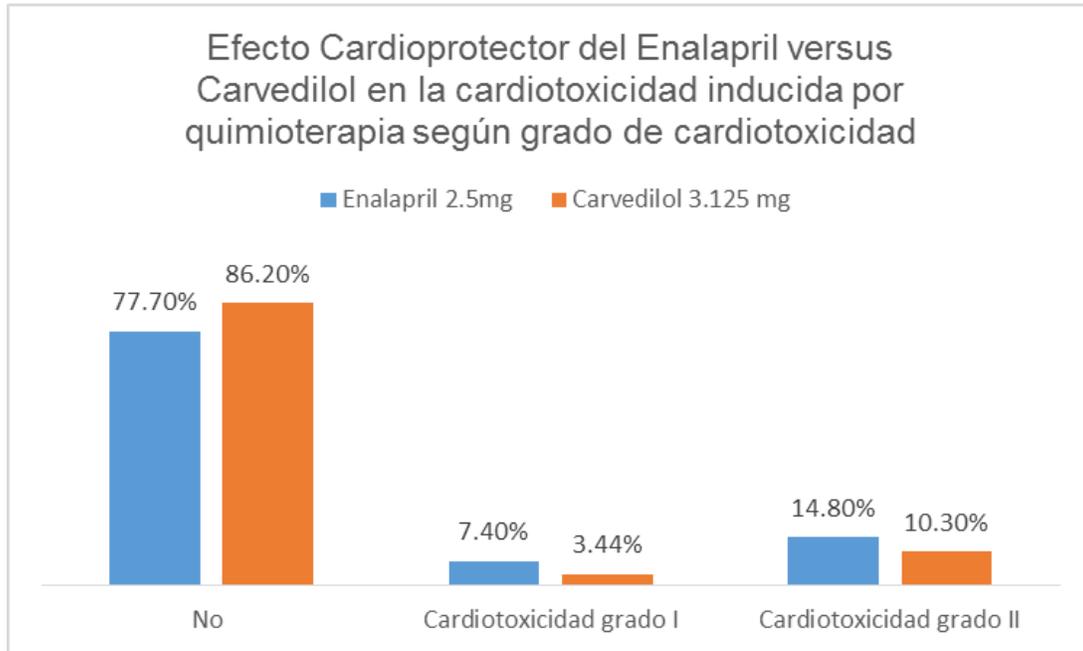
Finalmente, Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as participantes en los expedientes clínicos fueron protegidos en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada y contenida en el instrumento.

VII. RESULTADOS

Tabla 1. Efecto Cardioprotector del Enalapril versus Carvedilol en la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia en pacientes del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2020 según grado de cardiotoxicidad

Efecto Cardioprotector según grado de cardiotoxicidad			
Cardiotoxicidad	Total	Cardioprotector	
		Enalapril 2.5mg (%)	Carvedilol 3.125 mg (%)
No	46	21 (77.7)	25 (86.2)
Cardiotoxicidad grado I	3	2 (7.4)	1 (3.4)
Cardiotoxicidad grado II	7	4 (14.8)	3 (10.3)
Total	56	27	29

Fuente: Instrumento de recolección.



Fuente: Tabla 1

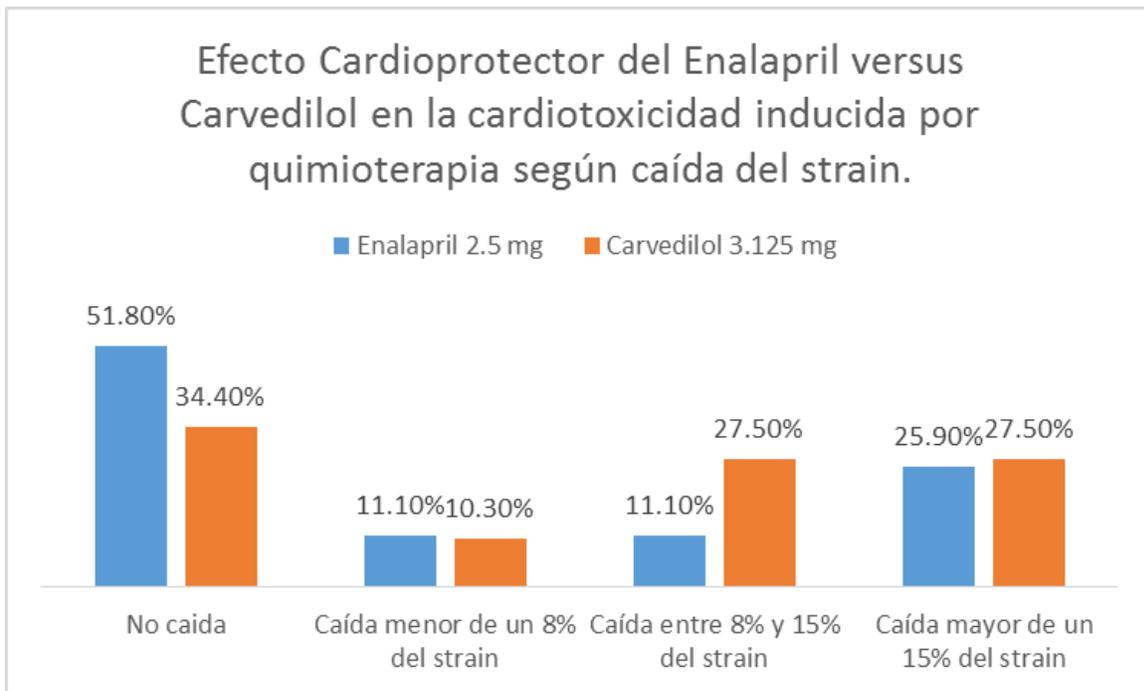
La muestra fue de 56 pacientes que cumplían los criterios de inclusión dividido en dos grupos, 27 Enalapril y 29 Carvedilol, donde el grupo Carvedilol un 86.2 por ciento no desarrolló cardiotoxicidad según la medida de la Fracción de eyección, un 3.44 por ciento cardiotoxicidad grado I y un 10.3 por ciento cardiotoxicidad grado

II a diferencia del Enalapril que presentó un 77.7 por ciento sin cambios de la Fracción de eyección, un 7.4 por ciento en cardiotoxicidad grado I y un 14.8 por ciento cardiotoxicidad grado II.

Tabla 2 Efecto Cardioprotector del Enalapril versus Carvedilol en la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia en pacientes del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2020 según caída del strain.

Cardioprotector	Total	No hubo caída del Strain	Caída menor de un 8% del strain	Caída entre 8% y 15% del strain	Caída mayor de un 15% del strain
Enalapril 2.5 mg	27	14 (51.8%)	3 (11.1%)	3 (11.1%)	7 (25.9%)
Carvedilol 3.125 mg	29	10 (34.4%)	3 (10.3%)	8 (27.5%)	8 (27.5%)

Fuente: Instrumento de recolección



Fuente: Tabla 2

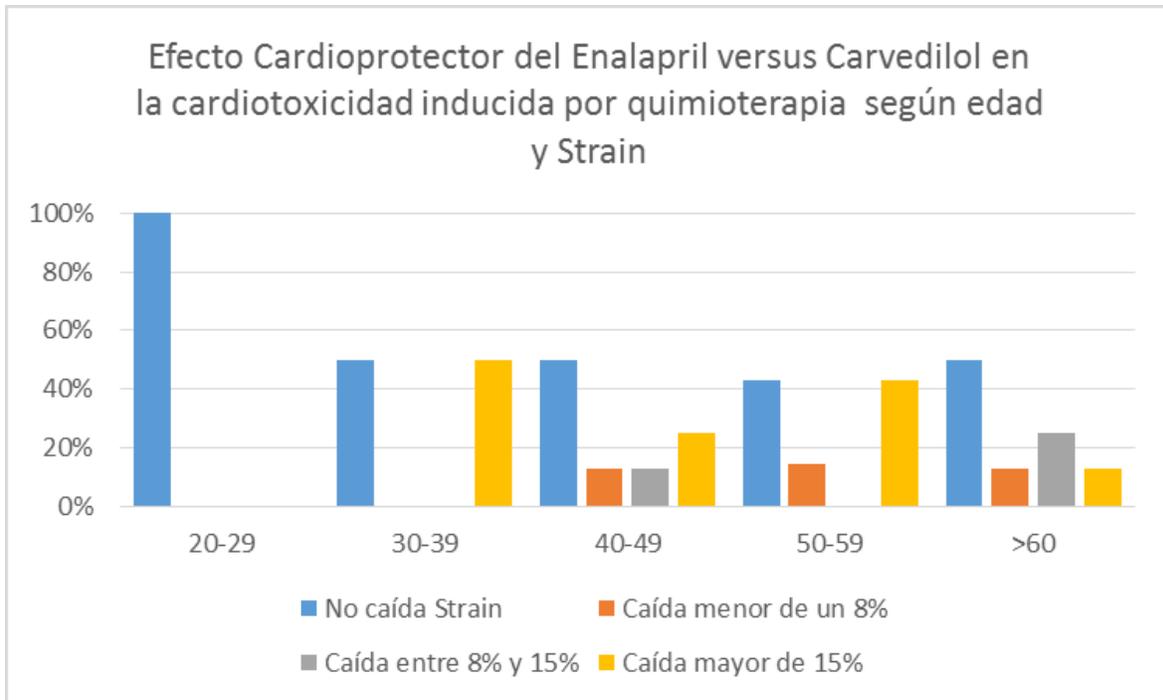
De los 27 pacientes que tomaron Enalapril, 51.8 por ciento no presentaron caídas del SGL, un 11.1 por ciento presentaron caída menor de 8%, un 11.1 por ciento

caída entre 8 y 15% y un 25.9 por ciento presentaron una caída mayor de 15%. De los 29 pacientes que tomaron Carvedilol, un 34.4 por ciento no presentaron caídas del SGL, un 10.3 por ciento presentaron caída menor de 8%, un 27.5 por ciento presentaron caída entre un 8 y 15% y un 27.5 por ciento presentaron una caída mayor de 15%.

Tabla 3. Efecto Cardioprotector del Enalapril versus Carvedilol en la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia en pacientes del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter según edad y deterioro del strain.

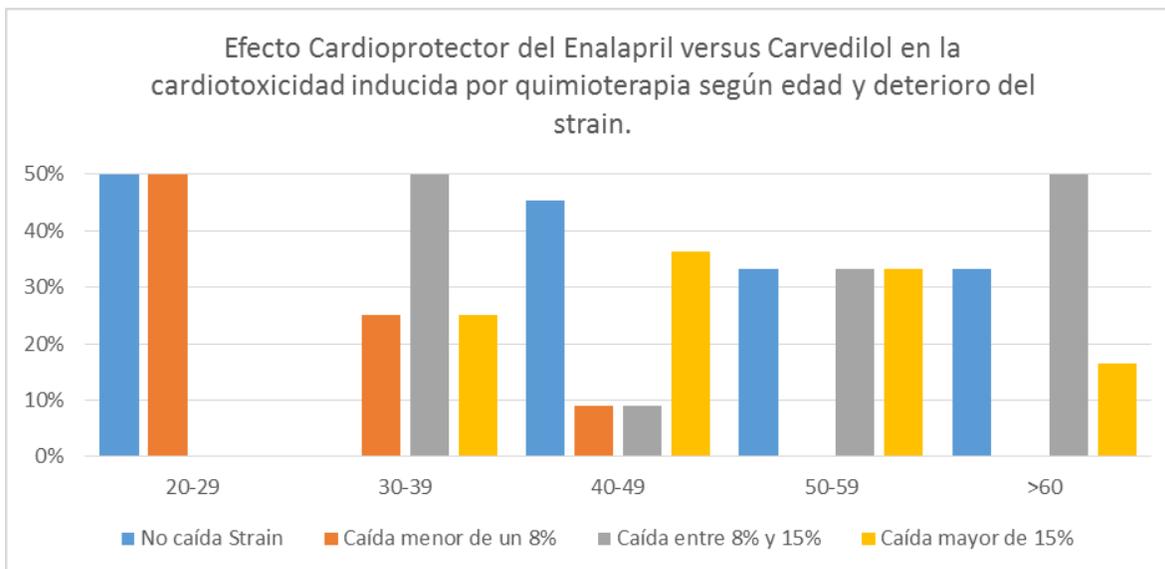
Cardio-protector	Edad / SGL	Total	No caída	< 8%	8 -15%	>15%
Enalapril 2.5 mg	<20	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	20-29	2 (7.4%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	30-39	2 (7.4%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)
	40-49	9 (33.3)	5 (55%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)
	50-59	7 (25.9)	3 (42.8%)	1 (14.2%)	0 (0%)	3 (42.8%)
	>60	7 (25.9)	3 (42.8%)	1 (14.2%)	2 (28.5%)	1 (14.2%)
	TOTAL	27 (100%)	14	3	3	7
Carvedilol 3.125 mg	<20	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	20-29	2 (6.8%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)
	30-39	4 (13.7%)	0 (0%)	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)
	40-49	11 (37.9%)	5 (45.4%)	1 (9%)	1 (9%)	4 (36.4%)
	50-59	6 (20.6%)	2 (33.3%)	0 (0%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)
	>60	6 (20.6%)	2 (33.3%)	0 (0%)	3 (50%)	1 (16.6%)
	TOTAL	29 (100%)	10	3	8	8

Fuente: Instrumento de recolección



Fuente: Tabla 3

De los 27 pacientes que tomaron Enalapril, se observa que el rango de edad con mayor frecuencia es el de 40 - 49 años, donde de esos un 55.5 por ciento no desarrollo caída del strain, un 11.1 por ciento presento una caída menor de 8 por ciento, un 11.1 por ciento una caída entre 8 y 15 por ciento y el 22.2 por ciento restante una caída mayor de 15 por ciento. Los siguientes seguidos en frecuencia son los rangos comprendidos entre 50 – 59 donde de esos un 42.8 por ciento no desarrolló caída, un 14.2 por ciento una caída menor de un 8 por ciento y un 42.8 por ciento una caída mayor de 15 por ciento. Seguidos en frecuencia los pacientes con una edad mayor de 60 años donde de esos, un 42.8 por ciento no desarrollo caída, un 14.2 por ciento desarrollo una caída menor de un 8 por ciento, un 28.5 por ciento una caída entre 8 y 15 por ciento y un 14.2 por ciento una caída mayor de 15 por ciento del SGL; seguido por las edades comprendida entre 30- 39 años donde de esos un 0 por ciento no desarrollo caída y el otro 50 por ciento una caída mayor de un 15 por ciento y finalmente las edades comprendida entre 20-29 años ninguno desarrollo caída del SGL.



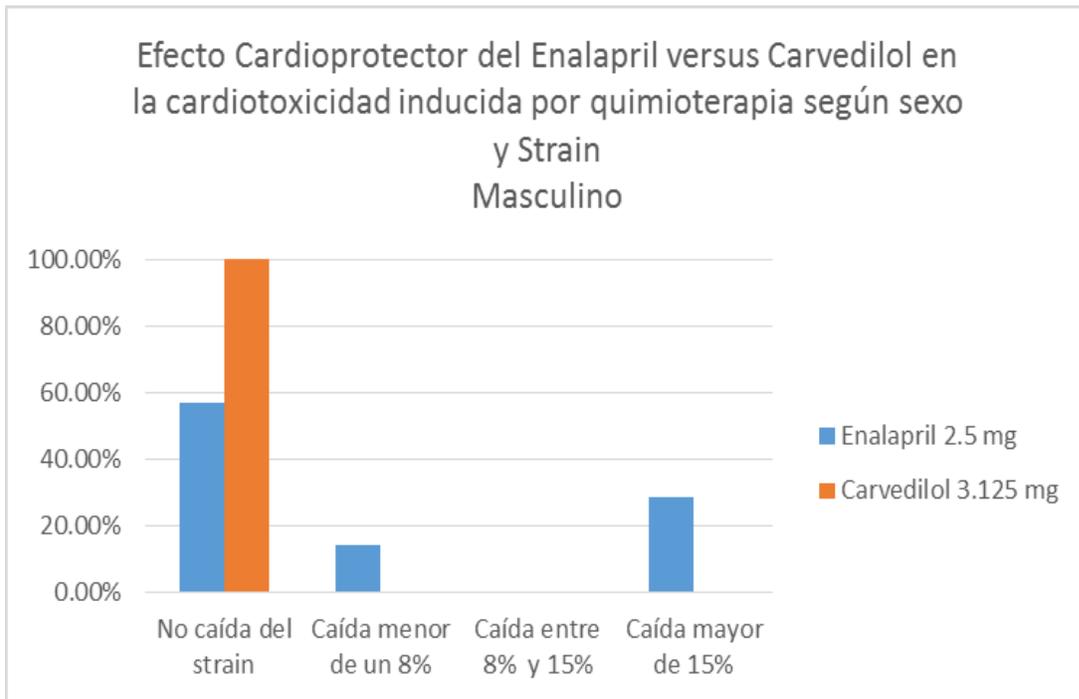
Fuente: Tabla 3

De los 29 pacientes que tomaron Carvedilol, se observa que el rango de edad con mayor frecuencia es el de 40 - 49 años, donde de esos un 45.4 por ciento no desarrollo caída del strain, un 9 por ciento presento una caída menor de 8 por ciento, un 9 por ciento una caída entre 8 y 15 por ciento y el 36.4 por ciento restante una caída mayor de 15 por ciento. Los siguientes seguidos en frecuencia son los rangos comprendidos entre 50 – 59 donde de esos un 33.3 por ciento no desarrolló caída, un 33.3 por ciento una caída entre 8 y 15 por ciento y un 33.3 por ciento desarrollo una caída mayor de un 15 por ciento. Seguidos en frecuencia los pacientes con una edad mayor de 60 años donde de esos, un 33.3 por ciento no desarrollo caída, un 50 por ciento una caída entre 8 y 15 por ciento y un 16.6 por ciento una caída mayor de 15 por ciento del SGL; seguido por las edades comprendida entre 30- 39 años donde de esos un 25 por ciento desarrollo una caída menor de un 8 por ciento, un 50 por ciento una caída entre 8 y 15 por ciento y el otro 25 por ciento una caída mayor de un 15 por ciento y finalmente las edades comprendida entre 20-29 años, un 50 por ciento no presento caída y el otro 50 por ciento una caída menor de un 8 por ciento.

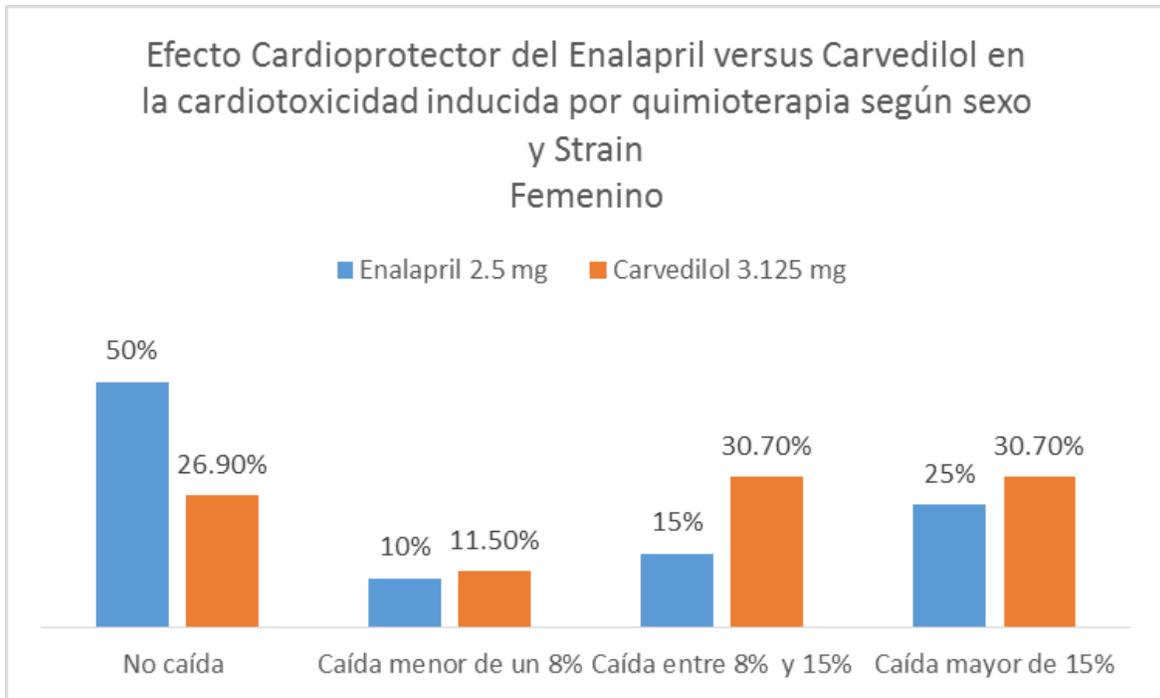
Tabla 4. Efecto Cardioprotector del Enalapril versus Carvedilol en la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia en pacientes del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2020 según sexo y deterioro del Strain

Sexo	Cardioprotector	Total	No caída	<8%	8-15%	> 15%
	SGL					
Masculino	Enalapril 2.5 mg	7	4 (57.1%)	1 (14.2%)	0 (0%)	2 (28.5%)
	Carvedilol 3.125 mg	3	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Femenina	Enalapril 2.5 mg	20	10 (50%)	2 (10%)	3 (15%)	5 (25%)
	Carvedilol 3.125 mg	26	7 (26.9%)	3 (11.5%)	8 (30.7%)	8 (30.7%)

Fuente: Instrumento de recolección



Fuente: Tabla 4



Fuente: Tabla 4

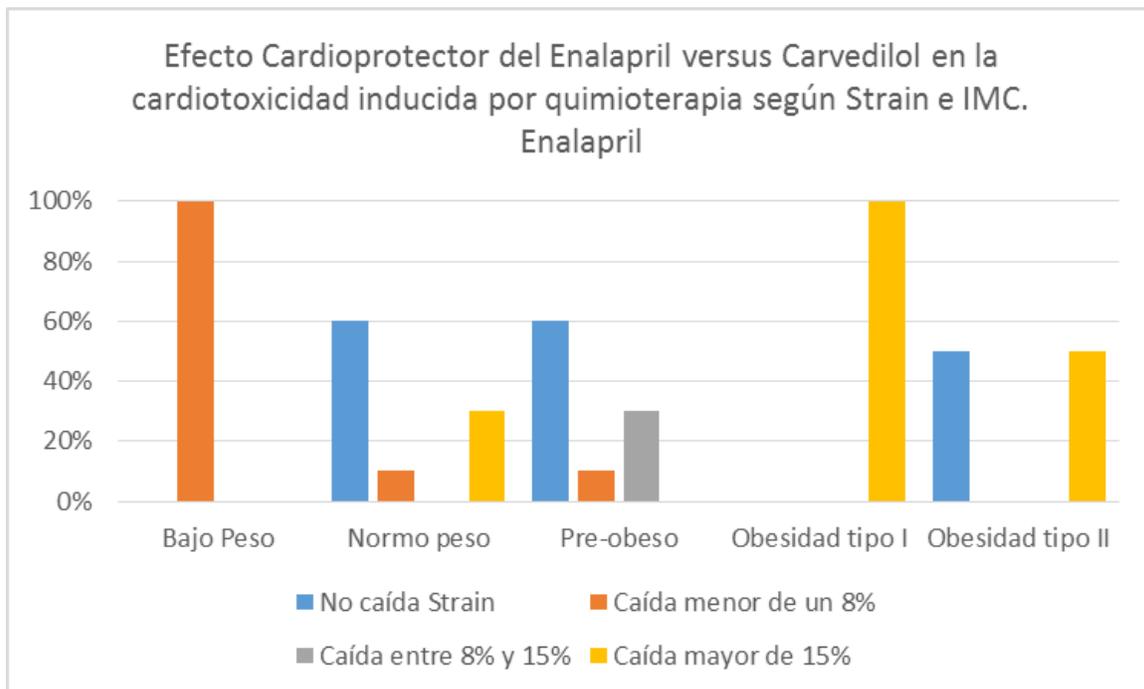
Del total de la muestra recolectada, 10 fueron masculinos donde 7 tomaron Enalapril y 3 Carvedilol. Un 57.1 por ciento que tomaron Enalapril no presentaron cambios en los valores del Strain, un 14.2 por ciento presento una caída menor de un 8 por ciento y un 28.5 por ciento presento una caída mayor de 15% del SGL. En el grupo Carvedilol ninguno de los masculinos presento caída del Strain.

Del total de la muestra recolectada, 46 fueron femeninas donde 20 tomaron Enalapril y 26 tomaron Carvedilol, de las cuales un 50 por ciento que tomaron Enalapril no presentaron cambios en los valores del Strain, a diferencia del Carvedilol que fue solo un 26.9 por ciento. En cuanto a la caída del Strain Global Longitudinal, en el grupo Enalapril, un 10 por ciento de las femeninas presentaron una caída menor de un 8%, un 15 por ciento una caída entre 8-15% y un 25 por ciento una caída mayor de 15%. En cuanto al Carvedilol, un 11.5 por ciento de las femeninas presentaron una caída menor de un 8%, un 30.7 por ciento una caída entre 8-15% y un 30.7 por ciento una caída mayor de 15%.

Tabla 5. Efecto Cardioprotector del Enalapril versus Carvedilol en la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia en pacientes del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2020 según Strain e IMC.

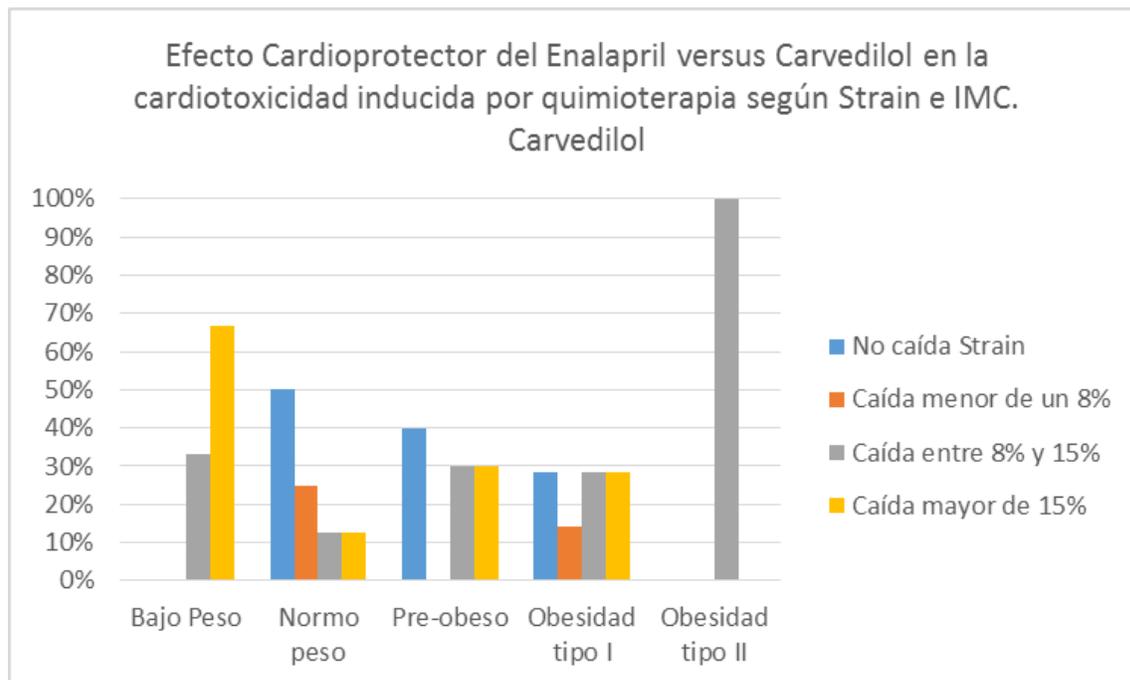
	IMC	Total	No caída	< 8%	8-15%	> 15%
	Enalapril 2.5 mg	Bajo Peso	1	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Normo peso		10	6 (60%)	1 (10%)	0 (0%)	3 (30%)
Pre-obeso		10	6 (60%)	1 (10%)	3 (30%)	0 (0%)
Obesidad tipo I		2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
Obesidad tipo II		4	2 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)
TOTAL		27	14	3	3	7
Carvedilol 3.125 mg		Bajo Peso	3	0 (0%)	0 (0%)	1 (33.3%)
	Normo peso	8	4 (50%)	2 (25%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)
	Pre-obeso	10	4 (40%)	0 (0%)	3 (30%)	3 (30%)
	Obesidad tipo I	7	2 (28.5%)	1 (14.2%)	2 (28.5%)	2 (28.5%)
	Obesidad tipo II	1	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
	TOTAL	29	10	3	8	8

Fuente: Instrumento de recolección.



Fuente: Tabla 5

De 27 pacientes del grupo Enalapril, 1 fue de bajo peso y no desarrollo caída del strain; 10 fueron normopeso donde el 60 por ciento no desarrollo caída del strain, un 10 por ciento una caída menor de 8 por ciento y un 30 por ciento una caída mayor de 15 por ciento; 10 fueron pre-obesos donde un 60 por ciento no desarrollaron caída del strain, un 10 por ciento una caída menor de un 8 por ciento y un 30 por ciento una caída entre 8 y 15 por ciento; 2 fueron obeso tipo I donde todos desarrollaron caída mayor de un 15 por ciento y por ultimo 4 fueron obeso tipo II, donde un 50 por ciento no desarrollo caída del strain y el otro 50 por ciento una caída mayor de 15 por ciento.



Fuente: Tabla 5

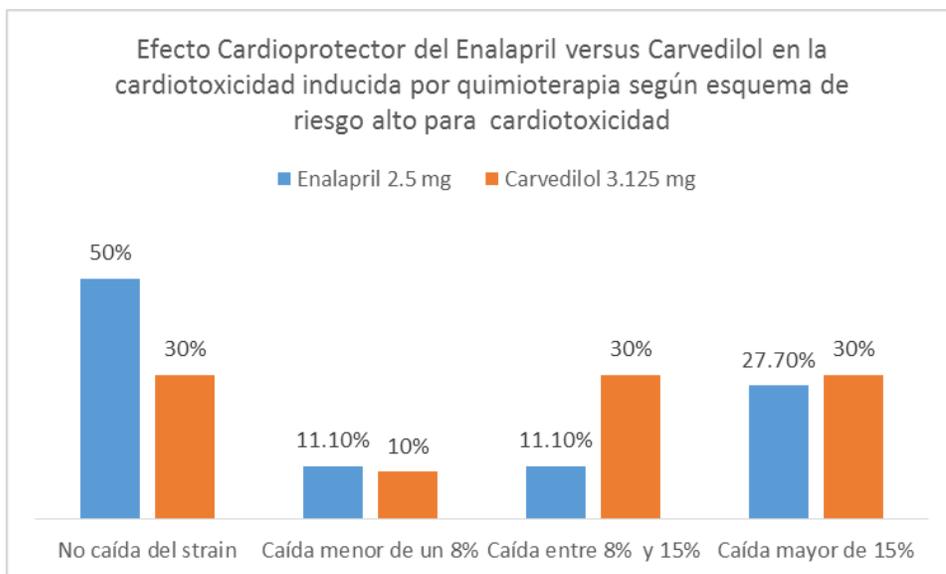
De 29 pacientes del grupo Carvedilol, 3 fueron de bajo peso donde un 33.3 por ciento desarrollo una caída entre 8 y 15 por ciento del strain y un 66.6 por ciento presento una caída mayor de un 15 por ciento; 8 fueron normopeso donde un 50 por ciento no desarrollo caída del strain, un 25 por ciento caída menor de un 8, un 12.5 por ciento caída entre 8 y 15 por ciento del strain y un 12.5 por ciento una caída mayor de un 15 por ciento del strain; 10 fueron pre-obeso donde un 40 por

ciento no presento caída del strain, un 30 por ciento caída entre 8 y 15 por ciento y un 30 por ciento caída mayor de 15 por ciento; 7 fueron obesidad tipo I donde un 28.5 por ciento no desarrollo caída del strain, un 14.2 por ciento una caída menor de un 8 por ciento, un 28.5 por ciento una caída entre 8 y 15 por ciento y un 28.5 por ciento una caída mayor de 15 por ciento; y finalmente 1 fue obeso tipo II donde ese desarrollo una caída entre 8 y 15 por ciento.

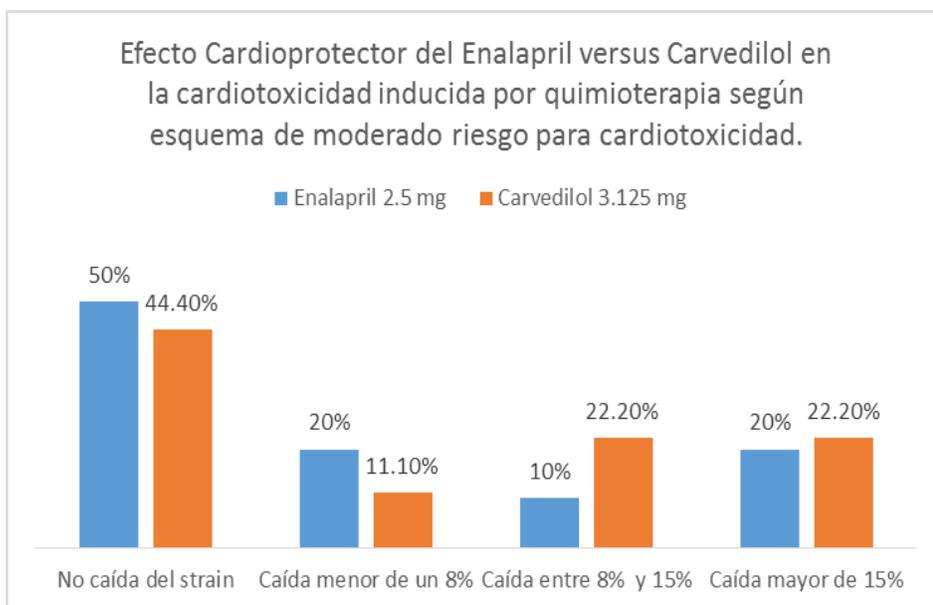
Tabla 6 Efecto Cardioprotector del Enalapril versus Carvedilol en la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia en pacientes del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2020 según esquema de riesgo alto y moderado para cardiotoxicidad

Riesgo alto					
Cardioprotector SGL	No caída	< 8%	8% - 15%	> 15%	Total
Enalapril 2.5 mg	9 (50%)	2 (11.1%)	2 (11.1%)	5 (27.7%)	18
Carvedilol 3.125 mg	6 (30%)	2 (10%)	6 (30%)	6 (30%)	20
Riesgo moderado					
Enalapril 2.5 mg	5 (50%)	2 (20%)	1 (10%)	2 (20%)	10
Carvedilol 3.125 mg	4 (44.4%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)	9

Fuente: Instrumento de recolección



Fuente: Tabla 6



Fuente: Tabla 6

De 27 pacientes que tomaron Enalapril, 18 tenían un esquema quimioterapéutico de alto riesgo para cardiotoxicidad donde un 50 por ciento no presentaron caída del Strain Global Longitudinal, un 11.1 por ciento presentaron caída menor de un 8%, un 11.1 por ciento caída entre 8 y 15% y un 27.7 por ciento caída mayor de 15%. Mientras que los 29 pacientes que tomaron Carvedilol, 20 tenían esquema de alto riesgo para cardiotoxicidad, de esos, un 30 por ciento no desarrollaron

caída del SGL, un 10 por ciento caída menor de 8%, un 30 por ciento caída entre 8% y 15% y un 30 por ciento caída mayor de 15%.

De 27 pacientes que tomaron Enalapril, 10 tenían esquema quimioterapéutico de moderado riesgo para cardiotoxicidad donde un 50 por ciento no presentaron caída del Strain Global Longitudinal, un 20 por ciento presentaron caída menor de un 8%, un 10 por ciento caída entre un 8 y 15% y un 20 por ciento caída mayor de un 15% del SGL. Sin embargo, en 29 pacientes que estaban en el grupo Carvedilol, 9 tenían un esquema quimioterapéutico de moderado riesgo para cardiotoxicidad donde un 44.4 por ciento no presentaron caída, un 11.1 por ciento presentaron caída menor de un 8%, un 22.2 por ciento presentaron caída entre 8 y 15% y un 22.2 por ciento una caída mayor de un 15%.

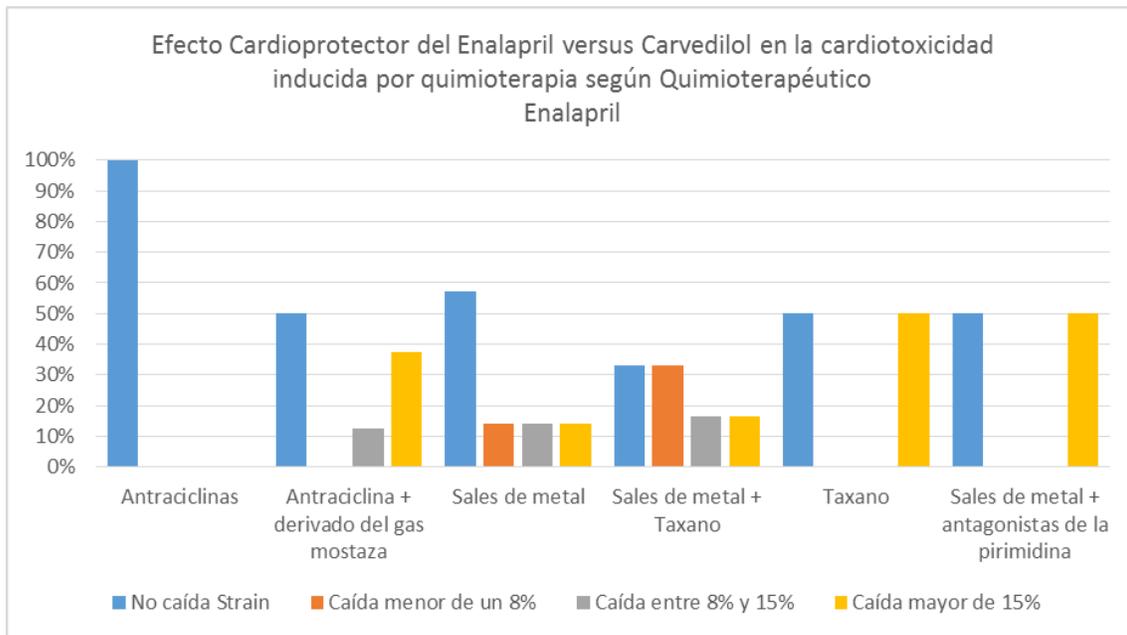
Tabla 7. Efecto Cardioprotector del Enalapril versus Carvedilol en la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia en pacientes del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2020 según Quimioterapéutico

Tabla 7.1 Enalapril

Enalapril 2.5 mg					
Quimioterapéutico	No caída Strain	Caída menor de un 8%	Caída entre 8% y 15%	Caída mayor de 15%	Total
Antraciclinas	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2
Antraciclina + derivado del gas mostaza	4 (50%)	0 (0%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)	8
Sales de metal	4 (57.1%)	1 (14.2%)	1 (14.2%)	1 (14.2%)	7
Sales de metal + Taxano	2 (33.3%)	2 (33.3%)	1 (16.6%)	1 (16.6%)	6
Taxano	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	2

Sales de metal + antagonistas de la pirimidina	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	2
--	---------	--------	--------	---------	---

Fuente: Instrumento de recolección de datos



Fuente: Tabla 7.1

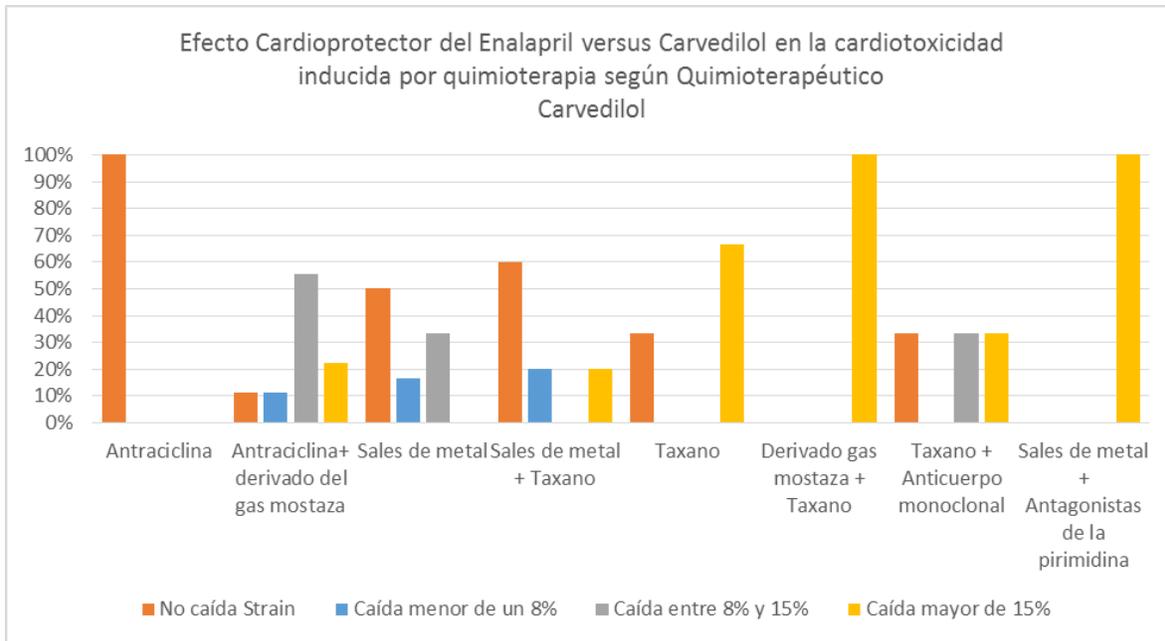
De los 27 pacientes que tomaron Enalapril, el grupo que tomó antraciclinas no mostró caída del SGL, 8 pacientes tomaron antraciclinas + derivado del gas mostaza, de los cuales 50 por ciento no presentaron caída del SGL, 12.5 por ciento presentaron caída entre el 8-15% y 37.5 por ciento presentaron una caída mayor de un 15% en el SGL, 7 pacientes tomaron sales de metal de los cuales 57.14 por ciento no presentaron caída del SGL, 14.29 por ciento presentaron caída menor de un 8%, 14.29 por ciento presentó caída entre el 8-15% y 14.29 por ciento presentó caída mayor de un 15% en el SGL, 6 pacientes tomaron sales de metal + taxano de los cuales 33.33 por ciento no presentaron caída del SGL, 33.33 por ciento presentaron caída menor de un 8%, 16.67 por ciento presentaron caída entre el 8-15% y 16.67 por ciento presentaron caída mayor de un 15% en el SGL, 2 pacientes tomaron taxano de los cuales 50 por ciento no presentaron caída del SGL y 50 por ciento presentaron caída mayor de un 15% en el SGL, 2 pacientes tomaron sales

de metal + antagonistas de la pirimidina de los cuales 50 por ciento no presentaron caída del SGL y 50 por ciento presentaron caída mayor de un 15% en el SGL.

Tabla 7.2 Carvedilol

Carvedilol 3.125 mg					
Quimioterapia péptica	No caída Strain	Caída menor de un 8%	Caída entre 8% y 15%	Caída mayor de 15%	Total
Antraciclina	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Antraciclina + derivado del gas mostaza	1 (11.1%)	1 (11.1%)	5 (55.5%)	2 (22.2%)	9
Sales de metal	3 (50%)	1 (16.6%)	2 (33.3%)	0 (0%)	6
Sales de metal + Taxano	3 (60%)	1 (20%)	0 (0%)	1 (20%)	5
Taxano	1 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (66.6%)	3
Derivado gas mostaza + Taxano	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1
Taxano + Anticuerpo monoclonal	1 (33.3%)	0 (0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	3
Sales de metal + Antagonistas de la pirimidina	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1

Fuente: Instrumento de recolección de datos



Fuente: Tabla 7

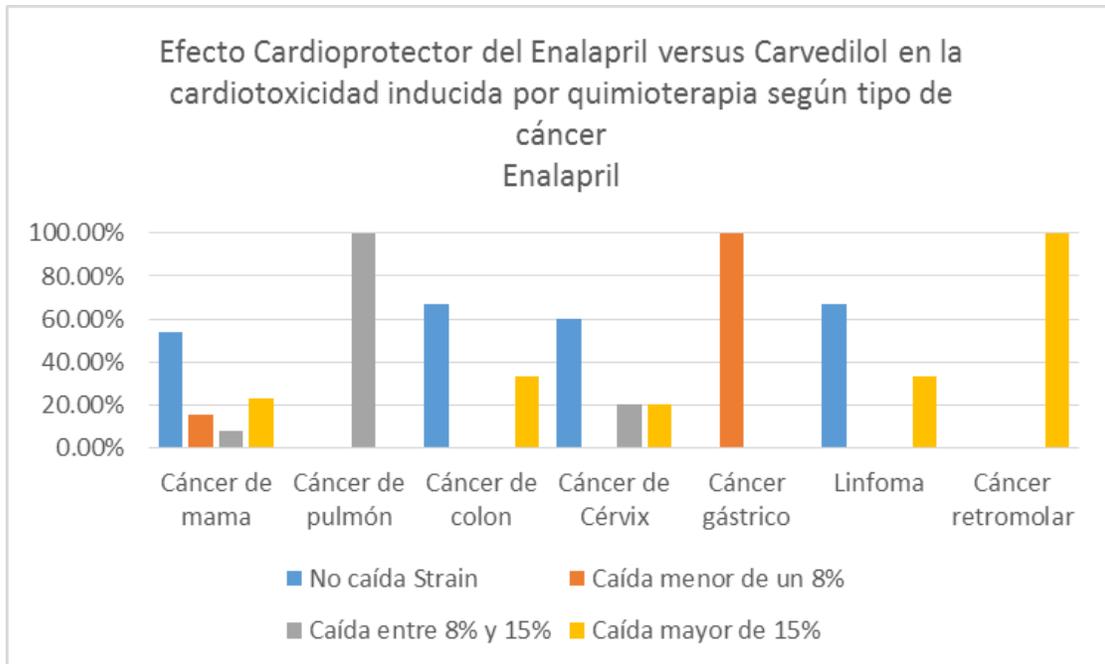
De los 29 pacientes que tomaron Carvedilol, el grupo que tomó antraciclinas no mostró caída del SGL, 9 pacientes tomaron antraciclinas + derivado del gas mostaza, de los cuales 11.11 por ciento no presentaron caída del SGL, 11.11 por ciento presentaron caída menor de un 8%, 55.56 por ciento presentaron caída entre el 8-15% y 22.22 por ciento presentaron una caída mayor de un 15% en el SGL, 6 pacientes tomaron sales de metal de los cuales 50 por ciento no presentaron caída del SGL, 16.67 por ciento presentaron caída menor de un 8% y 33.33 por ciento presentaron caída entre el 8-15% en el SGL, 3 pacientes tomaron sales de metal + taxano de los cuales 60 por ciento no presentaron caída del SGL, 20 por ciento presento caída menor de un 8% y 20 por ciento presento caída mayor de un 15% en el SGL, 3 pacientes tomaron taxano de los cuales 33.33 por ciento no presentaron caída del SGL y 66.67 por ciento presentaron caída mayor de un 15% en el SGL, 1 tomo derivado gas mostaza + taxano el cual presento caída del SGL mayor de un 15%, 3 pacientes tomaron taxano + anticuerpo monoclonal de los cuales 33.33 por ciento no presento caída del SGL, 33.33 por ciento presentaron caída entre el 8-15% y 33.33 por ciento presento caída mayor de un

15% en el SGL, 1 paciente tomo sales de metal + antagonistas de la pirimidina el cual presentaron caída del SGL mayor de un 15%.

Tabla 8 Efecto Cardioprotector del Enalapril versus Carvedilol en la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia en pacientes del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2020 según tipo de cáncer

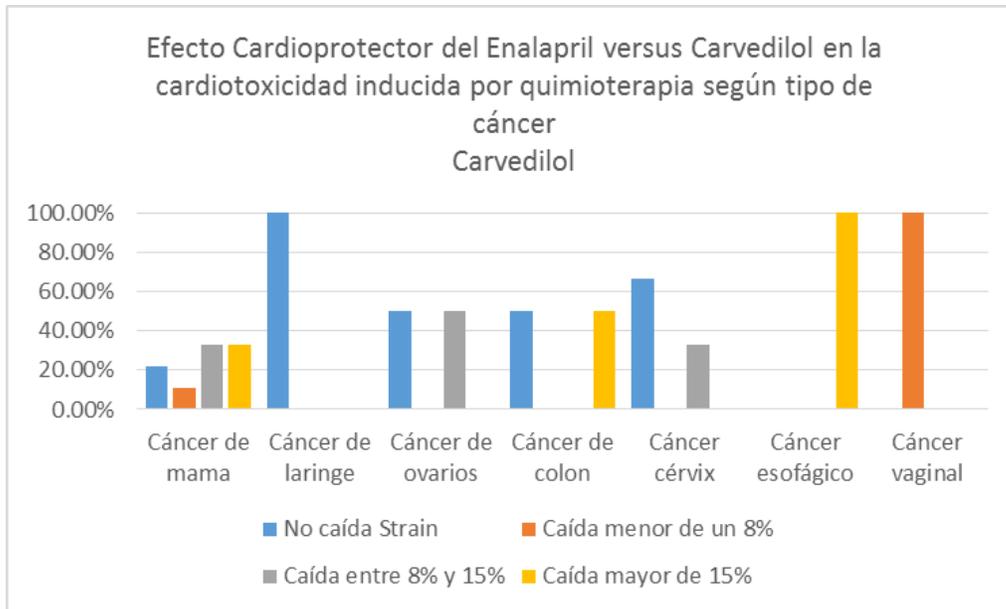
	Cáncer	No caída	< 8%	8-15%	> 15%	Total
Enalapril 2.5 mg	Mama	7 (53.8%)	2 (15.3%)	1 (7.6%)	3 (23%)	13
	Pulmón	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1
	Colon	2 (66.6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33.3%)	3
	Cérvix	3 (60%)	0 (0%)	1 (20%)	1 (20%)	5
	Gástrico	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1
	Linfoma	2 (66.6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33.3%)	3
	Retromolar	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1
	Carvedilol 3.125 mg	Mama	4 (22.2%)	2 (11.1%)	6 (33.3%)	6 (33.3%)
Laringe		2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2
Ovarios		1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	2
Colon		1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	2
Cérvix		2 (66.6%)	0 (0%)	1 (33.3%)	0 (0%)	3
Esofágico		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1
Vaginal		0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1

Fuente: Instrumento de recolección de datos



Fuente: Tabla 8

De los 27 pacientes del grupo Enalapril, 13 fueron Cáncer de mama donde un 53.8 por ciento no presentaron caída del SGL, un 15.3 por ciento caída menor de 8%, 7.6 por ciento una caída entre 8 y 15% y un 23.07 por ciento una caída mayor de 15% en el SGL. Del total de Cáncer de pulmón solo se presentó un caso y ese mostró una caída entre 8 y 15% del SGL. Del Cáncer de colon se presentaron 3, un 66.6 por ciento no desarrollo caída del SGL y un 33.3 por ciento presento caída mayor a 15%. Del Cáncer de cérvix se presentaron 5 casos, un 60 por ciento no desarrolló caída del SGL, un 20 por ciento presentó caída entre 8 y 15% y un 20 por ciento caída mayor de 15%. Del cáncer gástrico solo se presentó un caso y ese paciente desarrollo una caída menor de 8% del SGL. De los linfomas se presentaron 3 casos donde un 66.6 por ciento no desarrollo caída del SGL y un 33.3 por ciento desarrollo caída mayor a 15%. Del Cáncer retromolar solo se presentó 1 caso y ese paciente desarrollo una caída mayor de 15%.



Fuente: Tabla 8

De los 29 pacientes del grupo Carvedilol, 18 fueron Cáncer de mama donde un 22.2 por ciento no presentaron caída del SGL, un 11.1 por ciento caída menor de 8%, 33.3 por ciento una caída entre 8 y 15% y un 33.3 por ciento una caída mayor de 15% en el SGL. Del total de Cáncer de laringe solo se presentaron 2 casos donde ambos no presentaron caída del SGL. Del Cáncer de ovarios se presentaron 2, un 50 por ciento no desarrollo caída del SGL y un 50 por ciento presentó caída entre 8 y 15%. Del Cáncer de colon solo se presentaron 2 casos donde el 50 por ciento no desarrolló caída del SGL y el otro 50 por ciento desarrolló una caída mayor de 15%. Del Cáncer de cérvix se presentaron 3 casos, un 66.6 por ciento no desarrollo caída del SGL y un 33.3 por ciento presentó caída entre 8 y 15%. Del Cáncer esofágico solo se presentó un caso y ese paciente desarrollo una caída mayor de un 15% del SGL. Del Cáncer vaginal se presentó un caso donde esa paciente desarrollo una caída menor de un 8%.

VIII. DISCUSIÓN

Es importante resaltar que los datos presentes en la investigación fueron recolectados en dos periodos. Uno correspondiente a Enero – Marzo 2020 y el restante durante el periodo Junio – Diciembre 2020 haciendo énfasis en la situación actual sanitaria que vive el mundo. A su vez, en el estudio se presentaron cuatro muertes asociadas a su patología oncológica de base, donde tres pertenecían al grupo de Enalapril, teniendo un total de 27 pacientes para este grupo, y uno al Carvedilol, teniendo un total de 29 paciente para este grupo, por tal motivo, la comparación se realizó en base a un total de 56 pacientes completados para llevar acabo el estudio.

Acorde a la cardiotoxicidad, en este estudio descriptivo, prospectivo, aleatorizado ni el Enalapril ni el Carvedilol a dosis mínima, demostraron cambios significativos de la Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), donde un 77.7 por ciento de los pacientes que tomaron Enalapril y un 86.2 por ciento de los pacientes que tomaron Carvedilol no presentaron variación de la FEVI. Resultado que va acorde al estudio realizado por Guglin, M. y asociados, donde reportó que tanto los pacientes que tomaron Lisinopril como los pacientes que tomaron Carvedilol no presentaron cambios de la Fracción de Eyección y que estas intervenciones con esta familia de medicamento reducen eficazmente la incidencia de la cardiotoxicidad.⁵

En cuanto a los cambios en el Strain Global Longitudinal (SGL) si hubo cambios significativos en los resultados del Strain con el tipo de cardioprotector a utilizar, se observó que el 51.8 por ciento de los pacientes que tomaron Enalapril a 2.5 mg no desarrollaron caídas del Strain, versus un 34.4 por ciento del Carvedilol, con una diferencia de un 17 por ciento entre ambos cardioprotectores. Demostrando mediante este estudio que el Enalapril tuvo una mayor eficacia en la disminución en la incidencia de la cardiotoxicidad medida por SGL, y dando a entender que el SGL ofrece detecciones tempranas del deterioro de la función miocárdica asociada a la cardiotoxicidad por quimioterapia, a diferencia de las mediciones de la FEVI. Este dato también se corrobora en el artículo de Paaladinesh T. donde pone a prueba la capacidad del SGL para monitorizar la función cardiaca e iniciar el uso

precoz de medidas de cardioprotección, estableciendo que el strain global longitudinal es un marcador de función cardíaca mucho más sensible y que la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo es un marcador más tardío para la cardiotoxicidad.³¹

En cuanto a la edad y el cardioprotector no se demostró diferencias significativas de la caída del SGL en ningunos de los grupos de edades.

En cuanto al sexo no se demostró cambios significativos en la prevención de la caída del Strain Global Longitudinal ni en la población masculina ni en la población femenina referente al efecto cardioprotector, ambos fueron igual de eficaces en prevención primaria de la cardiotoxicidad por antineoplásicos, sin embargo se observó que la población que menor número de casos de cardiotoxicidad presentó fue la población masculina. Hallazgo que se corrobora en el estudio de Enrique Ruiz-Mori y asociados en la Cardiotoxicidad por quimioterapia donde se reporta que los síntomas cardiovasculares luego de la administración de un fármaco quimioterapéutico, se presentó en un 61.12 por ciento de las mujeres a diferencia de los masculinos que solo el 38.8 por ciento desarrollaron cardiotoxicidad por quimioterapia.³²

En cuanto al IMC, mediante el SGL se observó que, en el grupo Carvedilol los pacientes que tienen un IMC $>25 \text{ Kg/m}^2$ y en el grupo Enalapril los pacientes con un IMC $>30 \text{ Kg/m}^2$ tuvieron una menor eficacia del cardioprotector por la cual desarrollaron más cardiotoxicidad. Este hallazgo fue reportado también en el estudio FRENCH CANTO TRIAL realizado por Elise G. Kabore en Francia, donde observaron que los pacientes con un IMC $>25 \text{ Kg/m}^2$ tenían un mayor riesgo de cardiotoxicidad después de haber recibido su esquema quimioterapéutico, a diferencia de los que tuvieron IMC más bajo y que a su vez, reportaron que los betabloqueadores e IECA mostraban efectos negativo o modesto en la prevención de la cardiotoxicidad si el IMC era mayor de 25 Kg/m^2 .³³

Sobre el grado de riesgo para cardiotoxicidad, los pacientes que fueron sometidos a tratamiento quimioterapéutico de alto riesgo de desarrollar cardiotoxicidad, el 50 por ciento de los que tomaron Enalapril no presentaron caída del Strain Global Longitudinal a diferencia del Carvedilol que solo fue un 30 por

ciento que no presento caída del SGL. En el grupo de quimioterapéutico de riesgo moderado a desarrollar cardiotoxicidad no se mostraron cambios significativos en el SGL para ambos tipos de cardioprotector, ambos resultaron igual de eficaces frente a la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia.

Acerca del fármaco quimioterapéutico, en el grupo donde se mostraron cambios significativos de la eficacia del cardioprotector fueron los que tomaron Antraciclínicos + Derivado de gas mostaza, que en nuestro estudio se obtuvo un total de 17 pacientes con este esquema, de esos 17 pacientes 8 pertenecen al grupo Enalapril y 9 al grupo Carvedilol y se observó que los pacientes con Enalapril, un 50 por ciento no desarrollo caída del SGL a diferencia de los pacientes que tomaron Carvedilol, que solo un 11.1 por ciento no mostró caída del SGL, dando a notar que el Enalapril obtuvo una eficacia mucho mayor frente al Carvedilol en este esquema quimioterapéutico. Este hallazgo se encontró también reportado en un artículo publicado por Hameau René acerca de la Cardiotoxicidad inducida por tratamientos oncológicos donde demuestra que el Enalapril previene y detiene la progresión del daño cardíaco producido por la terapia con antraciclinas¹⁵ y a su vez, en el estudio CECCY realizado por Avila MS comparó el Carvedilol con placebo para la prevención de la cardiotoxicidad con antracíclicos y reportó que el Carvedilol no muestra beneficio superior al placebo en cuanto a la cardiotoxicidad en pacientes que usaron antraciclinas con Ciclofosfamida para el Cáncer de mama.⁶ En este estudio, en los demás fármacos quimioterapéuticos no se observó diferencia en la eficacia del cardioprotector frente a la cardiotoxicidad, ambos fueron igual de eficaces para la prevención primaria de la cardiotoxicidad.

En cuanto al tipo de cáncer, hay que considerar que el más frecuente entre ambos grupos de fármaco fue el Cáncer de mama, por la cual, se realizó comparación en esta población solamente, debido al poco número de casos en los otros tipos de cáncer En cuanto a la cardioprotección y el Cáncer de mamá, un 53.8% de los que tomaron Enalapril no presentaron caída del SGL a diferencia del Carvedilol que fue un 22% por la cual se evidencia eficacia cardioprotectora del Enalapril frente a este tipo de cáncer y la prevención primaria de la cardiotoxicidad.

IX. CONCLUSIÓN

Luego de haber realizado un análisis y discusión de los resultados de nuestra investigación, se llega a las siguientes conclusiones:

1. No se demostró diferencia en la eficacia entre Enalapril y Carvedilol para la prevención de la cardiotoxicidad medida por FEVI.
2. Mediante el SGL se evidenció que el Enalapril es superior al Carvedilol en la prevención primaria de la cardiotoxicidad.
3. Los pacientes que fueron sometidos a quimioterapia de alto riesgo para cardiotoxicidad tuvieron una mejor cardioprotección con el Enalapril que con el Carvedilol.
4. El Enalapril posee mayor eficacia cardioprotectora que el Carvedilol frente al esquema con Antraciclinas + derivado de gas mostaza.
5. El Enalapril es superior al Carvedilol en los pacientes con cáncer de mama.
6. Se reduce el efecto cardioprotector en los pacientes con un IMC mayor de 25 Kg/m².

X. RECOMENDACIONES

1. Se debe considerar el uso del Enalapril a dosis mínima en los pacientes sin factores de riesgo cardiovascular y que van a iniciar esquema quimioterapéutico.
2. Se recomienda la realización del Strain Global Longitudinal como estudio de excelencia para la detección temprana de la cardiotoxicidad por quimioterapia antes, durante y después del proceso de la quimioterapia.
3. Se recomienda la creación de una unidad de cardiooncología para un mejor control y manejo de los pacientes oncológicos y la prevención de los efectos adversos de la quimioterapia en el corazón.
4. Realizar estudios que permitan comparar si el efecto cardioprotector aumenta dependiendo la dosis del medicamento en la prevención primaria.
5. Realizar estudios que permitan comparar si el efecto cardioprotector del Enalapril a dosis mínima también se visualiza en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

XI. REFERENCIAS

1. Morales Yera, R. A., Sierra Pérez, L., & Triana Díaz, A. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. *CorSalud Revista de Enfermedades Cardiovasculares* (2018), 10(1), 68-77.
2. Cotes, E. A. J., Martínez, W. S. M., & González, D. G. Biomarcadores en la detección temprana de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia; estado actual. *Archivos de Medicina (Col)* (2015), 15(1), 126-137
3. Navarrete Hurtado, S., Castellanos Mejía, A. M., & Chaparro Sanabria, A.. Cardiotoxicidad por quimioterapia Un enfoque práctico para el clínico. *Insuficiencia cardíaca*, (2013) 6(3), 131-143.
4. Janbabai, G., Nabati, M., Faghihinia, M., Azizi, S., Borhani, S., & Yazdani, J.. Effect of enalapril on preventing anthracycline-induced cardiomyopathy. *Cardiovascular toxicology*, (2017), 17(2), 130-139.
5. Guglin, M., Krischer, J., Tamura, R., Fink, A., Bello-Matricaria, L., McCaskill-Stevens, W., & Munster, P. N. Randomized trial of lisinopril versus carvedilol to prevent trastuzumab cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Journal of the American College of Cardiology*, (2019), 73(22), 2859-2868
6. Avila, M. S., Ayub-Ferreira, S. M., de Barros Wanderley, M. R., das Dores Cruz, F., Brandão, S. M. G., Rigaud, V. O. C., ... & Sahade, M. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. *Journal of the American College of Cardiology*, (2018), 71(20), 2281-2290.
7. Nabati, M., Janbabai, G., Baghyari, S., Esmaili, K., & Yazdani, J. Cardioprotective effects of carvedilol in inhibiting doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Journal of cardiovascular pharmacology*, (2017), 69(5), 279-285.
8. Bosch, Xavier, et al. "Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant Hemopathies)." *Journal of the American College of Cardiology* (2013) 61(23), 2355-2362..

9. Zavaleta, N. E., & Lupi Herrera, E. El papel del ecocardiograma en la valoración de la cardiotoxicidad por quimioterapia. *Anales Médicos de la Asociación Médica del Centro Médico ABC*, (2015), 60(3), 199-205.
10. Hameau, R. *et al.* Cardiotoxicidad inducida por tratamientos oncológicos. Fundamentos para la implementación de equipos de Cardio-Oncología. *Revista médica de Chile*, (2018). 146(1), 68-77.
11. Vicente-Hernández, B., Sarre-Álvarez, D., Rodríguez-Weber, F. L., & Díaz-Greene, E. J. Cardiotoxicidad por antracíclicos. *Medicina Interna de México*, (2015), 31(5).
12. Valenzuela Rodríguez, G., Pacheco Mendoza, J., & Mezones Holguín, E. Actualización en cardio-oncología para el médico oncólogo clínico. In *Carcinos-Revista de Investigación Oncológica* (2016), Vol. 6, No. 2, pp. 81-90.
13. Parma, G., Lluberas, N., Castillo, C., & Ormaechea, G. Quimioterápicos y Cardiotoxicidad: un enfoque actual y práctico para el clínico de una disciplina en pleno desarrollo. *Archivos de Medicina Interna* (2013), 35(2), 38-47.
14. Velásquez, C. A., González, M., Berrouet, M. C., & Jaramillo, N. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Revista Colombiana de Cardiología* (2016), 23(2), 104-111
15. Rodríguez Ramos, M. A. Estratificación del riesgo de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. *CorSalud*. (2018); 10(4), 341-342.
16. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J*. 2013; 34: 1102-1111.
17. Yeh *et al.*, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis and management. *J AM Coll Cardiol*. (2013); 53: 2231-2247.
18. Madonna, R. Diagnóstico y prevención de la cardiotoxicidad inducida por fármacos antineoplásicos: de la imagen a las tecnologías «ómicas». *Revista Española de Cardiología* (2017), 70(7), 576-582.

19. Plana, J. C., Galderisi, M., Barac, A., Ewer, M. S., Ky, B., Scherrer-Crosbie, M., ... & Lancellotti, P. 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. *European Heart Journal–Cardiovascular Imaging*, (2014). 15(10), 1063-1093.
20. Fernando, F. U., & Patricio, V. P. Prevención de la cardiotoxicidad en pacientes que reciben quimioterapia. *Revista Médica Clínica Las Condes* (2013)., 23(6), 772-781.
21. Navarrete-Rodríguez, E. M., Zapata-Tarrés, M. M., Vera-Hermosillo, H., Erdmenger-Orellana, J., López-Martínez, B., & Becerra-Becerra, R. Diagnóstico oportuno del daño al miocardio en pacientes tratados con antraciclinas: un reto para el siglo XXI. *Boletín médico del Hospital Infantil de México* (2013)., 70(2), 72-77.
22. Martínez, W. S. M., & González, D. G. Biomarcadores en la detección temprana de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia; estado actual. *Archivos de Medicina* (2015)., 15(1), 126-137.
23. Ionescu-Silva, E. F., Espinosa-Viamonte, H. T., & Pérez-Terán, J. J. Comparación de la ecocardiografía convencional y el método Strain en la evaluación de la cardiotoxicidad por agentes antineoplásicos. *La Sociedad Venezolana de Cardiología* (2014)., 34(2), 119.
24. Salgado, A. A., Coelho F., Celso D., Camila Aparecida de Souza Segrégio. El papel del ecocardiograma en la quimioterapia. *ABC., imagen cardiovasc*, 2014, vol. 27, no 1, p. 18-23.
25. Neal L. Benowitz, MD. Fármacos antihipertensivos. En: Katzung, B. G. *Farmacología Basica y Clínica*. 13va edición. McGraw-Hill Education; 2016. P.169-191
26. Nwuruku, G. C., Prohías Martínez, J. A., Arca, Á. M. C., Álvarez, O. M., Tamayo, J. B., & García Hernández, R. A. Detección precoz de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. *CorSalud (Revista de Enfermedades Cardiovasculares)* (2014)., 6(3), 229-234.

27. Navarro-Ulloa, O. D., Barranco-Camargo, L. A., Jurado-López, S. P., Zabala-Carballo, C. I., & Giraldo-Peniche, L. E. Muerte súbita debida a cardiotoxicidad aguda inducida por antraciclinas. *Revista Colombiana de Cardiología* (2018)., 25(1), 80-e1.
28. Peña, T. L. V., & Badager, P. L. V. Prevención y tratamiento de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer. In *Anales Médicos* (2014) (Vol. 59, No. 1, pp. 54-60).
29. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioethica* 2015; VI (2): 321.
30. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Genova, 2017.
31. Thavendiranathan, P., Negishi, T., Somerset, E., Negishi, K., Penicka, M., Lemieux, J., ... & Marwick, T. H. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. (2020).
32. Ruiz-Mori, E., Ayala-Bustamante, L., Burgos-Bustamante, J., & Pacheco Román, C. Cardiotoxicidad por quimioterapia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2012-2016. *Horizonte Médico (Lima)*, (2017) 17(3), 24-28.
33. Kaboré, E. G., Guenancia, C., Vaz-Luis, I., Di Meglio, A., Pistilli, B., Coutant, C., ... & Arveux, P. Association of body mass index and cardiotoxicity related to anthracyclines and trastuzumab in early breast cancer: French CANTO cohort study. *PLoS medicine*, (2019); 16(12), e1002989.

XII. ANEXOS

XII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2019	
Selección del tema	2019	Enero - Febrero
Búsqueda de referencias		Febrero - Marzo
Elaboración del anteproyecto		Abril - Septiembre
Sometimiento y aprobación		Octubre - Diciembre
Ejecución del proyecto		2020
Tabulación y análisis de la información	2021	Enero
Redacción del informe		Enero
Revisión del informe		Enero
Encuadernación		Febrero
Presentación		Febrero

XII.2. Instrumento de recolección de datos

EFFECTO CARDIOPROTECTOR DEL ENALAPRIL VERSUS CARVEDILOL EN LA
CARDIOTÓXICIDAD INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA EN EL INSTITUTO DE
ONCOLOGIA DR. HERIBERTO PIETER 2020

Form: No. _____ Fecha: _____

Datos sociodemográficos:

1. Edad: _____ años
2. Sexo: Masculino Femenino
3. IMC: Bajo Peso Normal Pre-Obeso Obeso tipo I Obeso tipo II Obeso tipo III

Datos acerca de la cardiotoxicidad

4. Tipo de cáncer: _____
5. Esquema quimioterapeutico: _____
6. Cardiotoxicidad: No cardiotoxicidad Grado I Grado II Grado III
7. Riesgo de cardiotoxicidad: Riesgo alto Riesgo Moderado Riesgo bajo
8. Caída del strain: No caída <8% entre 8 - 15% >15%

XII.3 Tabla IMC según Organización Mundial de la Salud

Clasificación del IMC	
Insuficiencia ponderal	<18.5
Intervalo normal	18.5-24.9
Sobrepeso	≥25.0
Pre-obesidad	25.0-29.9
Obesidad	≥30.0
Obesidad de clase I	30.0-34.9
Obesidad de clase II	35.0-39.9
Obesidad de clase III	≥40.0

XII.4. Consentimiento informado

Consentimiento informado

EFFECTO CARDIOPROTECTOR DEL ENALAPRIL VERSUS CARVEDILOL EN LA CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGIA DR. HERIBERTO PIETER 2020

PARTE I: INFORMACION

Propósito

Somos estudiantes de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU), el propósito de la investigación es comparar el efecto cardioprotector entre el Enalapril que es un IECA y el Carvedilol que es un B-bloqueador y determinar cual tiene mayor efecto cardioprotector frente a la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia.

Participación Voluntaria

Estamos invitando a todos los pacientes oncológicos del instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter a participar en esta investigación, su participación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo.

Descripción del proceso

Se procederá a realizar una examinación general del participante mediante un breve interrogatorio y examen físico para la recolección de datos relevantes para la investigación. Se buscará el diagnóstico oncológico del participante, el tipo de fármaco quimioterapéutico a utilizar y se realizará un electrocardiograma, ecocardiograma con strain basal para ser entregadas una semana después.

Posteriormente que el paciente haya entregado los estudios correspondientes, se le asignará aleatoriamente un medicamento Enalapril 2.5 mg o Carvedilol 3.125 mg dos días antes de la quimioterapia. Una vez recibido el esquema quimioterapéutico, se le realizará monitoreo con estudios ecocardiográficos a los tres meses después de la quimioterapia buscando alteración que indiquen cardiotoxicidad.

Duración

La investigación durara 3 meses por la cual se le solicitara al participante esperar hasta finalizar el procedimiento. Si el participante cambia de idea más tarde y decide dejar de participar cuando haya aceptado antes, está en la libertad de dejar de participar en la investigación y se le retirara todos los datos que el equipo de investigación posea fruto de la participación del mismo.

Confidencialidad

Nosotros no compartiremos la identidad de aquellos que participen en la investigación. La información que recojamos por este proyecto de investigación se mantendrá confidencial. Cualquier información acerca de usted tendrá un número en vez de su nombre. Solo los investigadores sabrán cuál es su número.

A Quién Contactar

Si tiene cualquier pregunta puede hacerla a los miembros de la investigación ahora o más tarde, incluso después de haberse iniciado el estudio. Se puede comunicar con nosotros mediante estos números: 829-980-5401 o 809-889-3885.

Sustentantes: Julio C. Otaño Rivas, Ailin Aza Gutiérrez

Encargado del área: Dr. Ramon Gautreaux

PARTE II: Formulario del Consentimiento

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera.

Firma del Participante _____

Fecha _____ (Día/mes/año)

XII.5. Costos y recursos

XII.5.1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> • 2 sustentantes • 3 asesores (metodológico y 2 clínico) • Personas que participaron en el estudio 			
XII.5.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas	80.00	240.00
Papel Mástique	1 resmas	180.00	540.00
Lápices	2 unidades	3.00	24.00
Borras	2 unidades	4.00	36.00
Bolígrafos	2 unidades	3.00	
Sacapuntas	2 unidades	3.00	18.00
Computador Hardware:			
Pentium IV 700 MHz; 4 GB RAM;			
500 GB H.D.; CD-ROM 52x			
Impresora HP 932c			
Scanner: Microteck 3700			
Software:			
Microsoft Windows 10			
Microsoft Office 2016			
Google Chrome			
Omnipage Pro 10			
Dragon Naturally Speaking			
Easy CD Creator 2.0			
Presentación:			
Sony SVGA VPL-SC2 Digital data			
projector			
Cartuchos HP 45 A y 78 D	2 unidades	600.00	1,200.00
Calculadoras	2 unidades	75.00	150.00
XII.5.3. Información			
Adquisición de libros			
Revistas			
Otros documentos			
Referencias bibliográficas			
(ver listado de referencias)			
XII.5.4. Económicos*			
Papelería (copias)	288	5.00	1,440.00
Encuadernación	copias	80.00	160.00
Alimentación	2 informes		1,200.00
Transporte			5,000.00
Inscripción al curso			
Inscripción del anteproyecto			
Inscripción de la tesis			
Imprevistos			
			Total \$10,044.00

*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por los sustentantes.

XII.6. Evaluación

Sustentantes:

Julio Cesar Otaño Rivas

Ailin Aza Gutierrez

Asesores:

Dr. Ramón Gautreaux
(Clinico)

Dr. Socrates Bello Ortiz
(Clinico)

Rubén Darío (Metodológico)

Jurado:

Autoridades:

Dra. Claudia Scharf
Directora Escuela de Medicina

Dr. William Duke
Decano Facultad Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____