

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

DIAGNÓSTICO DE CARDIOTOXICIDAD ASOCIADO A AGENTES
QUIMIOTERAPÉUTICOS. INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DOCTOR HERIBERTO
PIETER. SEPTIEMBRE-FEBRERO, 2020



Trabajo de grado presentado por Gibert Maria Ferreras Diaz y Eunice Dayanara
Santillana Sosa para optar por el título de:
DOCTOR EN MEDICINA

Distrito Nacional, 2020

CONTENIDO

Agradecimiento

Dedicatorias

Resumen

Abstrac

I. Introducción	11
I.1. Antecedentes	12
I.2. Justificación	16
II. Planteamiento del problema	18
III. OBJETIVOS	19
III.1. General	19
III.2. Específicos	19
IV. Marco teórico	20
IV.1. Cardiotoxicidad	20
IV.1.1. Historia	20
IV.1.2. Definición de cardiotoxicidad	20
IV.1.3. Clasificación	21
IV.1.4. Fisiopatología	21
IV.1.4.1. Papel del balance redox en la cardiotoxicidad	22
IV.1.5. Epidemiología	24
IV.1.6. Fármacos quimioterapéuticos	26
IV.1.6.1. Las antraciclinas	26
IV.1.6.2. Agentes Alquilantes	28
IV. 1.6.2.1. Ciclofosfamida	29
IV.1.6.2.2. Cisplatino	29
IV.1.6.2.3. Mitomicina	30
IV. 1.6.3. Antimetabolitos	30
IV. 1.6.4. Agentes antimicrotúbulos	31
IV. 1.6.4.1. Alcaloides de la vinca	31
IV. 1.6.4.2. Taxanes	31
IV. 1.6.5. Anticuerpos monoclonales	32

IV. 1.6.5.1. Trastuzumab	32
IV. 1.6.5.2. Bevacizumab	33
IV. 1.6.6. Inhibidores de la molécula pequeña de tirosina quinasa	34
IV.1.6.6.1. Imatinib, dasatinib y nilotinib	34
IV.1.6.6.2. Lapatinib	34
IV.1.6.6.3. Sunitinib	35
IV.1.6.7. Inhibidores del proteosoma	35
IV. 1.6.8. Otros grupos que con menor frecuencia producen cardiotoxicidad	37
IV. 1.6.8.1. Interleuquina-2 (IL-2) e Interferón	37
IV.1.6.8.2. Inhibidores de receptores estrogénicos (Tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa)	37
IV.1.6.8.3. Talidomida	37
IV.1.6.8.4. Trióxido de Arsénico	38
IV.1.7. Otras quimioterapias convencionales	38
IV.1.8. Complicaciones cardiovasculares de la terapia del cáncer	40
IV.1.8.1. Disfunción miocárdica y la insuficiencia cardiaca	40
IV.1.8.2. Hipertensión arterial	40
IV.1.8.3. Arritmias	41
IV.1.8.3.1. Arritmia supraventricular	42
IV.1.8.3.2. Arritmias ventriculares	42
IV.1.8.3.3. Disfunción del nodo sinusal y defectos de conducción	42
IV.1.8.4. Bradiarritmias	42
IV. 1.8.5. Cardiopatía Isquémica	42
IV.1.8.6. Miocarditis y pericarditis	43
IV.1.8.7. Valvulopatía	43
IV.1.8.8. Enfermedad venosa tromboembólica	43
IV.1.8.9. Hipertensión pulmonar	44
IV.1.8.10. Enfermedad vascular periférica	44

IV.1.9. Diagnóstico y monitoreo de la cardiotoxicidad	46
IV1.9.1. Ecocardiograma en la valoración de la cardiotoxicidad por quimioterapia	48
IV1.9.1.1. Función sistólica del ventrículo izquierdo	49
IV.1.9.2. Biopsia endomiocárdica	52
IV.1.9.3. Electrocardiograma	52
IV.1.9.4. Cardiorresonancia magnética	53
IV.1.9.4.1. FEVI medida mediante cardiorresonancia magnética	53
IV.1.9.5. Tomografía computarizada cardiaca	53
IV.1.9.6. Biomarcadores de cardiotoxicidad por quimioterapia	54
V. Operacionalización de las variables	58
VI. Material y métodos	60
VI.1. Tipo de estudio	60
VI.2. Área de estudio	60
VI.3. Universo	60
VI.4. Muestra	61
VI.5. Criterios	61
VI.5.1. De inclusión	61
VI.5.2. De exclusión	61
VI.6. Instrumento de recolección de datos	61
VI.7. Procedimiento	62
VI.8. Tabulación	62
VI.9. Análisis	62
VI.10. Aspectos éticos	63
VII. Resultados	64
VIII. Discusión	84
IX. Conclusiones	86
X. Recomendaciones	88
XI. Referencia	89
XII. Anexos	93
XII.1. Cronograma	93

XII.2. Instrumento de recolección de datos	94
XII.3. Costos y recursos	101
XII.4. Evaluación	102

AGRADECIMIENTO

Le agradecemos a Dios, por permitirnos dar este gran paso, brindándonos salud, fortaleza y amor para continuar sin desvanecer, por siempre darnos ese soplo de esperanza en los momentos más arduos de la carrera y disfrutar de esos pequeños momentos que nos marcan.

A la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU) nuestra alma mater, por acogernos como estudiantes y brindarnos los recursos necesarios para formarnos como profesional.

A la Dra. Yamiris Delgado, nuestra asesora clínica, por brindarnos su tiempo, paciencia, disposición y de sus buenos consejos para que esto fuera posible. Por mostrarnos el camino y brindarnos la seguridad para realizar este proyecto.

Al Dr. Ramón Gautraux Piña, nuestro asesor clínico, por disponer de su tiempo, recomendaciones y auxilio para gestionar nuestro campo de trabajo y poder desarrollar este proyecto.

A nuestro asesor metodológico Rubén Darío Pimentel, por su tiempo y entrega para que este proyecto quedara bien elaborado.

Sustentantes

DEDICATORIA

A mis padres Estraido Ferreras Báez y Miledys Diaz Jiménez, por creer en mi, por brindarme todo su amor y apoyo, gracias a ustedes he alcanzado llegar hasta aquí, por ser mi apoyo cuando me derrumbaba, por corregirme y enseñarme una lesión de cada escenario. Gracias por ser pacientes conmigo, por darme fuerzas para siempre dar la milla extra y no rendirme ante imprevistos, después de Dios sin ustedes esto no habría sido posible.

A mis hermanos Luis Eduardo Ferreras Diaz, Ledys Martha Ferreras Diaz, Yoerlin Gonzales Pérez, gracias por brindarme su apoyo, amor incondicional y por creer en mi.

A mi abuela Confesora Jiménez, por creer en mi, sus buenos deseos y sentir todo su apoyo de algún día verme culminar este proyecto.

A mis abuelos paternos que aun sin conocer este logro se lo dedico a ustedes.

A mis amigas Lauri Ponciano, Jumil Ortiz, Ruth Batista por creer en mi desde el día uno y brindarme sus palabras de aliento.

A Nelson José Bueno Pimentel por brindarme su apoyo, paciencia, buena disposición y amor incondicional para ayudarme a seguir adelante.

A mi compañera de tesis Eunice Santillana sin ti esto no hubiera sido posible, gracias por confiar en mi.

A mis compañeras de rotación y amigas, Yubelis Brito, Lorin Castillo, Charina Díaz, Elizabeth Herrera, Vielka Soto y Lyann Uribe. La carrera de medicina tiene un antes y un después desde el momento en que las conocí, estoy agradecida con Dios por haberme puesto en sus vidas, he aprendido tanto de cada una de ustedes, como trabajar en equipo y que las cosas tienen solución. Gracias por que con ustedes lo complicado se volvió sencillo.

A cada una las personas que aportaron su granito de arena para que este proyecto fuera posible.

Gibert Maria Ferreras Diaz

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mis padres: Francisco Santillana y Eunice Sosa, por haberme apoyado en cada uno de mis pasos y enseñarme buenos valores, por la motivación constante que permitieron que hoy en día sea la persona que soy y por su amor incondicional.

Quiero dedicar además esta tesis a mi esposo, Randy Marte, por ser mi gran apoyo y fortaleza. La vida te envía persona que llenan tu camino de luz y alegría, personas que te alientan a ser mejor.

A mi hijo, quien me ha dado fuerzas para seguir adelante, verlo crecer y ser para él un ejemplo a seguir.

A mi hermano, por su apoyo brindado día a día de cada año transcurrido en la carrera.

A mis abuelos, aunque hoy no estén presentes físicamente, fueron de mucho apoyo y amor incondicional.

A mi compañera de tesis, Gibert Ferreras, hemos recorrido este camino juntas desde sus inicios y así mismo decidimos concluirlo.

Por último, quiero dedicarla a mis amigos por extender su mano en momentos que más los necesite y por los buenos recuerdos que siempre llevare en mi corazón.

Eunice Dayanara Santillana Sosa

RESUMEN

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal con el objetivo de determinar el diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter en el periodo septiembre 2019 - febrero 2020. La muestra estuvo constituida por 21 pacientes donde el 14.3 por ciento desarrollo cardiotoxicidad. El 100.0 por ciento de los pacientes fue del sexo femenino. El 66.6 por ciento de las pacientes fueron diagnosticadas con cáncer de mama izquierda ductal infiltrante GII y el 33.3 por ciento con cáncer de mama izquierda ductal infiltrante GIII. El 33.3 por ciento de las pacientes recibieron un tratamiento quimioterapéutico con antraciclinas y el 67 por ciento con agentes antimicrotubulos. El 100.0 por ciento de las pacientes presento una disminución de la fracción de eyección (FEVI) de un 10 por ciento manejando niveles entre 60-69 por ciento. El 66.6 por ciento de las paciente para la evaluación inicial presentaron un strain longitudinal Global (SLG) entre -16 a -23 por ciento , el 33.3 por ciento con un SLG en <-16 por ciento, para el seguimiento final el 100.0 por ciento de las pacientes poseían un SLG en <-16 por ciento. Para el seguimiento final el 33.3 por ciento de las pacientes desarrollaron disfunción diastólica. El 100.0 por ciento de las pacientes en la evaluación inicial no mostraron datos de hipocinesia del VI, mientras que el 33.3 por ciento desarrollo hipocinesia del VI en el seguimiento final. En la evaluación inicial el 33.3 por ciento de los pacientes presentaban una frecuencia cardiaca <70 l/m, el 66.6 por ciento una frecuencia cardiaca entre 70-79 l/m, para el seguimiento final el 100.0 por ciento poseía una frecuencia cardiaca <70 l/m. El 100.0 por ciento de las pacientes no presentaron variación en los niveles de biomarcadores de Troponina y ProBNP tanto al inicio como seguimiento final del estudio.

Palabras clave: quimioterapéutico, pruebas diagnósticas, cardiotoxicidad, patología oncológica.

ABSTRACT

An observational, descriptive, prospective and cross-sectional study was carried out with the aim of determining the diagnosis of cardiotoxicity associated with chemotherapeutic agents at the Dr. Heriberto Pieter Oncology Institute in the period September 2019 - February 2020. The sample consisted of 21 patients where 14.3 percent developed cardiotoxicity. 100.0 percent of the patients were female. 66.6% of the patients were diagnosed with GII infiltrating left ductal breast cancer and 33.3% with GIII infiltrating left ductal breast cancer. 33.3 percent of the patients received chemotherapeutic treatment with anthracyclines and 67 percent with antimicrotubule agents. 100.0 percent of the patients presented a decrease in ejection fraction (LVEF) of 10 percent, managing levels between 60-69 percent. 66.6 percent of the patients for the initial evaluation presented a Global Longitudinal Strain (GLS) between -16 to -23 percent, 33.3 percent with a GLS in <-16 percent, for the final follow-up 100.0 percent of the patients had a GLS in <-16%. For the final follow-up, 33.3 percent of the patients developed diastolic dysfunction. 100.0% of the patients in the initial evaluation did not show LV hypokinesia data, while 33.3% developed LV hypokinesia in the final follow-up. In the initial evaluation, 33.3 percent of the patients had a heart rate <70 l / m, 66.6 percent had a heart rate between 70-79 l / m, for the final follow-up 100.0 percent had a heart rate <70 l / m. 100.0% of the patients did not show variation in the levels of troponin and ProBNP biomarkers both at the beginning and at the end of the study.

Key words: chemotherapeutic, diagnostic tests, cardiotoxicity, oncological pathology.

I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades oncológicas o cáncer como usualmente son llamadas comprenden un proceso de crecimiento y diseminación incontrolado de células que pueden aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo según la definición que nos ofrece la organización mundial de la salud (OMS); La causa del cáncer está asociada a la interacción entre factores genéticos del paciente y tres categorías de agentes externos los cuales la OMS describe como: carcinógenos físicos, carcinógenos químicos y carcinógenos biológicos, a la vez que otros factores como el envejecimiento, el consumo de tabaco, alcohol, mala alimentación y pobre actividad física se han visto relacionados. Mundialmente las enfermedades oncológicas son de las primeras causas de muerte a nivel mundial donde para el año 2015 se le atribuyeron alrededor de 8,8 millones de muertes según datos ofrecidos por la OMS.¹

Debido a la alarmante tasa de defunciones producto de las enfermedades oncológicas se han desarrollado tratamientos antineoplásicos que han contribuido a que el cáncer forme parte de lo que es conocido hoy como enfermedades crónicas no transmisibles. El desarrollo de estas terapias oncológicas ha permitido reducir la mortalidad a través de la implementación de agentes quimioterapéuticos combinados que pueden administrarse a altas dosis, pero esto a traído como consecuencia un aumento de la morbilidad en los pacientes como resultado de la liberación de radicales libres en el organismo mediante reacciones de oxidación y reducción trayendo como una de sus consecuencias más comprometedoras la cardiotoxicidad.²

La cardiotoxicidad la cual es una injuria que afecta al corazón producida por los agentes antineoplásicos afecta la calidad de vida de los pacientes pudiendo limitar el desarrollo de sus actividades diarias e inclusive aumentar la mortalidad debido a una cardiomiopatía dilatada; Síntomas como la fatiga, disnea, edema entre otros son los más comunes y puede hacernos pensar si el paciente está sufriendo de alguna cardiomiopatía dilatada producto de la cardiotoxicidad asociada al tratamiento. Profesionales del área han desarrollado nuevas técnicas de imágenes para el diagnóstico de cardiotoxicidad de manera subclínica midiendo la velocidad

de deformación de las fibras miocárdicas y la fracción de eyección la cual es el porcentaje de sangre que expulsa el corazón cada vez que se contrae, dentro de estas pruebas diagnósticas esta el ecocardiograma convencional y el ecostrain, otras pruebas que no necesariamente miden la fracción de eyección pero poseen valor diagnóstico para cardiotoxicidad son la radiografía de tórax, el electrocardiograma y los biomarcadores.³

Con el transcurso del tiempo se ha visto la importancia de detectar la cardiotoxicidad de forma anticipada ya que permite revertir los síntomas de los cuales se aquejan los pacientes, a la vez que evita el daño de forma permanente ajustando el régimen de tratamiento que se este utilizando; Equipos multidisciplinarios formados por especialista en el área de cardiología, oncología y hematología ha puesto sus esfuerzos en el diagnóstico precoz de cardiotoxicidad implementando el uso de pruebas diagnósticas a la vanguardia con el fin de desarrollar protocolos que eviten la cardiotoxicidad en los pacientes oncológicos.²

I.1. Antecedentes

Un estudio realizado por el Dr. Geoffrey Chibuzor Nwuruku y colaboradores del servicio de cardiología del hospital Hermanos Ameijeras ubicado en la Habana Cuba destinó la investigación a la detección precoz de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas con el propósito de identificar cuales eran las variables ecocardiográficas relacionadas con la aparición de cardiotoxicidad. El estudio conto con una muestra formada por todos los pacientes que ingresaran al servicio de hematología del hospital durante el período comprendido entre enero del 2010 hasta enero del 2012, en este fueron estudiados 28 pacientes, los cuales recibieron quimioterapia con antraciclinas. La información general de cada paciente, así como la inherente al ecocardiograma transtorácico, fue obtenida durante el ingreso hospitalario, al mes, a los 6 meses y a los 12 meses. ⁴

La investigación expuso que el 69,3 por ciento de los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad eran mayores de 45 años y existió un predominio del sexo masculino en un 76,9 por ciento. El 56,8 por ciento presentó cardiotoxicidad a dosis menor de 550 mg/m² (p=0.032). Los valores del strains rate/ε* en los

pacientes que presentaron cardiotoxicidad, se redujeron significativamente al mes [0.8638/0.2 ($p= 0.043$) y 13.77/4.1 ($p=0.031$)]; mientras que la FEVI, permaneció normal [54,6±4 ($p=0.036$)]. En relación al volumen/presión de la aurícula izquierda, existió un incremento en los valores de referencia (21,13 ± 5,08 ml y 10,91 ± 0,57mmHg), aunque sin significación estadística ($p=0.217$ y $p=0.728$).⁴

El Dr. Sergio Baratta junto a colaboradores en la ciudad de Buenos Aires Argentina, para el año 2013 encabezó un estudio con el fin de analizar la utilidad de marcadores humorales como la troponina T (TnT), BNP, NT-proBNP y del strain bidimensional sistólico longitudinal (SBL) y radial (SBR) para la detección de disfunción ventricular sistólica en pacientes tratados con quimioterapia cardiotoxica; Estos incluyeron 36 pacientes, con una edad promedio de 47 ± 16 años con enfermedad neoplásica con masa miocárdica normal y fracción de eyección= 55 por ciento tratados con agentes antineoplásicos, efectuaron dosajes de marcadores humorales y ecocardiograma basales al 2°, 3°, 4° y 6° mes posterior al inicio del tratamiento oncológico. Se consideró punto final (PF) a los 6 meses a la caída de la fracción de eyección según consenso internacional.⁵

La investigación mostro que alcanzaron el punto final 7 pacientes (19,4 por ciento). Se observaron los siguientes predictores relacionados con el PF: NT-proBNP 4° mes [PF positivo (G1) 152 ± 42 pg/ml vs. PF negativo (G2) 61 ± 38 pg/ml; $p < 0,001$], BNP 4° mes (G1 41 ± 12 pg/ml vs. G2 26 ± 11 pg/ml; $p < 0,01$), SBL 3er mes (G1 -16,3 ± 2,4por ciento vs. G2 -19,6 ± 2,02 por ciento; $p < 0,01$) y 4° mes (G1 -15,9 ± 1,77 por ciento vs. G2 -19,9 ± 2,2 por ciento; $p < 0,001$) y SBR 4° mes (G1 46,4 ± 2,4% vs. G2 52 ± 3,4 por ciento; $p < 0,001$) por lo que concluyeron que el dosaje de péptidos natriuréticos y la medición del strain bidimensional sistólico longitudinal y radial fueron de utilidad para predecir disfunción sistólica ventricular de grado leve en pacientes tratados con quimioterapia.⁵

Un artículo publicado por la Dra. Elsy Maureen Navarrete Rodríguez en México se fundamentó en comparar los niveles séricos de Troponina I en una población joven (9 a 18 años) con cáncer tratados con antraciclinas, antes y después de un nuevo ciclo de quimioterapia para el año 2013. El estudio mostro un promedio de

la dosis acumulada de antraciclinas en la población estudiada y 269 mg/m²SC para doxorubicina. No se observó una disfunción sistólica importante mediante el uso de ecocardiograma, pero, mediante el uso del SPEC-CT sí se observaron alteraciones en la movilidad de las paredes ventriculares izquierdas. No se evidenció un aumento de niveles de Troponina I en el suero después de la aplicación de una nueva dosis de antraciclina, estos recalcan que se ha investigado mucho acerca de biomarcadores que ayuden al diagnóstico temprano de la cardiopatía secundaria a antraciclinas, pero se han obtenido resultados contradictorios en el estudio. Se debe tomar en cuenta la cinética de la Troponina I en el daño miocárdico, la cual es un paso fundamental para su evaluación. Bajo esta premisa, no se observaron aumentos de este biomarcador en sangre después del daño miocárdico secundario al uso de antraciclinas.⁶

Para el 2014 el Dr. Eugenio F. Ionescú Silva junto a colaboradores realizó una comparación de la ecocardiografía convencional y el método del Strain en la cardiotoxicidad producida por agentes quimioterapéuticos, estos querían demostrar la utilidad del Strain en la detección de cardiotoxicidad por antineoplásicos evaluando la función sistólica del ventrículo izquierdo mediante el método de Simpson y la evaluación de la función diastólica a través de la relación E/E'. Para esto se realizaron 4 evaluaciones ecocardiográficas durante 3 meses que incluyeron Strain longitudinal, función sistólica del ventrículo izquierdo evaluada por método de Simpson y la relación E/E'' para evaluar función diastólica, se incluyeron los pacientes con diagnóstico de neoplasias de cualquier tipo que asistieran al Servicio de Cardiología del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño en Caracas, Venezuela para la realización de un ecocardiograma transtorácico previo al inicio de quimioterapia con antraciclinas y/o trastuzumab. Al final la investigación logró reclutar 28 pacientes, 75 por ciento de sexo femenino, 57 por ciento con cáncer de mama y el 100.0 por ciento recibió antraciclinas o sus derivados; 43 por ciento presentaron cardiotoxicidad, con una disminución estadísticamente significativa de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo evaluado por el método de Simpson biplano del 10,29 por ciento de estos, 50 por ciento presentaron una disminución >10 por ciento del Strain longitudinal global durante su seguimiento. No se evidenció un deterioro de la función diastólica definida por

un aumento del valor de la relación E/E´ durante el seguimiento. Debido a los resultados obtenidos del estudio estos sugieren el Strain longitudinal global ya que es una herramienta sensible y específica para la detección de cardiotoxicidad. La fracción de eyección, es un método útil para la evaluación de la función sistólica del ventrículo izquierdo y vigilancia de cardiotoxicidad por agentes antineoplásicos.⁷

En el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Estévez Sánchez investigo la prevalencia de miocardiopatía dilatada en pacientes tratados con antineoplásicos en el 2008, el principal objetivo de la investigación fue la de aportar una base de datos para el conocimiento de la miocardiopatía dilatada (MCD) causada por agentes citotóxicos en la República Dominicana e incitar estudios mayores para el análisis de esta patología. Para ello se revisaron los expedientes de pacientes ingresados en el Instituto con diagnóstico de cáncer, previamente identificados por el departamento de archivo del mismo hospital. Basado en los datos recolectados se reportaron que: el factor de riesgo cardiovascular que se presentó en el mayor número de pacientes fue el tabaquismo (66.6 por ciento), teniendo una distribución igual para ambos sexos; Los factores de riesgo inducidos por doxorubicina más frecuentes fueron, sexo femenino y radioterapia preexistente o simultánea, presentándose en el 66 por ciento de los pacientes; Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron cardiomegalia (100.0 por ciento), pérdida de peso (100.0 por ciento) y disnea (91.6 por ciento); Dilatación de las cámaras cardiacas e hipocinesia del ventrículo izquierdo fueron los datos ecocardiográficos más prevalentes, presentándose en el 100.0 por ciento de los pacientes; En el 66.6 por ciento de los pacientes el índice cardiorácico fue mayor o igual a 0.60 por ciento. Es por lo que los investigadores exhortan que se continúe realizando investigaciones que aporten a la base de datos para el reconocimiento de miocardiopatía dilatada causada por agentes citotóxicos.⁸

Silvio E. Genao en el año 2014 realizo un estudio en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter con el propósito de determinar la incidencia de disfunción diastólica en pacientes bajo tratamiento de quimioterapia y radioterapia, para ello incluyo una población de pacientes que no tuvieran ninguna enfermedad cardiaca de base, ni que presentara otra patología que pudiese comprometer la función

cardíaca y que su único común denominador fuera que estuvieran bajo tratamiento antineoplásicos, con el fin de saber cuáles de ellos desarrollan insuficiencia cardíaca con conservación de la función sistólica o disfunción diastólica, para así poder conocer la probabilidad que tienen los tratamientos antineoplásicos para desencadenar esta patología.⁹

Para lograr el objetivo se seleccionó una muestra representativa de 314 records de un universo de 2,704 pacientes que se le aplicó algún régimen terapéutico antineoplásico. Se revisaron 314 records de la muestra buscando las evaluaciones cardiovasculares y los reportes ecocardiográficos, además de la información de sus respectivos tratamientos antineoplásicos, para así poder hacer una comparativa y determinar la incidencia de la insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada en esta población específica. Este estudio tuvo como resultado que el 11,8 por ciento de los pacientes que recibieron algún régimen terapéutico antineoplásico que cumplían con los criterios de inclusión desarrollaron la insuficiencia cardíaca con conservación de la función sistólica.⁹

1.2. Justificación

Las enfermedades oncológicas en el presente forman parte de lo que son enfermedades no transmisibles como la diabetes, enfermedades respiratorias obstructivas crónicas, enfermedades cardiovasculares y otras. Estas representan un problema para el sector salud y plantea un urgente desafío para el diseño e implementación de estrategias intersectoriales para el fortalecimiento y en su defecto rediseño de los sistemas de salud.¹⁰

El avance en el tratamiento contra el cáncer ha aumentado la tasa de supervivencia en pacientes con esta afección. Sin embargo, a la vez han aumentado la morbilidad debido a sus efectos secundarios a nivel cardíaco independientemente del pronóstico oncológico del paciente.²

Estudios anteriores han enfocado sus investigaciones en búsqueda de pruebas diagnósticas con la cual diagnosticar la cardiotoxicidad de manera precoz y fiable, dentro del abanico de pruebas diagnósticas el Ecostrain ha sido la herramienta que más satisfacción ha generado, pero debido a que es una prueba diagnóstica que recientemente está siendo introducida en el sector salud de la República

Dominicana no todos los hospitales cuentan con el equipo o en su defecto con un personal capacitado para realizar el estudio. Otra de las pruebas que mejor respuesta a dado al diagnóstico precoz de cardiotoxicidad es el biomarcador ProBNP, pero debido a su costo este no es indicado de rutina en nuestros hospitales.

Es por tanto que con esta investigación pretendemos ofrecer recomendaciones que permitan al servicio de cardio-oncología diagnosticar mediante pruebas diagnósticas más asequibles la cardiotoxicidad inducida por agentes quimioterapéuticos, estableciendo cuales pruebas nos propician un diagnóstico certero y precoz. Así mismo, pretendemos contribuir con el registro de cardiotoxicidad que estudios anteriores han sugerido su realización y con el cual aún no se cuenta el día de hoy.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer es un problema de gran magnitud en el mundo. Es la segunda causa de mortalidad en los Estados Unidos y con una expectativa de que aproximadamente entre los años 2025-2030, exceda a las enfermedades cardiovasculares como la principal causa de muerte. En América Latina la incidencia por cáncer es menor (tasa estandarizada por edad de 163 por 100000 habitantes) en comparación con Europa (264 por 100000) o con los EE UU (300 por 100000), pero es causa de una alta mortalidad.¹¹

Hoy día, el cáncer representa una enfermedad que puede ser considerada como un problema de salud pública, por lo cual el desarrollo de fármacos antineoplásicos ha tomado un auge con el fin de mejorar la tasa de supervivencia y remisión.

Los nuevos agentes antineoplásicos han demostrado una mayor eficacia, pero a su vez se ha visto el incremento de sus efectos adversos a nivel cardíaco. La cardiotoxicidad engloba diversas manifestaciones patológicas, siendo las más frecuentes las arritmias, la insuficiencia cardíaca, pudiendo llegar esta última en algunos casos de grado avanzado y con alta mortalidad. Los reportes de insuficiencia cardíaca secundaria a quimioterapia registran una mortalidad 3,5 veces mayor comparado a la producida por cardiomiopatías idiopáticas.

La cardiotoxicidad causada por la quimioterapia puede desarrollarse en semanas, meses o años después del uso de quimioterapéuticos, esto demuestra la importancia de un monitoreo cardíológico riguroso a largo plazo en estos pacientes. El entendimiento de las bases moleculares y fisiopatológicas son de gran importancia para establecer medidas preventivas y terapéuticas que permitan la disminución en la incidencia de la toxicidad, sin influir en la seguridad de la terapia oncológica.

En la actualidad existen pruebas de laboratorio y técnicas de imagen que permiten el diagnóstico de cardiotoxicidad evaluando ciertos parámetros como lo es la fracción de eyección, lo cual permite tomar medidas pertinentes en cuanto al manejo del fármaco, dosis y condición del paciente con el fin de modificar su esquema terapéutico y a su vez proporcionar una mejor calidad de vida del mismo, es por tanto necesario saber ¿cuál es el diagnóstico de cardiotoxicidad asociada a agentes quimioterapéuticos en el Instituto de Oncología Dr Heriberto Pieter, Septiembre - Febrero 2020?

III. OBJETIVOS

III.1. General

1. Determinar el diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, Septiembre - Febrero 2020.

III.2. Específicos:

Determinar el diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos en el Instituto de Oncología Dr Heriberto Pieter, Septiembre - Febrero 2020 , Según:

1. Edad
2. Sexo
3. Procedencia
4. Riesgo cardiovascular
5. Agentes quimioterapéuticos
6. Dosis acumulada
7. Presentación subclínica
8. Ecostrain
9. Electrocardiograma
10. Radiografía de tórax
11. Biomarcadores

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Cardiotoxicidad

IV.1.1. Historia

El desarrollo de métodos diagnósticos y tratamiento contra el cáncer ha mejorado notablemente la supervivencia de los pacientes que se enfrentan a esta enfermedad, sin embargo, algunos agentes antineoplásicos afectan de manera negativa el sistema cardiovascular. Algunos de ellos son las antraciclinas, los inhibidores de trastuzumab y algunos de tirosina quinasa poseen efectos dañinos sobre la función del miocardio. Es por lo que muchos sobrevivientes contra el cáncer corren el riesgo de sufrir los efectos adversos que estos producen.

Un caso clínico del Instituto del Corazón de América Centro de San Lucas ilustra la espada de doble filo de la quimioterapia del cáncer. Una mujer de 46 años de edad fue diagnosticada inicialmente con cáncer de mama unilateral derecho, y se sometieron a la mastectomía radical modificada con 2/11 linfáticos positivos. Posteriormente fue sometida a una mastectomía profiláctica izquierda adyuvante. Ella fue diagnosticada con cáncer de mama metastásico 3 años más tarde, y fue tratada con múltiples agentes quimioterapéuticos que incluyen adriamicina y trastuzumab. Posteriormente presentó insuficiencia cardiaca sistólica aguda, con síntomas de clase IV de la New York Heart Association (NYHA) y una fracción de eyección ventricular izquierda de 10 por ciento. Ella requirió varios días de tratamiento para pacientes hospitalizados y el inicio de un betabloqueante a dosis baja y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. Su disfunción sistólica ventricular izquierda se atribuyó a la cardiotoxicidad relacionada a la quimioterapia. Varios meses más tarde, su fracción de eyección se normalizó y sus síntomas de insuficiencia cardiaca disminuyeron.¹²

IV.1.2. Definición de cardiotoxicidad

La cardiotoxicidad es definida como la injuria producida por agentes antineoplásicos que afecten el corazón, ya sea secundaria a efectos directos de los fármacos o indirectos como alteraciones hemodinámicas o procesos trombóticos.

IV.1.3. Clasificación

Esta se puede clasificar según el tiempo de presentación en:

- Aguda o subaguda: cuando se desarrolla desde el inicio de la terapia hasta dos semanas después de terminada.¹²
- Crónico: cuando la toxicidad aparece un año después de la terapia, está a la vez se divide en dos: temprana, durante el primer año tras la terapia y tardía que ocurre después de la finalización de esta.¹²

También se puede definir según la reversibilidad de sus efectos adversos (ver tabla1).

Tabla 1. Clasificación de cardiotoxicidad según reversibilidad de sus efectos.²

Reversible	si mejora, consiguiendo diferencias con respecto a la FEVI basal < de 5 por ciento
Parcialmente reversible	si mejora ≥ 10 por ciento, pero mantiene diferencias > 5 por ciento con respecto a la FEVI basal.
Irreversible	si no mejora o lo hace menos de un 10 por ciento

* Cardio-Onco-Hematología en la practica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. Revista española de cardiología 2017.

IV.1.4. Fisiopatología

Generalmente, la cardiotoxicidad inducida por agentes quimioterapéuticos se debe a mecanismos multifactoriales entre los que se encuentran:

1. La producción de radicales libres (ROS).
2. Los defectos en la estructura y función mitocondrial.
3. La alteración en la homeostasis del calcio y el hierro.

La alteración en la expresión genética.²

Las sustancias cardiotoxícas ejercen su efecto en diferentes aspectos del funcionamiento cardiaco ya sea de manera intrínseca o extrínseca, alterando la funcionalidad adecuada del sistema. Estos mecanismos de acción tienen como ejes principales el ritmo cardiaco (arritmogénesis), la alteración del flujo sanguíneo coronario, el estrés oxidativo y la disfunción de los organelos celulares que finalmente derivan en procesos de muerte celular (apoptosis y necrosis) o en remodelación miocárdica, compensadora en un comienzo, pero con consecuencias desfavorables a largo plazo.¹³

IV.1.4.1. Papel del balance redox en la cardiotoxicidad

Los mecanismos de cardiotoxicidad de diversos fármacos antineoplásicos, como las antraciclinas, los inhibidores de la tirosincinasa y los antimetabolitos, pueden estar relacionados con el estrés oxidativo a causa de una inactivación insuficiente de las especies de oxígeno reactivas (ROS), así como un aumento de la generación de ROS por las xantina oxidasas, las NAD(P)H oxidasas (NOX) y los complejos mitocondriales I y III. Concretamente, los electrones que escapan de los complejos mitocondriales I y III pueden constituir la principal fuente de aniones superóxido (O_2^-). Los fármacos antineoplásicos pueden activar la NOX2 miocárdica, que se encuentra normalmente en estado latente, la cual produce a su vez O_2^- , mientras que la NOX4, que es activa de forma constitutiva, genera peróxido de hidrógeno (H_2O_2). El estrés oxidativo se amplifica, además por la conversión de las ROS en el radical hidroxilo más tóxico (OH^-) a través de varios procesos que tienen lugar dentro y fuera de las mitocondrias, incluida la reacción del óxido nítrico (NO) con posterior formación de especies de nitrógeno reactivas (RNS). Generan el NO las óxido nítrico sintasas endotelial (eNOS o NOS3) y neuronal (nNOS o NOS1), que se expresan de forma constitutiva en los miocardiocitos, así como por la NOS2 inducible (iNOS), que se estimula por mediadores proinflamatorios o preconditionamiento isquémico. El NO puede producirse también por otras reacciones, a las que se denomina globalmente procesos «no NOS». Entre ellas se encuentran las reacciones catalizadas por «enzimas no NOS», como el citocromo C, la hemoglobina y la xantina

oxidorreductasa, y reacciones debidas a procesos «no enzimáticos» en condiciones ácidas, como la reducción del nitrito a NO. El nitrito y el NO pueden producir diferentes acciones biológicas a través de una nitración postraslacional directa o indirecta (formación de 3-nitrotirosina) o la nitrosación/nitrosilación de dianas específicas, como los metales y los residuos de cisteína tiol. El NO y las ROS conducen a la formación de RNS, incluido el peroxinitrito (ONOO⁻).¹⁴

Las altas concentraciones de ROS y RNS pueden dañar las células cardiovasculares o afectar a las vías de señalización celular en el sistema cardiovascular. Concretamente, las ROS pueden causar una peroxidación de los lípidos de la membrana y un daño del ADN, con posterior lesión de la membrana y muerte celular por apoptosis. Las ROS/RNS estimuladas y el daño causado por la NOX contribuyen a producir el inicio y la progresión de muchos cánceres sólidos y hematopoyéticos, mientras que los fármacos antineoplásicos, y en especial las antraciclinas, pueden inducir cardiotoxicidad a través de una alteración de la producción de ROS/RNS o del sistema antioxidante endógeno en el sistema cardiovascular. Las alteraciones redox específicas inducidas por las antraciclinas pueden rastrearse hasta la generación de metabolitos inestables (como la doxorubicina-semiquinona), que a su vez pueden reaccionar con O₂ y producir H₂O₂ y O₂⁻. Además, las antraciclinas producen una quelación del hierro libre intracelular, formando complejos de hierro-doxorubicina. Estos compuestos pueden reaccionar con el O₂ y dar lugar a la generación de ROS. Además, las antraciclinas pueden interferir directamente en las proteínas transportadoras y fijadoras del hierro, lo que causa una acumulación de hierro mitocondrial y una mayor generación de ROS. Finalmente, las ROS interaccionan con la cardiolipina, un fosfolípido de la membrana mitocondrial que interviene en las vías apoptóticas causando la liberación de factores apoptogénicos mitocondriales, como el citocromo C. Dado que el NO puede bloquear la oxidación de la cardiolipina al inhibir la actividad de peroxidasa del citocromo C en el complejo de cardiolipina, las cantidades apropiadas en lugares específicos de NO pueden contrarrestar los efectos tóxicos de las antraciclinas.¹⁴

El estrés oxidativo puede desempeñar también un papel en la cardiotoxicidad derivada de los inhibidores de la tirosinasa: la infusión directa del sunitinib en diferentes preparaciones experimentales tuvo un efecto cardiodepresor dependiente de la dosis, acompañado de una reducción de las concentraciones de Ca^{2+} , junto con un aumento simultáneo de la generación de ROS. Por otra parte, el 5-fluorouracilo, así como la capecitabina y la gemcitabina, pueden inducir un estrés oxidativo en los miocardiocitos y una desregulación de la NOS endotelial, una regulación positiva de la endotelina 1 y la activación de la proteincinasa C. Estos efectos pueden conducir a una vasoconstricción dependiente e independiente del endotelio, y luego a espasmos coronarios. Aunque el estrés oxidativo es esencial para que se produzca la cardiotoxicidad inducida por las antraciclina, los estudios clínicos han indicado que el bloqueo de las reacciones redox mediante productos antioxidantes no tiene un efecto de protección cardíaca. La falta de resultados de estos productos puede atribuirse a la etiología multifactorial de la cardiotoxicidad, que no se debe exclusivamente al estrés oxidativo. Otra razón de su falta de efecto es el papel fisiológico de las ROS/RSN, que se ve alterado por los productos antioxidantes. En consecuencia, es importante desarrollar tratamientos inteligentes y sofisticados que permitan modificar el sistema redox en puntos clave, sin alterar el papel fisiológico del estrés oxidativo. No obstante, cualquier fármaco nuevo requiere experimentos realizados en modelos apropiados *in vitro* y en animales, así como estudios comparativos con otros fármacos cardioprotectores ya autorizados (p. ej. dexrazoxano) y ensayos aleatorizados en el contexto de la cardiotoxicidad de los antineoplásicos.¹⁴

IV.1.5. Epidemiología

El cáncer y las enfermedades cardíacas son las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo industrializado. Sin embargo, hay motivos para el optimismo. Las estrategias modernas de tratamiento han conducido a una mejora en las posibilidades de sobrevivir a un diagnóstico de cáncer; la supervivencia a 5 años para el cáncer de mama en etapa temprana aumentó del 79 por ciento en 1990 al 88 por ciento en 2012, y se han observado mejoras

similares con algunos otros cánceres sólidos y hematológicos, incluido el linfoma No Hodgkin y el cáncer de testículo.¹⁵

Se espera que los sobrevivientes de cáncer a largo plazo aumenten en aproximadamente un 30 por ciento en la próxima década a aproximadamente 18 millones en 2022 solo en los Estados Unidos. Estas mejoras en la supervivencia pueden tener un costo. Las terapias anticancerosas actuales se asocian con grados únicos y diversos de efectos directos (p. Ej., Toxicidad miocárdica, isquemia, hipertensión, arritmias).¹⁵

Además de los efectos indirectos cardiovasculares (por ejemplo, cambios desfavorables en el estilo de vida). La incidencia de lesión Cardiovascular (CV) inducida por el tratamiento del cáncer varía ampliamente, dependiendo de la terapia específica para el cáncer utilizada, la duración de la terapia y las comorbilidades subyacentes de los pacientes. En una reciente revisión exhaustiva de los sobrevivientes de cáncer de mama en los Estados Unidos, se observó que las mujeres tenían un riesgo significativamente mayor de muerte causada por enfermedad cardiovascular (ECV), superando su riesgo de muerte por el cáncer inicial en sí o por una enfermedad recurrente.¹⁵

La ECV es la causa predominante de mortalidad en pacientes con cáncer de mama mayores de 50 años y es un contribuyente más común que el cáncer a la mortalidad entre los sobrevivientes mayores de cáncer.¹⁵

La ECV no siempre es causada por la toxicidad de las exposiciones a terapias contra el cáncer, y puede ser un proceso de enfermedad normal en adultos mayores. Sin embargo, el impacto de las terapias contra el cáncer en la ECV en la población general de sobrevivientes de cáncer en adultos es en gran parte desconocido. Podemos obtener una idea de los estudios longitudinales en la población pediátrica. El Estudio de Sobrevivientes de cáncer Infantil mostró que, 15 a 25 años después del diagnóstico, los sobrevivientes de cáncer infantil tienen una tasa de muerte cardíaca 8.2 veces más alta en comparación con el promedio nacional de la misma edad y el mismo sexo. En comparación con los controles, los sobrevivientes de cáncer infantil a largo plazo tuvieron tasas 15 veces mayores de insuficiencia cardíaca congestiva, tasas 10 veces más altas de ECV y tasas 9

veces más altas de accidente cerebrovascular. Estos resultados tienen implicaciones significativas para los sobrevivientes de cáncer adultos que enfrentan los efectos CV del envejecimiento por el potencial impacto perjudicial de la terapia del cáncer. El reconocimiento de la importancia de los pacientes con cáncer involuntarios de la salud cardiovascular es fundamental si queremos mantener los logros de supervivencia logrados con las terapias modernas para el cáncer.

IV.1.6. Fármacos quimioterapéuticos

IV.1.6.1. Las antraciclinas

Las antraciclinas tienen una alta eficacia para el tratamiento de tumores sólidos y neoplasias malignas hematológicas, se ha evitado su uso debido a las preocupaciones sobre los efectos secundarios cardíacos que pueden influir negativamente en el pronóstico. Por otro lado, las antraciclinas pueden causar daño cardíaco irreversible, por ejemplo, la doxorubicina se asocia con una incidencia de 5 por ciento de insuficiencia cardíaca congestiva cuando se alcanza una dosis acumulada de 400 mg/m² y dosis más altas conducen a un aumento exponencial en riesgo de hasta un 48 por ciento a 700 mg/m². Sin embargo, existe una considerable variabilidad entre pacientes en su susceptibilidad a las antraciclinas. Mientras que muchos toleran las antraciclinas en dosis estándar sin complicaciones a largo plazo, la cardiotoxicidad puede ocurrir tan pronto como después de la primera dosis en otros pacientes.¹⁶

En pacientes tratados con antraciclinas se han reportado cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva y alteraciones electrocardiográficas tales como cambios inespecíficos en el segmento ST, disminución del voltaje del complejo QRS y prolongación del intervalo QT. Estos efectos pueden ser a corto, mediano o largo plazo, dependiendo de si se manifiestan al iniciar la terapia, un año después, o incluso tras 20 años de haber completado el tratamiento. La administración de dosis acumulativas de antraciclina es el factor de riesgo más significativo, pues a dosis mayores de 450-550 mg/m² los pacientes presentan frecuentemente insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomiopatía. Otros factores

de riesgo identificados para estos fármacos son la tasa de dosis, posología, tratamiento concomitante con otros antineoplásicos y análogos cardiotoxicos, los cuales se pueden modificar, además de agregar un agente cardioprotector para disminuir estas complicaciones cardiovasculares.¹⁶

El mecanismo fisiopatológico más aceptado de la cardiotoxicidad inducida por antraciclina es la hipótesis del estrés oxidativo, esta apunta que la producción de especies reactivas de oxígeno y la peroxidación lipídica de la membrana celular dañan los cardiomiocitos.

Las antraciclinas aumentan la concentración de radicales libres al ser metabolizados enzimáticamente, lo que conduce a la destrucción de las mitocondrias y muerte del miocito. Sin embargo, la susceptibilidad de las células cardiacas al estrés oxidativo depende de la disminución en los niveles de enzimas cardiacas antioxidantes. Dependiendo de las dosis de doxorubicina, las concentraciones de radicales libres inducen necrosis o activación de vías apoptóticas, a partir de las proteínas Bax, citocromo c y caspasa-34. Se ha encontrado que a concentraciones bajas del fármaco prevalecen los mecanismos de apoptosis, mientras que a dosis altas predomina la necrosis. Una investigación publicada en el 2013 por Herger et al demostró in-vitro por medio de cromatografía líquida de intercambio iónico, que la doxorubicina induce cambios directamente sobre algunos aminoácidos del miocardio, tales como lisina, arginina, β -alanina, valina y serina, incluso a bajas concentraciones, lo que confirma la cardiotoxicidad inducida por ese fármaco.¹⁶

Otros mecanismos de cardiotoxicidad inducidos por antraciclinas, se basan en la disrupción de la estructura de la sarcómera miocárdica; inhibición de la peroxidación lipídica cardíaca, que conduce al aumento de radicales libres; alteración del transporte mitocondrial del calcio, lo cual conduce a muerte celular, lesión tisular y deterioro de la contracción cardíaca; y en el incremento de la respuesta autoinmune activada a partir del daño de la membrana citoplasmática de los miocitos.¹⁶

La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas puede presentarse de forma aguda, temprana o tardía. La toxicidad aguda, donde se puede producir arritmia

supraventricular, disfunción transitoria del ventrículo izquierdo y cambios electrocardiográficos, se desarrolla en el 1 por ciento de los pacientes inmediatamente después de la infusión y en la mayoría de los casos es reversible. No hay estrategias comprobadas para identificar si la disfunción cardiaca es reversible o progresiva; sin embargo, la elevación de los biomarcadores cardíacos puede ser una forma de identificar a los pacientes con riesgo de cardiotoxicidad a largo plazo.¹⁷

Los primeros efectos se producen dentro del primer año de tratamiento, mientras que los efectos tardíos se manifiestan después de varios años (media de 7 años después del tratamiento). En pacientes tratados con dosis de antraciclina de uso común y mayores de 65 años, la tasa de insuficiencia cardíaca asociada a antraciclina puede ser tan alto como el 10 por ciento. Estudios retrospectivos en los cuales la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se determinó después del desarrollo de la insuficiencia cardiaca o en evaluaciones aleatorias en pacientes pediátricos con cáncer. Un estudio reciente de Cardinale et al, Que incluyó a 2625 pacientes (seguimiento medio de 5,2 años), mostró una incidencia global de cardiotoxicidad del 9 por ciento después del tratamiento con antraciclina, y el 98 por ciento de los casos se produjo durante el primer año y fue asintomática.

La cardiotoxicidad inducida por antraciclina es probablemente un fenómeno caracterizado por una disminución progresiva continua de la FEVI. Muchos pacientes afectados pueden inicialmente ser asintomáticos, con manifestaciones clínicas que aparecen años después, a menudo en el contexto de otros factores desencadenantes, lo que puede indicar que las antraciclina afectan negativamente a los mecanismos compensatorios.¹⁷

IV.1.6.2. Agentes Alquilantes

Los fármacos de este grupo que se asocian a cardiotoxicidad son: ciclofosfamida, cisplatino y mitomicina.¹⁸

IV. 1.6.2.1. Ciclofosfamida

La ciclofosfamida pertenece al grupo alquilantes, actuando directamente en el ADN formando enlaces covalentes y causando inhibición de la replicación celular, considerado actualmente un esquema terapéutico importante en varios planes de quimioterapia.¹⁸

Si bien dicho mecanismo es sumamente complejo, podemos resumirlo en que se produce un daño endotelial de la microvasculatura con daño de miocitos (por formación de radicales libres), hemorragia y edema intersticial, con formación concomitante de trombosis microvascular y áreas de isquemia. Esto generaría inicialmente disminución de la complacencia ventricular, disfunción diastólica precoz y en forma más tardía disfunción sistólica. Si bien la cardiotoxicidad generada por ciclofosfamida puede ser reversible con la suspensión del fármaco (luego de 10 días aproximadamente), pueden pasar inadvertidos desde el punto de vista clínico y evidenciar una insuficiencia cardíaca en meses o años posteriores.¹⁸

La ciclofosfamida, un agente alquilante del grupo de las oxazoforinas, ha reportado que a altas dosis produce efectos agudos tales como pericarditis, descompensación cardíaca y cardiomiopatía en tan sólo 10 días de haber iniciado su administración. También se presenta en algunos pacientes una disminución de la función sistólica y al igual que las antraciclinas, incrementa las concentraciones intracelulares de radicales libres de oxígeno.¹⁶

En este sentido, se aconseja la monitorización frente a la presencia de los factores de riesgos tales como: dosis elevadas, asociación con antraciclinas, disfunción sistólica previa a su uso, irradiación mediastinal previa o concomitante, ya que con la asociación de algunos de estos se puede alcanzar hasta un 20 por ciento de cardiotoxicidad.¹⁸

IV.1.6.2.2. Cisplatino

Si bien el mecanismo es desconocido, se propone que genere daño mitocondrial, con exposición al miocito a metabolitos tóxicos y generación de apoptosis.¹⁸

Los dos principales efectos cardiotoxicos descritos son la disfunción ventricular izquierda y la aparición de eventos coronarios agudos. En este sentido se conoce poco sobre la real incidencia y los predictores de riesgo de estos dos efectos. ¹⁸

IV.1.6.2.3. Mitomicina

Este agente alquilante interfiere con la estructura y función del ADN. Con un mecanismo desconocido, su cardiotoxicidad no es un hecho frecuente y se asocia a la generación de insuficiencia cardíaca, fundamentalmente con el uso concomitante de antraciclina. ¹⁸

IV. 1.6.3. Antimetabolitos

Son análogos estructurales de los metabolitos involucrados en la síntesis de DNA y RNA. Estos agentes ejercen su actividad citotóxica por inhibición de los metabolitos normales, que se incorporan al DNA y RNA. Debido a su mecanismo de acción, los antimetabolitos son activos en la fase S y tienen muy poca actividad G₀. Los antimetabolitos pueden dividirse en análogos de folatos (metotrexato, pemetrexed), análogos de purinas (fludarabina, mercaptopurina, tioguanina), análogos de adenosina (cladribina, pentostatina), análogos de pirimidiran (capecitabina, citarabina, fluruxidina, 5-FU, gemcitabina) y sustitutivos de urea (hidroxiurea). ¹⁹

Se estima que del 1 al 18 por ciento de los pacientes tratados con 5-FU, un antimetabolito de uridina, presentan cardiotoxicidad, la cual es más frecuente cuando se administra en infusión continua. Estos pacientes presentan arritmias cardíacas, isquemia miocárdica, angina, insuficiencia cardíaca congestiva y muerte súbita, siendo la angina el síntoma más frecuente durante las primeras horas del inicio de la terapia. Con la forma oral del 5-FU, la capecitabina, también se reporta una alta tasa de toxicidad a pesar de que el fármaco actúa selectivamente sobre el tumor. La tasa de mortalidad del 2,2 al 13 por ciento durante el seguimiento del tratamiento con altas dosis de 5-FU, demuestra cuán peligroso pueden ser estos efectos adversos. ¹⁶

IV.1.6.4. Agentes antimicrotúbulos

La mitosis celular necesita de la formación y ensamblaje de unas estructuras conocidas como microtúbulos, que forman el huso mitótico. Su función primordial es conducir los microsomas durante la duplicación celular en cada una de las células hijas. Se entenderá, por tanto, que el no ensamblaje de los microtúbulos detendrá el proceso de replicación; es precisamente en este momento crucial del proceso mitótico que es inhibido por agentes como los taxanos (paclitaxel) o los alcaloides vinca y que finalmente como consecuencia detendrá la mitosis. Los taxanos se han vinculado con bradiarritmias y los alcaloides de la vinca con isquemia miocárdica.²⁰

IV. 1.6.4.1. Alcaloides de la vinca

Se han reportado casos de hipertensión, isquemia e infarto al miocardio, junto con otras complicaciones vaso-oclusivas asociadas al uso de alcaloides de la vinca, principalmente con el uso de vinblastina. No se menciona un mecanismo específico en la literatura actual.²¹

IV. 1.6.4.2. Taxanes

Los principales efectos cardiacos descritos del paclitaxel son bradicardia en un 29 por ciento de los casos y bloqueo de la conducción cardiaca, los cuales generalmente se presentan en pacientes asintomáticos. Bloqueo atrioventricular, taquicardia ventricular e isquemia cardiaca pueden presentarse en un 5 por ciento de los casos. No obstante, la incidencia de eventos cardiovasculares asociados a su uso es baja y por lo tanto no se requiere de monitoreo cardiaco continuo a no ser que el paciente presente otros factores de riesgo cardiovascular. Miocardiopatía y falla cardiaca pueden presentarse si se utiliza en combinación con doxorubicina.²¹

Con respecto al docetaxel, su uso se ha asociado a angina, anormalidades de la conducción y colapso cardiovascular, sin embargo, la evidencia no es concluyente sobre el hecho de que su uso se vincule a estas complicaciones.⁽¹⁸⁾

Ambos el paclitaxel y el docetaxel aparentemente potencian el efecto cardiotoxico de las antraciclinas. Este hecho fue demostrado en un estudio realizado con 50 mujeres con diagnostico reciente de cáncer de mama estadio III, las cuales recibieron tratamiento intravenoso con docetaxel (75 mg/m²) y doxorubicina (50 mg/m²). Del total, 8 por ciento presentaron insuficiencia cardiaca, con una disminución de la FEVI promedio del 25 por ciento. Una paciente inclusive presentó muerte súbita.²¹

IV. 1.6.5. Anticuerpos monoclonales

IV. 1.6.5.1. Trastuzumab

Para la terapia del cáncer de mama se cuenta con un anticuerpo monoclonal, el trastuzumab, el cual actúa directamente contra la proteína receptora 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La cardiotoxicidad asociada a su administración es similar a la que se presenta en los pacientes tratados con antraciclina, la cual se manifiesta con insuficiencia cardiaca congestiva. El riesgo a padecer serios eventos adversos cardiacos tras el tratamiento con trastuzumab es mayor en pacientes con factores de riesgo preexistentes.¹⁶

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 sobreexpresa en el 25 por ciento de los cánceres de mama y se asocia con el mal pronóstico; en el corazón se asocia con la neuregulina (ligando peptídico de HER3 y HER4), 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.¹⁶

IV. 1.6.5.2. Bevacizumab

Este fármaco presenta una demostrada actividad antitumoral frente a tumores sólidos (mama, colon, pulmón); y tiene como paradigma de acción molecular la inhibición del factor de crecimiento endotelial. Su potencial cardiotoxico está en la generación de hipertensión arterial (HTA) de novo, que se puede ver hasta en un 30-40 por ciento de los pacientes, pero que excepcionalmente no se controla con tratamiento y obliga a su suspensión. La evolución a complicaciones graves de la HTA (encefalopatía hipertensiva, hemorragias intracraneanas) es muy poco frecuente, y solamente en estos casos es obligatorio su suspensión.¹⁸

La aparición de insuficiencia cardíaca es muy poco frecuente y mantiene el mismo perfil de acción que el trastuzumab.¹⁸

Este fármaco también se ha asociado a eventos tromboticos: arteriales (como por ejemplo evento coronario agudo) y venosos; pero aún se reconoce como una entidad poco conocida y sin un protocolo claro de acción, que debemos considerar en presencia de pacientes que estén bajo este tratamiento e instalen dichas complicaciones.¹⁶

Entre los factores de riesgo para la toxicidad por este grupo de medicamentos se encuentran: la exposición previa a las antraciclinas, la edad mayor a 50 años y la clasificación de funcionalidad de Nueva York (NYHA) mayor o igual a 226. La exposición al trastuzumab lleva a un efecto antiproliferativo en aquellas células que los expresan, entre ellas encontramos los miocitos cardiacos los cuales al expresar este receptor previenen la apoptosis, y una vez inhibido, aceleran la apoptosis y disminuyen la recuperación funcional llevando a una disfunción cardiaca y posteriormente a la falla cardiaca.¹⁶

La terapia combinada con agentes de tipo I y II se asocian con una incidencia mayor de la cardiotoxicidad; esta incidencia es del 27 por ciento comparada con un 3-7 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 la falla cardiaca.¹⁶

IV. 1.6.6. Inhibidores de la molécula pequeña de tirosina quinasa

La cardiotoxicidad producida por medicamentos como: los inhibidores de Tirosin quinasa (imatinib, dasatinib, nilotinib), se ha asociado a disfunción mitocondrial. Las células cardíacas presentan altos requerimientos de ATP, por lo cual son susceptibles a la disminución en su concentración, estos medicamentos inhiben la transferencia de un grupo fosfato desde el ATP al residuo tirosínico del receptor de tirosin quinasa. El mecanismo asociado con la cardiotoxicidad, consiste en la generación de proteínas no plegadas que estimulan la respuesta de estrés del retículo endoplásmico (RE), activando las vías PERK e 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 caspasas y proteínas homólogas C/BEP (CHOP).²²

IV.1.6.6.1. Imatinib, dasatinib y nilotinib

son utilizados para el tratamiento de leucemias mieloides crónicas, leucemias linfoblásticas o tumores gastrointestinales (tipo GIST); se han asociado a caída de la FEVI vinculados a pérdida de masa miocárdica con una baja pero no despreciable incidencia de cardiotoxicidad, fundamentalmente en la población añosa.¹⁸

Otro efecto cardiotóxico a destacar fundamentalmente con el Nilotinib es la aparición en el electrocardiograma de QT largo. Se destaca en relación a ello, que los fármacos Erlotinib y Gefitinib (utilizados en algunos cánceres de pulmón) también se ha reportado casos de QT largo adquirido vinculados a su administración. Lógicamente en este grupo de pacientes se desaconseja la administración concomitante de fármacos que alarguen el intervalo QT.¹⁸

IV.1.6.6.2. Lapatinib

Utilizado en algunos casos de cáncer metastásico de mama, excepcionalmente evidencia caída de la FEVI, que es habitualmente asintomática y transitoria.¹⁸

IV.1.6.6.3. Sunitinib

Este fármaco quimioterapéutico, indicado en algunas neoplasias renales, y frente al fracaso con Imatinib en pacientes con tumores GIST (Tumor del Estroma Gastrointestinal), actualmente exige una preocupación en cuanto a su cardiotoxicidad, dado que se ha evidenciado una importante incidencia de HTA, disfunción ventricular izquierda e isquemia miocárdica, siendo necesario una evaluación de riesgo cardiovascular exigente previo a su uso, buscando fundamentalmente predictores de riesgo de cardiotoxicidad. De todas formas se describe que la incidencia de disfunción ventricular izquierda es baja y reversible.¹⁸

IV.1.6.7. Inhibidores del proteosoma

Las células cardíacas están expuestas a una gran cantidad de factores estresantes durante su período de vida y por ende son susceptibles de remodelado, cambios en el tamaño y pueden incluso inducir mecanismos metabólicos protectores. Esta actividad requiere de un enorme recambio proteico para mantener la estructura y función del sarcómero cardíaco íntegro, condición esencial para una célula sana y longeva. Siendo el proteosoma y la homeostasis proteica una función celular fundamental, se ha invertido muchos recursos en el análisis funcional del proteosoma y la proteólisis en los cardiomiocitos. Dicha importancia se ve ejemplificada en las enfermedades donde algún elemento de la función sarcomérica es central en la fisiopatología, como es el caso de las miocardiopatías y en el daño por isquemia/reperfusión.²³

El mecanismo por el cual las células cancerosas, en especial las de mieloma múltiple son más susceptibles que las células normales a los inhibidores de proteosoma está vinculado con la capacidad de los IP de inhibir la activación de NF- κ B por medio del TNF- α a través de la estabilización de I κ B, bloqueando así las actividades proliferativas y antiapoptóticas de dicha vía e incrementando la susceptibilidad de las células tumorales a los agentes quimioterapéuticos. También se ha demostrado activación *in vitro* de caspasas y reducción *in vivo* de angiogenesis. Sin embargo, como es esperable, dicho efecto terapéutico no es inocuo.²³

La mayoría de los inhibidores de proteosoma en práctica clínica son más efectivos contra la subunidad $\beta 5$, una característica que parece estar ligada con el desarrollo de fármacos mayoritariamente para su uso como terapia antitumoral, sin embargo, dichos inhibidores podrían no ser apropiados para el corazón sano, debido a que han sido desarrollados con el objetivo de inducir apoptosis. De hecho, la evidencia demuestra que los inhibidores de proteosoma podrían ejercer un impacto negativo en el corazón tanto in vitro como in vivo al incrementar estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y liberación de calcio del retículo endoplásmico.

23

En la práctica clínica, la inhibición irreversible del proteosoma (p.ej Carfilzomib) se asocia a un síndrome común de insuficiencia cardíaca congestiva con disfunción sistólica y/o diastólica con disnea como síntoma principal.²³

En dicho grupo de pacientes el BNP tiene un comportamiento predecible, al punto que podría ser utilizado como marcador para disfunción cardíaca en esta población; por otro lado, la troponina T parece no verse alterada y los daños estructurales son muy tempranos para ser detectados por ecocardiografía. Si bien el BNP no parece correlacionarse con la gravedad de los síntomas es una herramienta útil como marcador subclínico de cardiotoxicidad por IPs.²³

La disfunción crónica primaria del proteosoma ocasiona alteración en la función y supervivencia del cardiomiocito, provocando un fenotipo de miocardiopatía restrictiva-hipertrófica, posiblemente relacionado con el incremento del estrés oxidativo o estrés del retículo endoplásmico y la alteración en el balance de proteínas pro- y anti-apoptóticas. La toxicidad resulta del acúmulo de proteínas anormales que forman oligómeros. El mecanismo del remodelado crónico mediado por la disminución de la actividad del proteosoma 26S continúa sin ser entendido en su totalidad, sin embargo, existe evidencia que sugiere que la estimulación β adrenérgica crónica conlleva a la desensibilización de la vía de señalización mediada por adenilato ciclasa y PKA en los cardiomiocitos, algo que pareciera tener sentido si se considera que éste es, a su vez, una de las bases farmacológicas del bloqueo β adrenérgico en insuficiencia cardíaca.²³

IV.1.6.8. Otros grupos que con menor frecuencia producen cardiotoxicidad

IV. 1.6.8.1. Interleuquina-2 (IL-2) e Interferón

Estos 2 grupos tienen en común que frente a su infusión presentan potencial riesgo de hipotensión, fundamentalmente en las primeras horas de su administración. En casos excepcionales podrían causar arritmias, isquemia miocárdica o miocardiopatías.¹⁸

IV.1.6.8.2. Inhibidores de receptores estrogénicos (Tamoxifenos, inhibidores de la aromatasasa)

Los principales efectos cardiotóxicos son los vinculados al aumento de la incidencia de trombosis arterial y venosa que genera este grupo. En este contexto se recomienda la monitorización de eventos cardiovasculares en pacientes con el uso de estos quimioterápicos que estén expuestos a factores de riesgo para enfermedad aterosclerótica y tromboembolismo (clase II a).¹⁸

IV.1.6.8.3. Talidomida

Este quimioterápico con efecto antiangiogénico (usado, por ejemplo, en el tratamiento del mieloma múltiple) presenta como principal efecto cardiotóxico la formación de tromboembolismo, vinculado esencialmente al aumento de la agregabilidad plaquetaria, con una incidencia variable que va desde 5 a 60 por ciento, y que dependerá directamente de factores de riesgo adyuvantes que debemos reconocer al momento de su administración. Estos factores son: edad avanzada, historia previa de tromboembolismo, inmovilidad, trombofilia hereditaria, perioperatorio, uso concomitante de dexametasona y/o Doxorrubicina.¹⁸

Dado que estos factores de riesgo potencian la incidencia de tromboembolia venosa, está en discusión la necesidad de profilaxis, pautándose (en algunas recomendaciones de expertos como clase II) el uso de ácido acetilsalicílico (AAS) en caso de presentar un factor de riesgo; el uso de HBPM (heparina de bajo peso molecular) o warfarina en caso de presentar dos o más factores de riesgo, o asociar al tratamiento dexametasona y/o Doxorrubicina. Esto aún es un punto de debate.¹⁸

IV.1.6.8.4. Trióxido de Arsénico

Este fármaco utilizado en leucemias promielocíticas, tiene como efecto cardiotoxico excluyente el alargamiento del intervalo QT, generado fundamentalmente por la inhibición de canales de K del tejido miocárdico. En este caso se recomienda la realización de ECG diario en el marco de su administración; y evitar el uso de drogas concomitantes que alarguen el intervalo QT. ¹⁸

IV.1.7. Otras quimioterapias convencionales

Otras terapias que pueden inducir a la disfunción miocárdica y fallo cardiaco incluyen la ciclofosfamida, cisplatino, ifosfamida y taxanos. La cardiotoxicidad por ciclofosfamida es poco frecuente y se observa cuando se utilizan dosis altas (0.140 mg/kg) antes del trasplante de médula ósea.

En cuanto a la ciclofosfamida, un agente alquilante del grupo de las oxazoforinas, se ha reportado que a altas dosis produce efectos agudos tales como pericarditis, descompensación cardíaca y cardiomiopatía en tan sólo 10 días de haber iniciado su administración. También se presenta en algunos pacientes una disminución de la función sistólica y al igual que las antraciclinas, incrementa las concentraciones intracelulares de radicales libres de oxígeno.¹⁶

Tabla 2. Incidencia de la disfunción ventricular izquierda asociada con fármacos de quimioterapia.¹⁷

Agente quimioterapéutico	Incidencia (%)
Antraciclinas (dependiente de dosis)	
Doxorrubicina (adriamycin) 400 mg/m ²	3 - 5
550 mg/m ²	7 - 26
700 mg/m ²	18 - 48
Idarrubicina (> 90 mg/m ²)	5 - 18
Epirubicina (>900 mg/m ²)	0.9 – 11.4
Mitoxanthone > 120 mg/m ²	2.6
Antraciclinas liposomales (> 900 mg/m ²)	2
Agentes alquilantes	
ciclofosfamida	7-28
Ifosfamida < 10g/m ²	0.5
12,5 a 16g/m ²	17
Antimetabolitos	
clofarabina	27
Agentes microtúbulos	

Docetaxel	2.3 – 13
Paclitaxel	<1
Anticuerpos monoclonicos	
Trastuzumab	1.7– 20.1
Bevacizumab	1.6 - 4
pertuzumab	0.7 – 1.2
Inhibidores de molécula pequeña de tirosina quinasa	
Sunitinib	2,7 - 19
Pazopanib	7 – 11
Sorafenib	4 – 8
Dasatinib	2 – 4
Mesilato de imatinib	0.2 – 2.7
Lapatinib	0.2 – 1.5
Nilotinib	1
Los inhibidores del proteosomas	
Carfilzomib	11 - 25
Bortezomib	2 - 5
Miscellaneous	
everolimus	<1
temsirolimus	<1

* ESC position paper on cancer treatment and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines: the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the european society of cardiology (ESC). revista europea de cardiologia 2016.

IV.1.8. Complicaciones cardiovasculares de la terapia del cáncer

IV.1.8.1. Disfunción miocárdica y la insuficiencia cardiaca

La disfunción miocárdica y la insuficiencia cardiaca son de los efectos adversos cardiovasculares que más preocupa en la terapia contra el cáncer, esto conlleva a un aumento de la morbilidad y la mortalidad de los pacientes.

El tiempo en que la cardiotoxicidad se manifiesta clínicamente varía sustancialmente; algunos tratamientos contra el cáncer inducen efectos secundarios que aparecen poco después de la exposición y por lo tanto puede afectar negativamente a la terapia oncológica, mientras otros generan lesiones cardiacas que resultan en problemas clínicos sólo años más tarde. Además, algunos medicamentos contra el cáncer, por ejemplo, antraciclinas, pueden inducir remodelación cardiaca progresiva como consecuencia tardía de principios de los daños de los miocitos, dando lugar a finales de la miocardiopatía, mientras que otros pueden causar disfunción cardiaca transitoria sin consecuencias a largo plazo.¹⁷

Es necesario individualizar la indicación de suspender/retrasar el tratamiento onco-hematológico valorando el riesgo de insuficiencia cardiaca (IC) frente al de recidiva/progresión del cáncer.

IV.1.8.2. Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es la comorbilidad más frecuente en pacientes con cáncer. Las terapias onco-hematológicas causan HTA por diferentes mecanismos, aunque los más frecuentes son los fármacos que inhiben la angiogénesis, interactúan con los factores de crecimiento del endotelio vascular (anti-VEGF) y disminuyen la producción de óxido nítrico. Su incidencia y la gravedad dependen del tumor, el fármaco y la coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Aunque la HTA por anti-VEGF puede ser un biomarcador de buena respuesta tumoral, controlarla no reduce la eficacia terapéutica y evita complicaciones cardiovasculares y la interrupción del tratamiento. Se recomienda realizar una valoración inicial y una monitorización estrecha de la presión arterial durante el tratamiento siguiendo las recomendaciones farmacológicas y dietéticas de la población general. Para pacientes con HTA no complicada, el objetivo es una presión arterial (PA) < 140/90 mmHg y para pacientes

diabéticos o con insuficiencia renal, PA < 140/85 mmHg. Los IECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los bloqueadores beta son los fármacos de primera línea, pues presentan un perfil de protección frente a la aparición de IC. En caso de mal control, se recomienda agregar amlodipino y antialdosterónicos. Las tiazidas deben ser usadas con precaución por el riesgo de hipopotasemia y prolongación del QTc. Es desaconsejable el uso de inotrópicos negativos (diltiazem y verapamilo), por el riesgo de IC y las interacciones farmacológicas (inhibidores del citocromo p450: aumentan la concentración de sorafenib).²⁴

IV.1.8 .3. Arritmias

La arritmia sostenida más frecuente es la fibrilación auricular. En pacientes sin fibrilación auricular previa, la cirugía oncológica suele ser el escenario de presentación, junto con el uso de algunos fármacos. Para pacientes con tratamiento antitumoral activo, se recomienda inicialmente una estrategia de control de frecuencia cardíaca.

En pacientes sin cardiopatía estructural, el riesgo de taquicardia ventricular depende de los efectos del tratamiento en el potencial de acción transmembrana (trióxido de arsénico) o en la circulación coronaria (vasoespasmos por 5-fluorouracilo). Se debe considerar la suspensión, o la administración bajo vigilancia hospitalaria, de cualquier fármaco si el QTc es > 500 ms o aumenta más de 60 ms respecto al basal.²⁴

Los pacientes con cáncer pueden experimentar un amplio espectro de arritmias cardíacas, que incluyen taquicardia sinusal, bradiarritmias o taquiarritmias y defectos de conducción, algunos de los cuales pueden causar síntomas graves o poner en peligro la vida o imponer un cambio en el tratamiento del paciente plano. Las arritmias pueden estar presentes en la línea de base en 16 a 36 por ciento de los pacientes tratados con cáncer.¹⁷

La prolongación del intervalo QT puede llevar a arritmias que amenazan la vida, como la torsión de pointes. La duración del intervalo QT y los factores de riesgo para la prolongación QT deben controlarse antes, durante y después del tratamiento del cáncer. El riesgo de prolongación del intervalo QT varía con los diferentes fármacos, siendo el trióxido de arsénico el más relevante. Este fármaco, que se usa para tratar algunas

leucemias y mielomas, prolonga el intervalo QT en 26 a 93 por ciento de los pacientes, y se notificaron taquiarritmias ventriculares potencialmente mortales no frecuentemente.¹⁷

IV.1.8.3.1. Arritmia supraventricular

Cualquier tipo de arritmia supraventricular puede surgir de manera aguda durante o incluso después de la quimioterapia o la radioterapia, de las cuales la fibrilación auricular es la más común. La arritmia puede estar relacionada con comorbilidades o debido a efectos tumorales directos, disfunción del ventrículo izquierdo o efectos tóxicos del tratamiento del cáncer. La forma más común de fibrilación auricular relacionada con el cáncer es la fibrilación auricular postoperatoria, en particular en pacientes sometidos a resección pulmonar.¹⁷

IV.1.8.3.2. Arritmias ventriculares

Las arritmias ventriculares pueden estar relacionadas con la prolongación del intervalo QT, con la toxicidad aguda y crónica de la quimioterapia y la radioterapia.¹⁷

IV.1.8.3.3. Disfunción del nodo sinusal y defectos de conducción

La disfunción del nódulo sinusal y los defectos de conducción pueden surgir después de la radioterapia y con frecuencia son permanentes. El paclitaxel y la talidomida pueden provocar disfunción de los nódulos sinusales, bradiarritmias y bloqueo cardíaco.¹⁷

IV.1.8.4. Bradiarritmias

El tratamiento es similar al de los pacientes sin cáncer, considerando el implante de marcapasos ante bradicardias sintomáticas por taxanos o talidomida, si el tratamiento aporta claro beneficio en la supervivencia.²⁴

IV. 1.8.5. Cardiopatía Isquémica

Aunque el cáncer puede causar cardiopatía isquémica (CI) por diferentes mecanismos, los más frecuentes son las secuelas de los fármacos antitumorales y la radioterapia.²⁴

IV.1.8.6. Miocarditis y pericarditis

La miocarditis es una complicación poco frecuente del antitumoral que debe confirmarse con resonancia magnética cardíaca. El manejo sigue los mismos criterios que en la población general. La inmunodepresión puede complicar el pronóstico, sobre todo en miocarditis hemorrágica por ciclofosfamida o miocardiopatía tipo tako-tsubo inducida por 5-fluorouracilo, citarabina o rituximab. Por el riesgo de recidiva, es imprescindible reevaluar el tratamiento del cáncer y mantener cardioprotectores, al menos hasta completarlo.

Los cuadros de pericarditis aguda son poco frecuentes y su manejo es similar al de los pacientes sin cáncer. Se relacionan con la radioterapia torácica, antraciclinas, ciclofosfamida, citarabina y bleomicina. Hasta un 20 por ciento de los pacientes pueden adquirir formas crónicas, efusivo-constrictivas, años después de la radioterapia.²⁴

IV.1.8.7. Valvulopatía

La radioterapia causa daño del endocardio valvular, con fibrosis, engrosamiento y calcificación distrófica. El grado de afección se relaciona con el tiempo transcurrido desde la radioterapia. En necropsias, hasta el 81 por ciento de los pacientes tienen evidencia de daño valvular, predominantemente insuficiencia mitral, estenosis aortica y calcificación de la fibras mitroaortica. La probabilidad de tener estenosis aortica aumenta en 13,9 veces por cada 10 años transcurridos. Las recomendaciones de tratamiento son similares a las de la población general, recordando que la radioterapia aumenta el riesgo de la cirugía cardíaca y que el tipo de lesión hace improbable la reparación valvular.²⁴

IV.1.8.8. Enfermedad venosa tromboembolica

La enfermedad venosa tromboembólica (EVT), definida como trombosis venosa profunda y/o embolia pulmonar, es de 4 a 7 veces más frecuente en pacientes onco-hematológicos, y se ha documentado en más del 20 por ciento de los pacientes hospitalizados con un proceso tumoral. Los factores asociados con EVT son la edad, la predisposición hereditaria, la extensión y el tipo de tumor (más frecuente en cáncer de páncreas, ovario, pulmón, estomago, riñón, linfomas y mieloma) y el tratamiento activo principalmente con inhibidores de tirosina cinasa (ITK), inmunomoduladores (talidomida,

lenalidomida y pomalidomida), 5-fluorouracilo, cisplatino y tamoxifeno. Estos datos epidemiológicos justifican la prevención de la EVT.²⁴

IV.1.8.9. Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar es una complicación poco frecuente pero grave que aparece meses o años después de la exposición a algunos antineoplásicos (ITK, principalmente dasatinib). El cuadro puede ser reversible interrumpiendo el tratamiento. La ciclofosfamida puede producir hipertensión pulmonar grave por enfermedad pulmonar veno-oclusiva. El diagnóstico se basa en la evaluación clínica, ecocardiografía y de biomarcadores (NT-proBNP). La hipertensión pulmonar debe monitorizarse cada 3–6 meses con ecocardiografía en pacientes con ITK y sospecharla ante cambios significativos en la clase funcional. Estos pacientes requieren una evaluación multidisciplinaria para decidir la mejor estrategia terapéutica.

IV.1.8.10. Enfermedad vascular periférica

La vasculopatía periférica tras radioterapia afecta principalmente a arterias y capilares, las lesiones son diferentes de la aterosclerosis clásica (menor acumulación de lípidos y macrófagos, un marcado engrosamiento endotelial, destrucción de la lámina elástica interna, necrosis de la vasa vasorum y áreas de hemorragia dentro de la placa). Es difícil determinar su incidencia por la enorme heterogeneidad de las series, pero hay lesiones carótideas hasta en el 70 por ciento de los pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello a los 2–3 años de tratamiento. La administración de algunos antineoplásicos se asocia con fenómenos tromboembólicos arteriales o aterosclerosis precoz en la parte distal de las extremidades (nilotinib o ponatinib). La prevención y el tratamiento de la aterosclerosis inducida por antitumorales o radio inducida requieren un control exquisito de los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV), especialmente de los pacientes con largas supervivencias.

Tabla 3. Toxicidad cardiovascular según clase terapéutica. ²⁵

Toxicidad cardiovascular	Incidencia %	Frecuencia de uso
Insuficiencia Cardiaca/disfunción del ventrículo izquierdo		
Antraciclinas		
Doxorrubicina	3 - 26	muy alta
Epirubicina	1 - 3	baja
Idarrubicina	5 - 18	moderada
Inhibidores de tirosinquinasa		
Adotrastuzumab	2	baja
Bevacizumab	1 - 11	alta
Pertuzumab	1 - 16	baja
Trastuzumab	2 - 28	alta
Infarto/isquemia Miocárdica		
Antimetabolitos		
Capecitabina	3 - 9	muy alta
Flurouracilo	1 - 68	muy alta
Hipertensión		
inhibidores de tirosinquinasa		
adotrastuzumab	5	baja
bevacizumab	23 - 34	alta
Inhibidores de rapamicina		
Everolimus	4 - 13	muy alta
Temsirolumus	7	moderada
Pequeños inhibidores de tirosinquinasa		
Sorafenib	9 - 41	muy alta
Sutinib	15 - 34	muy alta
Tromboembolismo		
agentes alquilantes		
cisplatino	9	baja
Inhibidores de angiogénesis		
Lenalidomida	3 - 75	alta
Talidomida	1 - 58	alta
Pomalidomida	3	baja
Inhibidores de tirosinquinasa		
bevacizumab	6 - 15	alta
ponatinib	5	baja
Bradycardia		
Inhibidores de angiogénesis		
talidomida	1-55	baja
Prolongación del QT		
miscelánea		
trióxido de arsenico	26-93	moderada
Pequeños inhiidores de tirosinquinasa		
nilotinib	1 - 4	muy alta
Vandetanib	8 - 14	muy alta

* Actualización en cardio-oncología para el médico oncólogo clínico. Carcinomas 2016

IV.1.9. Diagnóstico y monitoreo de la cardiotoxicidad

Para el monitoreo de los pacientes que se encuentran en tratamiento oncológico con quimioterapia, se deben realizar rutinariamente estudios imagenológicos del corazón para identificar la disfunción miocárdica clínica o subclínica. La evaluación periódica de la función cardíaca por medio de ecocardiografía transtorácica es el método diagnóstico no invasivo más utilizado en la práctica clínica oncológica para la medición de cardiotoxicidad en pacientes con quimioterapia, la cual se evidencia por medio de disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). Sin embargo, el estándar de oro en el diagnóstico sigue siendo la biopsia endomiocárdica, ya que permite medir directamente la presencia y extensión de fibrosis cardíaca debido a quimioterapia.¹⁶

Se recomienda ampliamente realizar un monitoreo de la función cardíaca antes, durante y una vez finalizada la quimioterapia (QT), especialmente si se emplean antraciclinas con el fin de detectar tempranamente cambios subclínicos, aunque no existen a la fecha guías que establezcan el método ni el intervalo de elección para realizar dicho monitoreo.¹⁶

La evaluación periódica de la función cardíaca por medio de ecocardiografía transtorácica es el método diagnóstico incruento más utilizado en la práctica clínica oncológica para la medición de cardiotoxicidad en pacientes con QT, la cual se evidencia por medio de la disminución de la FEVI.

Por otra parte, el electrocardiograma de 12 derivaciones que presenta trastornos en la repolarización, disminución del voltaje del complejo QRS (indicativo de miocardiopatía) y prolongación del intervalo QT en aquellos pacientes con extensos tratamientos con antraciclinas, se ha referido como un marcador temprano de disfunción ventricular izquierda; sin embargo, estos métodos diagnósticos subestiman el daño cardíaco, son dependientes del operador y los cambios sugestivos por cardiotoxicidad sólo aparecen cuando ya se ha producido una disfunción miocárdica significativa, lo que limita la intervención farmacológica temprana. Por lo tanto, se han propuesto otros métodos y técnicas para la detección precisa y oportuna de la cardiotoxicidad inducida por QT.²⁶

La Sociedad Europea de Oncología recomienda la medición de la FEVI al comienzo de la terapia antineoplásica en pacientes mayores de 60 años o con factores de riesgo

cardiovasculares, luego de la administración de la mitad de la dosis acumulativa total de antraciclinas, antes de las siguientes dosis y a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente, después de finalizado el tratamiento quimioterapéutico. Cuando se presenta una disminución mayor del 10 por ciento asociado a un valor absoluto de FEVI menor del 50 por ciento, se recomienda la suspensión de la terapia antineoplásica, debido a que diversos estudios han demostrado que la presencia de cambios en la FEVI se asocia con insuficiencia cardíaca crónica 3 años después de finalizada la QT.

La mayor desventaja de esta técnica, es la incapacidad de detectar pequeños cambios. Afortunadamente, el desarrollo tecnológico permite disponer de nuevas herramientas en ecocardiografía, capaces de evaluar el funcionamiento del miocardio, y detectar cambios que se manifiestan mucho antes que el deterioro de la FEVI, como son el estudio miocárdico tisular, y específicamente, el estudio del porcentaje de cambio de longitud de las fibras miocárdicas longitudinales durante el ciclo cardíaco, en forma global, denominado deformidad (strain) longitudinal global. Esta técnica ha demostrado ser útil en el diagnóstico subclínico de varias miocardiopatías, pero en particular con cardiotoxicidad por agentes antineoplásicos.²⁷

Actualmente, los avances en ecocardiografía tridimensional, doppler tisular, imágenes de velocidad de deformación miocárdica y resonancia magnética cardíaca parecen ser prometedores también en la detección de cambios subclínicos.²⁶

La biopsia endomiocárdica se describe en las publicaciones más recientes de la Asociación Estadounidense del Corazón (AHA) como el método más sensible y específico para el diagnóstico y monitoreo de cardiotoxicidad por antraciclinas, ya que permite medir directamente la presencia y extensión de fibrosis cardíaca producida por la QT, pero su uso es limitado por ser un método cruento.²⁶

Un punto controversial respecto al monitoreo cardíaco de los pacientes que van a recibir QT es si debe determinarse la FEVI a todos antes de iniciar el tratamiento. Muchos autores sugieren que no se realice estimación inicial de la FEVI si el paciente no tiene factores de riesgo cardiovascular, si va a recibir menos de 300 mg/m² de doxorubicina, no empleará trastuzumab de forma concomitante, o si es mujer menor de 65 años de edad sin factores de riesgo, pero algunos autores no aceptan estas recomendaciones.²⁶

La medición de biomarcadores séricos específicos de lesión miocárdica ha sido propuesta como una estrategia atractiva, válida y novedosa en la identificación y monitoreo de cardiotoxicidad en pacientes tratados con QT, debido a su relativa facilidad de uso, capacidad de predicción, precisión y exactitud. Los principales marcadores séricos son la Troponina, el BNP y el NT-proBNP.²⁶

El uso de biomarcadores, en especial la Troponina con su alto valor predictivo negativo, permite estratificar a los pacientes que no requieren de un seguimiento estricto de cardiotoxicidad, lo que disminuye el uso de métodos diagnósticos innecesarios, y los costos para el sistema de salud y para los pacientes.²⁶

Otras formas de cardiotoxicidad inducida por QT, como isquemia, arritmias y enfermedad pericárdica, pueden identificarse mediante los mismos protocolos y métodos diagnósticos que se emplean en los pacientes con estas manifestaciones y que no reciben QT.²⁶

Aunque se ha enfatizado en estrategias para prevenir la cardiotoxicidad, no existe un consenso acerca de cuál es la manera más efectiva para abordar a estos pacientes. Es por esto que se requiere de nuevos estudios prospectivos que incluyan grandes cohortes de pacientes, y que utilicen métodos validados y comercialmente disponibles para la tamización, con biomarcadores que permitan hacer una mejor clasificación y estratificación del riesgo de cardiotoxicidad; además de diseñar herramientas para su tratamiento oportuno.²⁶

IV.1.9.1. Ecocardiograma en la valoración de la cardiotoxicidad por quimioterapia

Un ecocardiograma usa ondas sonoras para producir imágenes del corazón. Esta prueba común le permite al médico ver cómo el corazón late y bombea sangre. El médico puede usar las imágenes de un ecocardiograma para identificar enfermedades cardíacas.²⁷

Según la información que el médico necesite, puede realizar varios tipos de ecocardiogramas. Cada tipo de ecocardiograma implica algunos riesgos o ninguno.²⁷

Actualmente, la ecocardiografía puede definir el inicio de la disfunción cardíaca mediante el cálculo de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo por técnicas modernas como el ecocardiograma tridimensional y de contraste para una mejor

definición de los bordes endocárdicos y la evaluación de la deformación ventricular con la técnica de speckle tracking para determinar la disfunción subclínica. Además de la evaluación anatómica del ventrículo izquierdo, de su función sistólica y diastólica en reposo y con estrés farmacológico, la ecocardiografía permite también una evaluación precisa de las válvulas cardiacas, de la aorta y del pericardio.²⁸

Así como ocurre en la cascada de isquemia miocárdica, en la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia, las alteraciones de la función diastólica pueden preceder a la disfunción sistólica. Las anormalidades en los parámetros de función diastólica parecen corresponder a un signo temprano de disfunción del ventrículo izquierdo en los pacientes tratados con quimioterapia, por ello es importante la monitorización de los mismo como parte de la evaluación ecocardiográfica.²⁸

IV.1.9.1.1. Función sistólica del ventrículo izquierdo

A) Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) por ecocardiograma transtorácico bidimensional

La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo es uno de los parámetros más utilizados para la evaluación de la función ventricular, siendo ampliamente usada para el diagnóstico y seguimiento de la disfunción ventricular sistólica por cardiotoxicidad.²⁸

De acuerdo con las recomendaciones conjuntas de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (SAE) y de la Asociación Europea de Ecocardiografía (AEE), el método de elección para el cálculo de los volúmenes del ventrículo izquierdo y la FEVI es el biplanar de Simpson modificado (método de discos) por ecocardiograma bidimensional.

²⁸

Las recomendaciones para la cuantificación de cámaras cardiacas de la SAE y de la AEE establecieron una FEVI ≥ 55 por ciento como un rango de referencia normal. Nuevos datos extraídos de seis bases de datos, incluyendo Asklepios, FLEMENGHO, CARDIA5 y CARDIA25, Padua 3D Echo Normal y los rangos de referencia normal para el estudio de ecocardiografía (NORRE) indican que la FEVI normal calculada con el método Simpson modificado es de 63 ± 5 por ciento. La FEVI normal oscila en el rango de 53 a 73 por ciento. Los cambios en la FEVI indicativos de disfunción del ventrículo izquierdo pueden identificarse con mayor precisión cuando se hacen comparaciones entre los

estudios basales y los de seguimiento. El valor normal promedio de la FEVI según el método biplanar para hombres es 62 por ciento \pm 5 (rango: 52-72) y para mujeres 64 por ciento \pm 5 (rango: 54-74).²⁸

Aunque la FEVI es un predictor robusto de eventos cardíacos en la población general, tiene una baja sensibilidad para la detección de pequeños cambios en la función ventricular izquierda. La FEVI calculada por ecocardiografía bidimensional a menudo falla en la detección de alteraciones sutiles en la contractilidad del ventrículo izquierdo debido a varios factores que incluyen la presunción geométrica del ventrículo izquierdo, la visualización inadecuada del verdadero ápex del ventrículo izquierdo y la variabilidad intra e interobservador. También es importante recordar que la FEVI depende de las condiciones de carga, las cuales pueden modificarse frecuentemente durante la quimioterapia y afectar el valor real de la FEVI.²⁸

B) Ecocardiograma de contraste

Desde 1968 se estableció la existencia de agentes de contraste para ultrasonido. Inicialmente eran micro-burbujas de aire relativamente inestables e incapaces de cruzar la barrera pulmonar. En la actualidad, existen ecorrealzadores de segunda generación aprobados por la FDA para uso clínico, como son Optison y Definity, que son gases de baja solubilidad y difusibilidad con una cubierta de lípidos, albúmina o galactosa que atraviesan la vasculatura pulmonar y opacan la cavidad ventricular, mejorando la resolución de los bordes endocárdicos.²⁸

En los pacientes con ventana técnicamente difícil, la ecocardiografía de contraste es una excelente opción, ya que permite definir en forma óptima los bordes endocárdicos del ventrículo izquierdo y de esta manera obtener una determinación precisa de los volúmenes ventriculares y de la FEVI con poca variabilidad inter e intraobservador.²⁸

De acuerdo con las recomendaciones actuales, el contraste debe utilizarse cuando dos segmentos contiguos del ventrículo izquierdo no se visualizan bien en las imágenes apicales sin utilización de contraste.²⁸

C) Ecocardiograma tridimensional

Con la introducción de la técnica tridimensional en tiempo real, el análisis de los volúmenes ventriculares y de la fracción de expulsión es más fidedigno y reproducible. Esta técnica permite cuantificar latido a latido los volúmenes del ventrículo izquierdo, sin ninguna presunción geométrica como sucede con la técnica bidimensional, con excelente correlación con los volúmenes determinados por la resonancia magnética nuclear ($r = 0.96$, $r = 0.97$ y $r = 0.93$ para el volumen telediastólico, el volumen telesistólico y la FEVI, respectivamente).²⁸

D) Strain y strain bidimensional

El análisis de la deformación miocárdica aporta parámetros de función sistólica y diastólica de cada uno de los segmentos miocárdicos en las tres direcciones del espacio: longitudinal, radial y circunferencial. En condiciones normales, durante la sístole ventricular, las fibras longitudinales se acortan hacia el ápex y se engrosan en sentido radial, mientras que las fibras circunferenciales convergen hacia el centro reduciendo su eje de contracción. La deformidad miocárdica (strain) se define como la diferencia entre la longitud final (l) y la longitud original (l_0), dividida por la longitud original $((l - l_0) / l_0) \times 100.0$ por ciento; es decir, es el cambio total que sufre el miocardio durante el ciclo cardiaco en relación con su dimensión inicial. El miocardio puede deformarse en acortamiento (deformación negativa) o elongación (deformación positiva); el strain se expresa como porcentaje (%) de cambio de longitud y se le representa con la letra ϵ .²⁸

El strain se define como el cambio normalizado de longitud entre dos puntos. Puede demostrar déficit de deformación en paredes con contractilidad aún preservada en la evaluación por otros parámetros ecocardiográficos y no es necesaria una perfecta definición de bordes endocárdicos para su medición.²⁸

Ofrece un valor en términos porcentuales de la deformación del segmento estudiado en relación con su dimensión original (speckle tracking, ST) o en relación con el transductor (cálculo por Doppler tisular, DT). La deformación negativa hace referencia al acortamiento de las fibras y la deformación positiva a la elongación de las mismas.²⁹

Los valores normales aproximados de deformación sistólica del VI por ST son: longitudinal: -16 por ciento a -23 por ciento, radial 40 por ciento - 60 por ciento,

circunferencial -16 por ciento -23 por ciento. Con Doppler tisular los valores son levemente superiores. Pero cada laboratorio debe establecer sus puntos de corte según el software de trabajo (cada fabricante utiliza algoritmos diferentes).²⁹

IV.1.9.2. Biopsia endomiocárdica

Por ser el método más sensible y específico para demostrar las alteraciones histopatológicas irreversibles provocadas por las antraciclinas, puede considerarse el método patrón para el diagnóstico. Sin embargo, su uso se halla muy limitado por ser invasivo, presentar algunos riesgos y no ser de utilidad en un seguimiento seriado.³⁰

IV.1.9.3. Electrocardiograma

El electrocardiograma registra las señales eléctricas del corazón. Es una prueba frecuente que se utiliza para detectar problemas cardíacos y controlar el estado del corazón en muchas situaciones. Los electrocardiogramas, también denominados «ECG», generalmente, se realizan en un consultorio médico, en una clínica o en una sala de un hospital. Se han convertido en un equipo habitual en los quirófanos y las ambulancias.

Un electrocardiograma es una prueba indolora y no invasiva que ofrece resultados rápidos. Durante un electrocardiograma, se colocan sensores (electrodos) que detectan la actividad eléctrica del corazón en el tórax y, a veces, en las extremidades. En general, estos sensores se dejan colocados solo durante algunos minutos.

El electrocardiograma de 12 derivaciones que presenta trastornos en la repolarización, disminución del voltaje del complejo QRS (indicativo de miocardiopatía) y prolongación del intervalo QT en aquellos pacientes con extensos tratamientos con antraciclinas, se ha referido como un marcador temprano de disfunción ventricular izquierda; sin embargo, estos métodos diagnósticos subestiman el daño cardíaco, son dependientes del operador y los cambios sugestivos por cardiotoxicidad sólo aparecen cuando ya se ha producido una disfunción miocárdica significativa, lo que limita la intervención farmacológica temprana. Por lo tanto, se han propuesto otros métodos y técnicas para la detección precisa y oportuna de la cardiotoxicidad inducida por QT.²⁶

IV.1.9.4. Cardiorresonancia magnética

Las aplicaciones de la cardiorresonancia magnética (CRM) en cardio-oncología incluyen la determinación exacta de la FEVI y la caracterización del tejido miocárdico.³¹

IV.1.9.4.1. FEVI medida mediante cardiorresonancia magnética

Se considera la cardiorresonancia magnética (CRM) el patrón de referencia para la medición de los volúmenes ventriculares y la fracción de eyección. Esto se debe a su exactitud y sus mejores características de variabilidad interobservador, intraobservadores y test-retest. El uso sistemático de la CRM en cardio-oncología no es viable, excepto en algunos centros seleccionados, dado que no está ampliamente disponible. Sin embargo, cuando se dispone de ella, puede aportar una evaluación más fiable de los cambios pequeños en los volúmenes y la función de los ventrículos izquierdo y derecho. La detección de estos pequeños cambios puede ser un marcador temprano de lesión miocárdica. Sin embargo, esta teoría no se ha evaluado prospectivamente. La aplicación práctica actual de la FEVI medida con CRM en cardio-oncología incluye: a) determinación de la FEVI cuando hay una discrepancia entre su cuantificación y los síntomas clínicos o cuando no hay concordancia entre otras técnicas de diagnóstico por imagen, y b) identificación de la miocardiopatía subclínica en los pacientes que han sobrevivido a un cáncer.³¹

IV.1.9.5. Tomografía computarizada cardiaca

Son escasos los datos sobre el uso de la tomografía computarizada (TC) cardiaca en la evaluación y el tratamiento de los pacientes que reciben una terapia oncológica citotóxica. Aunque la evaluación funcional puede realizarse con la TC cardiaca, esta tiene la limitación de una resolución temporal significativamente inferior y no se la consideraría una técnica primaria para este fin. Su principal aplicación es para detectar o descartar una arteriopatía coronaria o enfermedad pericárdica. La TC puede tener utilidad en la evaluación del riesgo antes del tratamiento, mediante la identificación de la calcificación coronaria con objeto de detectar una enfermedad coronaria subclínica en pacientes con factores de riesgo establecidos. De hecho, en el estudio Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA), hubo un aumento de la prevalencia de aterosclerosis coronaria

en los pacientes con un diagnóstico reciente de cáncer. La identificación de estos factores de riesgo puede fomentar el uso de tratamientos basados en la evidencia, como estatinas, antes del inicio de un tratamiento oncológico cardiotoxico.³¹

Determinados fármacos de quimioterapia, como los antimetabolitos, los agentes antimicrotubulo y los inhibidores de la tirosinasa, se han asociado a la aparición de coronariopatías e isquemia coronaria. Además, la radioterapia torácica se asocia a la aparición de enfermedad coronaria. La TC cardiaca tiene un rendimiento diagnóstico excelente en la detección de enfermedad coronaria y es bien conocido su alto valor predictivo negativo. De hecho, varios estudios indican que la angio-TC puede ser una técnica ideal para la detección precoz de la enfermedad coronaria inducida por radiación en los pacientes que han sobrevivido a un cáncer en la edad infantil.³¹

IV.1.9.6. Biomarcadores de cardiotoxicidad por quimioterapia

La medición de biomarcadores séricos específicos de injuria miocárdica ha sido propuesta como una estrategia atractiva, válida y novedosa en la identificación y monitoreo de cardiotoxicidad en pacientes tratados con quimioterapia, debido a su relativa facilidad de uso, capacidad de predicción, precisión y exactitud. Los principales marcadores séricos son la Troponina, el BNP y NT-proBNP.

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 el calcio. En los últimos años, proteínas se han posicionado como marcadores de injuria miocárdica, por lo que son medidos comúnmente en la práctica clínica. Recientemente se han publicado varios estudios que apoyan el uso de Troponina I (TnI) ultrasensible como biomarcador predictivo de cardiotoxicidad para suspender la terapia con antraciclinas, con una alta sensibilidad (82 por ciento) y especificidad (77 por ciento), y un valor predictivo positivo cercano al 84 por ciento, todo esto, en relación a la dosis acumulativa de quimioterapia, una mayor reducción de la FEVI y presencia de eventos cardiovasculares.

Este biomarcador fue inicialmente estudiado en ratas expuestas a fármacos antineoplásicos, a través de las cuales se evidenció la relación entre la dosis acumulada de citotóxicos y la injuria cardiaca. Otros reportes en niños con leucemia demostraron un

incremento de los niveles de Troponina T (TnT) en el 30 por ciento de los pacientes en tratamiento con antraciclinas hasta por tres meses después de finalizado el tratamiento antineoplásico, asociándose con el desarrollo de disfunción ventricular a mediano plazo. Los pacientes con TnI positiva presentan una mayor incidencia de eventos cardiovasculares y la persistencia de niveles elevados después de un mes de terminada la quimioterapia se asocia con un mayor deterioro de la funcionalidad cardíaca y mayor incidencia de eventos adversos en comparación con aquellos pacientes que sólo muestran un aumento transitorio de este biomarcador. Sin embargo, la gran utilidad de la Troponina para evaluar cardiotoxicidad se debe a su alto valor predictivo negativo de aproximadamente 99 por ciento, por lo tanto aquellos pacientes que no presentan niveles positivos de TnI después del tratamiento con citotóxicos, se consideran de bajo riesgo, con pronóstico favorable y con una reducción significativa de los eventos cardiovasculares durante al menos 1 año posterior al tratamiento.

Otro de los marcadores séricos estudiados en insuficiencia cardíaca son el péptido natriurético cerebral (BNP, por sus siglas en inglés) y su precursor el NT-proBNP que aparece en etapas tempranas de disfunción diastólica, característica de la cardiomiopatía por citotóxicos. Múltiples estudios han reportado resultados variables en cuanto a la posible asociación directa con cardiotoxicidad al parecer debido a los diferentes métodos de medición de los péptidos, falsos positivos y altos costos. Algunas investigaciones han demostrado pequeñas elevaciones en los niveles de BNP posterior al tratamiento con antraciclinas, asociándose a una mayor disfunción diastólica, mientras que otros estudios fracasaron al intentar establecer la utilidad de los péptidos como biomarcadores de cardiotoxicidad. Los primeros estudios en pacientes con quimioterapia, tratados principalmente con antraciclinas, demostraron que la elevación persistente de BNP se relacionaba con el desarrollo de disfunción ventricular y a pesar de que la mayoría de los estudios publicados en los últimos años sugieren que el aumento en los niveles de BNP es predictivo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca, la heterogeneidad de los datos hace difícil la comparación de los resultados, impidiendo sacar conclusiones definitivas o indicaciones objetivas acerca del uso rutinario de este biomarcador en la práctica clínica. La búsqueda de biomarcadores de disfunción endotelial parece ser una nueva alternativa en la estratificación de pacientes en riesgo de eventos vasculares, debido a

su papel en los procesos inflamatorios ateroscleróticos. En el 2004 se publicó un estudio que reportó el aumento de los niveles del Factor inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) y del activador de plasminógeno de tipo tisular (tPA) en pacientes con cáncer testicular diseminado. Posteriormente, se reportó que la bleomicina y el cisplatino inducen alteraciones en la función de las células endoteliales, con respecto a la proliferación, inflamación y fibrinólisis, debido al aumento in vitro de la apoptosis de células endoteliales microvasculares HMEC-1 y a una sobrerregulación de las moléculas de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1). Sin embargo, en la actualidad no se ha demostrado una correlación objetiva con el desarrollo de eventos cardiovasculares a largo plazo, al igual que el papel predictivo de estos marcadores.

Los avances en proteómica han permitido identificar ciertas proteínas relacionadas con disfunción ventricular izquierda, tales como la proteína de unión de ácidos grasos (FABP) la cual participa en el metabolismo y transferencia intracelular de los ácidos grasos. Ésta se ha propuesto recientemente como un nuevo biomarcador de isquemia y necrosis miocárdica, debido a que es liberada de las células miocárdicas al torrente sanguíneo después 2 a 4 horas de la lesión isquémica, y retorna a los valores normales en un periodo de 18 a 36 horas. En el año 2009 se reportó que los pacientes en quimioterapia con una FEVI menor del 50 por ciento presentaban niveles más altos de FABP en comparación con aquellos sin evidencia de disfunción cardíaca. Sin embargo estos marcadores no son muy específicos, por lo que se requieren nuevos estudios que avalen su utilidad clínica.

A su vez, el uso combinado de biomarcadores parece ser otra alternativa atractiva en la evaluación de cardiotoxicidad por quimioterapia. Recientemente se publicaron los resultados de una cohorte de 78 pacientes con cáncer de mama tratados con doxorubicina y trastuzumab en los que se evaluaron múltiples biomarcadores y su utilidad predictiva tanto individual como en combinación. El análisis combinado de Tnl y mieloperoxidasa presentó una mejor utilidad conjunta en la predicción de cardiotoxicidad, con un Hazard Ratio (HR) de 1,38 y 1,34 respectivamente, lo cual ofrece una información adicional del riesgo de cardiotoxicidad.

La farmacogenómica ha surgido como un potencial campo de estudio de biomarcadores de disfunción cardíaca inducida por quimioterapia. Los polimorfismos en

genes específicos implicados en la biotransformación de medicamentos fueron evaluados en 156 niños, encontrándose múltiples variantes genéticas en SLC28A3 y otros genes asociados a cardiotoxicidad inducida por antraciclinas, lo cual sugiere que factores clínicos de riesgo combinados con perfiles genéticos podrían utilizarse para identificar a aquellos pacientes de alto riesgo que luego pueden ser intervenidos de manera preventiva y oportuna, evitando el desarrollo futuro de cardiotoxicidad durante o después de la terapia oncológica.¹⁶

V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

N	VARIABLES	CONCEPTO	INDICADOR	ESCALA
1.	Cardiotoxicidad	Injuria producida por agentes antineoplásicos que afecten el corazón y medida a través de la fracción de eyección.	Disminución de la FE más del 10%	De razón
2.	Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	Años cumplidos	Numérica
3.	Sexo	Característica biológica, genética, química y fisiológica que distingue al hombre de la mujer.	Femenino Masculino	Nominal
4.	Procedencia	Origen del cual nace o deriva un individuo.	Rural Urbano	Nominal
5.	Riesgo cardiovascular	Trastornos o conductas que aumentan la posibilidad de desarrollar una enfermedad cardiovascular.	Tabaquismo Hipertensión Dislipidemia Diabetes Mellitus Insuficiencia Renal Cronica Cardiopatía isquémica Enfermedad vascular periférica	Nominal
6.	Agente quimioterapéutico	Sustancia que impiden el desarrollo, crecimiento, o proliferación de células tumorales malignas.	Antraciclinas, A gentes alquilantes, Antimetabolitos, antimicrotubulos, inhibidores de molécula pequeña de tisorina quinasa, inhibidores del proteosomas y miscellaneous	Nominal
7.	Dosis acumulada	Cantidad de principio activo de un medicamento, expresado en unidades de volumen o por unidad de toma, en función de la presentación, que se administrara.	Antraciclinas >1200 mg/m ² A gentes alquilantes 200 - 1062 g/m ²	De razón

			<p>Taxanos 125 – 190 mg/m²</p> <p>Antibiótico antitumoral <50 mg</p> <p>Inhibidores de la aromatada <500 mg/m²</p>	
8.	Presentación subclínica	Signos y síntomas subjetivos a falla cardiaca.	Criterios de Framingham	Nominal
9.	Ecostrain	Método diagnóstico que permite el estudio de los parámetros de deformación miocárdica el cual describe de forma cuantitativa la función sistólica del miocardio.	Fracción de eyección SLG %	Númerica
10.	Electrocardiograma	Prueba diagnóstica que mide la actividad eléctrica del corazón.	Ritmo sinusal Bloqueo de rama izquierda Taquicardia Fibrilación auricular Hipertrofia ventricular	Nominal
11.	Radiografía de tórax	Técnica diagnóstica que permite obtener una imagen del tórax utilizando rayos X a dosis muy bajas, que atraviesan el cuerpo y dibujan las siluetas de los órganos internos.	Índice Cardiorácico Ápex levantado Ápex redondeado Flujo pulmonar Cono pulmonar	Nominal
12.	Biomarcadores	Molécula biológica que se encuentra en la sangre, otros líquidos o tejidos del cuerpo y es un signo de un proceso normal o anormal, o de una afección o enfermedad.	<p>Troponina I <0.01ng/ml >0.01 ng/ml</p> <p>NT-proBNP Menores de 75 años <125 ng/L Mayores de 75 años o mas <450 ng/L</p>	De razón

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

VI.1. Tipo de estudio

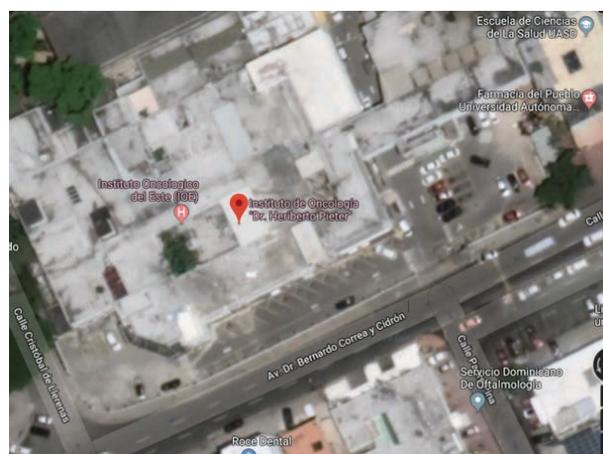
Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal con el objetivo de determinar la cardiotoxicidad asociada a agentes quimioterapéuticos en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter Septiembre-Febrero 2020. (Ver anexo XII.1. Cronograma).

VI.2. Área de estudio

El estudio se realizó en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, ubicado en la avenida Dr. Bernardo Correa y Cidrón No 1, Zona Universitaria, Distrito Nacional, República Dominicana. Está delimitado, al norte, por la Av. José Contreras; al sur, por la Avenida Dr. Bernardo Correa y Cidrón; al oeste, por la calle Rafal A. Sánchez Ravelo; y al este, por la Av. Santo Tomás de Aquino. (Ver mapa cartográfico y vista aérea).



Mapa cartográfico



Vista aérea

VI.3. Universo

El universo estuvo constituido por todos los pacientes que acudieron a la consulta de cardiología del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, que serían sometidos a quimioterapia en el periodo septiembre - Febrero 2020

VI.4. Muestra

La muestra estuvo constituida por 21 pacientes con diagnóstico de enfermedad oncológica que fueron sometidos a quimioterapia y fueron seguidos por el departamento de cardiología en el período septiembre 2019 – febrero 2020.

VI.5. Criterios

VI.5.1. De inclusión

1. Pacientes con enfermedad oncológica que asistieron al área de cardiología que fueron sometidos a quimioterapia
2. Pacientes de ambos sexos.
3. Pacientes adultos (≥ 18 años).
4. Firma del consentimiento informado

VI.5.2. De exclusión

1. Pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca.
2. Pacientes que se nieguen a participar en el estudio.
3. Barrera del idioma.

VI.6. Instrumento de recolección de datos

Para la recolección de datos se diseñaron dos formularios estandarizados: uno para incluir el paciente en el estudio y otro para seguimiento durante la terapia antineoplásica, por parte de los sustentantes y asesores, con los siguientes campos:

Datos generales del paciente, factores de riesgo, antecedentes personales, criterios clínicos según el documento de posición sobre tratamientos contra el cáncer y la toxicidad cardiovascular desarrollado bajo los auspicios del Comité de la sociedad europea de cardiología 2016, hallazgos eléctricos y estudios de imágenes. (ver anexos XII.2 Y XII.2.1

VI.7. Procedimiento

Luego de la aprobación del anteproyecto por parte de la unidad de investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU), se solicitó autorización en el Instituto de Oncología Dr Heriberto Pieter. Luego de obtenidos los permisos correspondientes por el departamento de enseñanza, se seleccionaron a los pacientes del área de consulta de cardiología, los días laborables. Una vez identificados los pacientes, se solicitó el consentimiento informado. Una vez obtenido el consentimiento informado se procedió a evaluar a los pacientes que iniciaron un tratamiento quimioterapéutico aplicando el formulario de recolección de datos de primera visita (ver anexo XII.2). Se les dio seguimiento aplicando el instrumento de recolección de datos de seguimiento (ver anexo XII.2.1)

Para la recolección de datos una vez que el paciente acudió al área de cardiología con el propósito de iniciar quimioterapia se le realizó una batería de analíticas de laboratorio e imágenes diagnósticas establecidas por la institución con el fin de conocer el estado basal del paciente y a la vez confirmar si este podía recibir el tratamiento, una vez calificado como apto se estableció su cita después cuando este recibiera la mitad de dosis de quimioterapia establecida por el servicio de oncología como lo dispone el instituto, Los pacientes fueron contactados vía telefónica por las sustentantes con el fin de confirmar la asistencia en el área de cardiología con el fin de estar presentes para su evaluación de seguimiento, donde se le realizaron nuevamente los estudios con el fin de comparar si hubo algún cambio con los resultados basales obtenidos antes del tratamiento. La recolección de datos se realizó en el periodo Septiembre 2019– Febrero, 2020. (ver anexo XII.1.cronograma)

VI.8. Tabulación

Los datos obtenidos fueron tabulados a través de programas computarizados como Microsoft Excel y Word.

VI.9. Análisis

Los datos obtenidos fueron analizados en frecuencia simple.

VI.10. Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki ³² y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).³³ El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a revisión en 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 el manejo de datos obtenidos a través de pruebas diagnósticas de los pacientes que acudieron al área de Cardiología del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter tanto antes como después del inicio de la quimioterapia.

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

Finalmente, toda información incluida en el texto de la presente tesis, tomada de otros autores, será justificada por su cita correspondiente.

VII. RESULTADOS

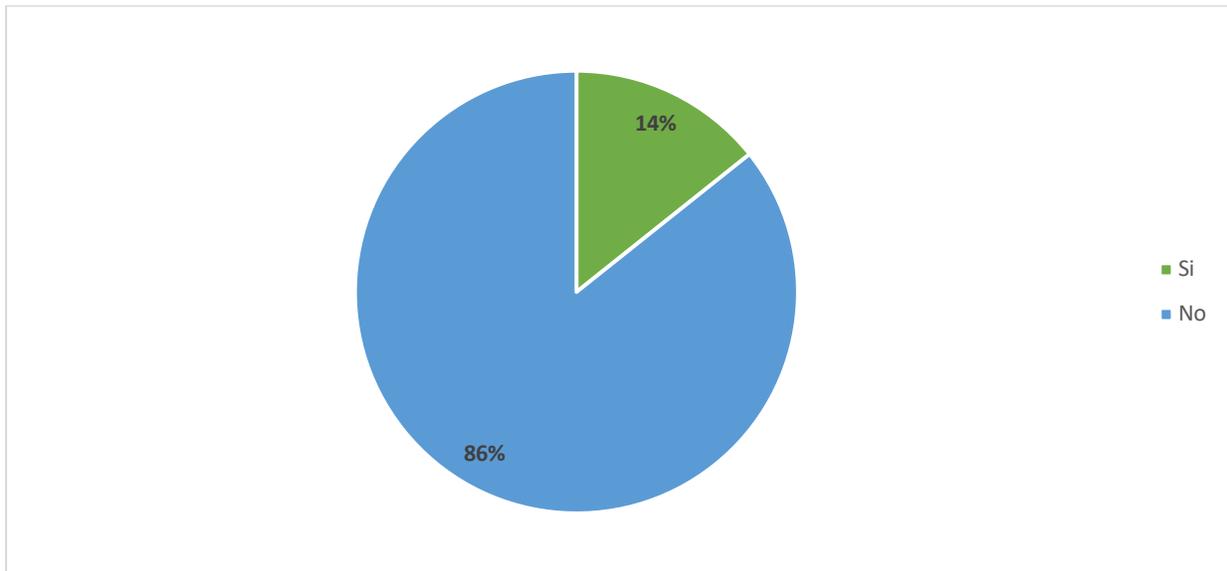
Cuadro 1. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Septiembre-febrero, 2020. Según pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad.

Cardiotoxicidad	F	%
Si	3	14.3
No	18	85.7
Total	21	100.0

Fuente directa

El 14.3 por ciento de los pacientes incluidos en el estudio desarrolló cardiotoxicidad, mientras que el 85.7 por ciento no.

Gráfico 1. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Septiembre-febrero, 2020. Según pacientes que desarrollaron la cardiotoxicidad.



Fuente Cuadro 1

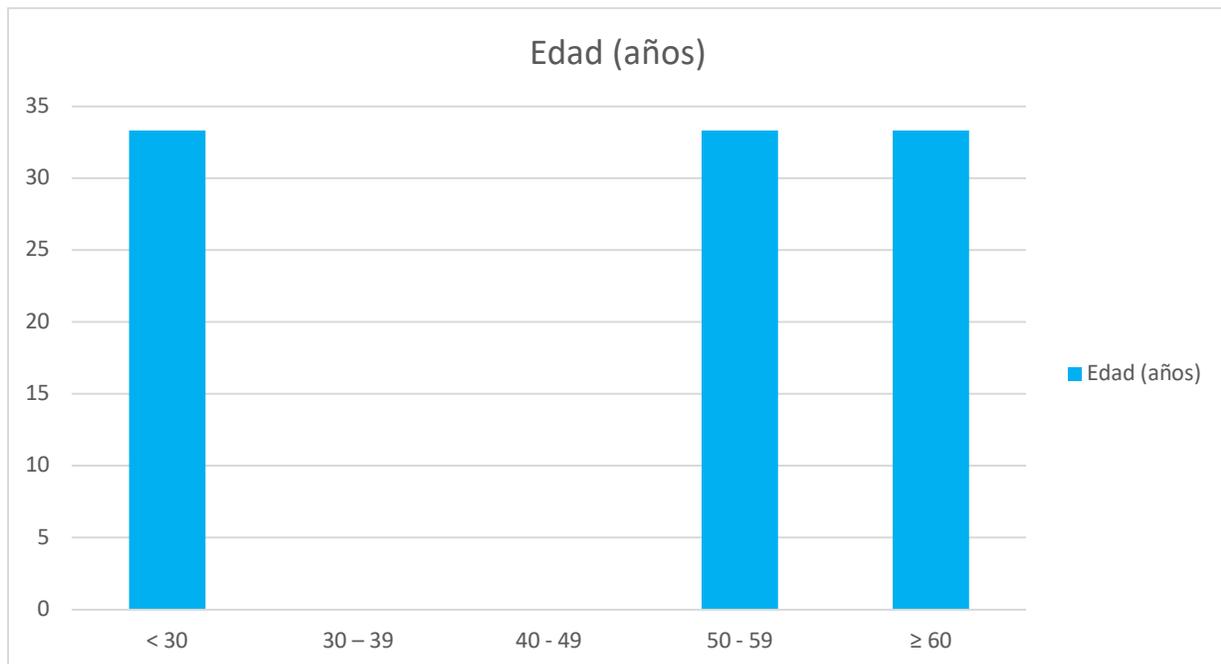
Cuadro 2. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Septiembre-febrero, 2020. Según edad.

Edad (años)	Frecuencia	%
< 30	1	33.3
30 – 39	0	0
40 - 49	0	0
50 - 59	1	33.3
≥ 60	1	33.3
Total	3	100.0

Fuente directa.

El 33.3 por ciento de los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad tenían una edad menor de 30 años, así como también un 33.3 por ciento entre 50 y 59 años, al igual que un 33.3 por ciento mayor de 60 años.

Gráfico 2. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Septiembre-febrero, 2020. Según edad.



Fuente cuadro 2.

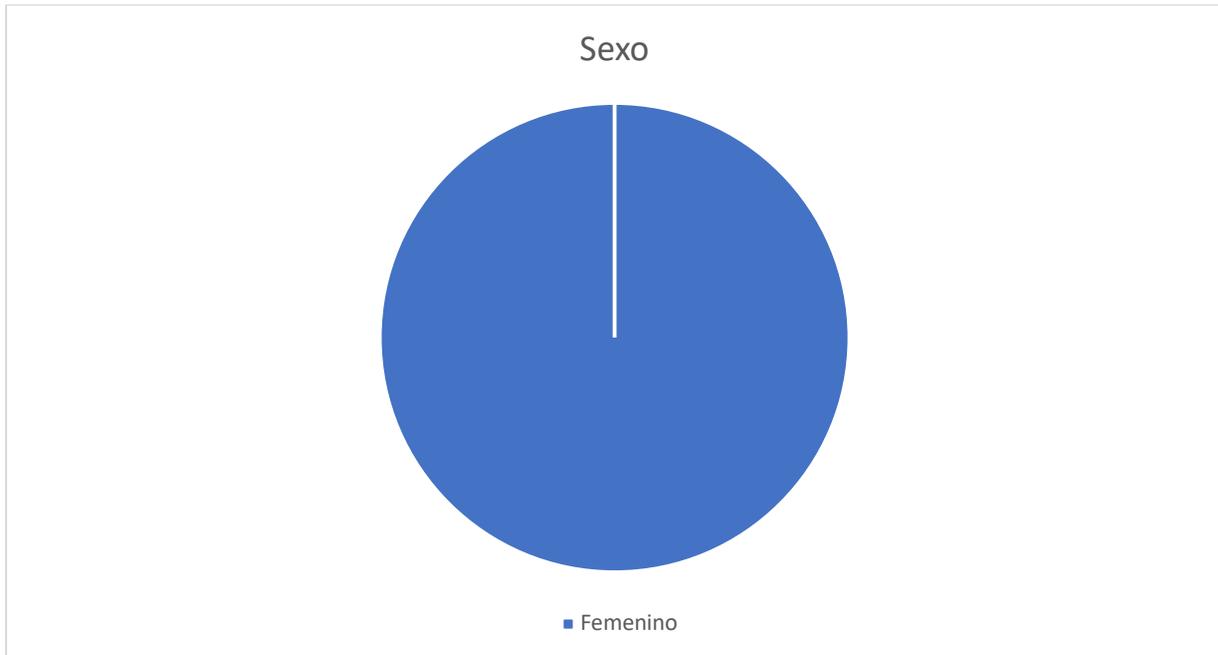
Cuadro 3. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Septiembre-febrero, 2020. Según sexo.

Sexo	Frecuencia	%
Femenino	3	100.0
Total	3	100.0

Fuente directa.

El 100.0 por ciento de los pacientes fueron del sexo femenino.

Gráfico 3. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Septiembre-febrero, 2020. Según sexo.



Fuente cuadro 3.

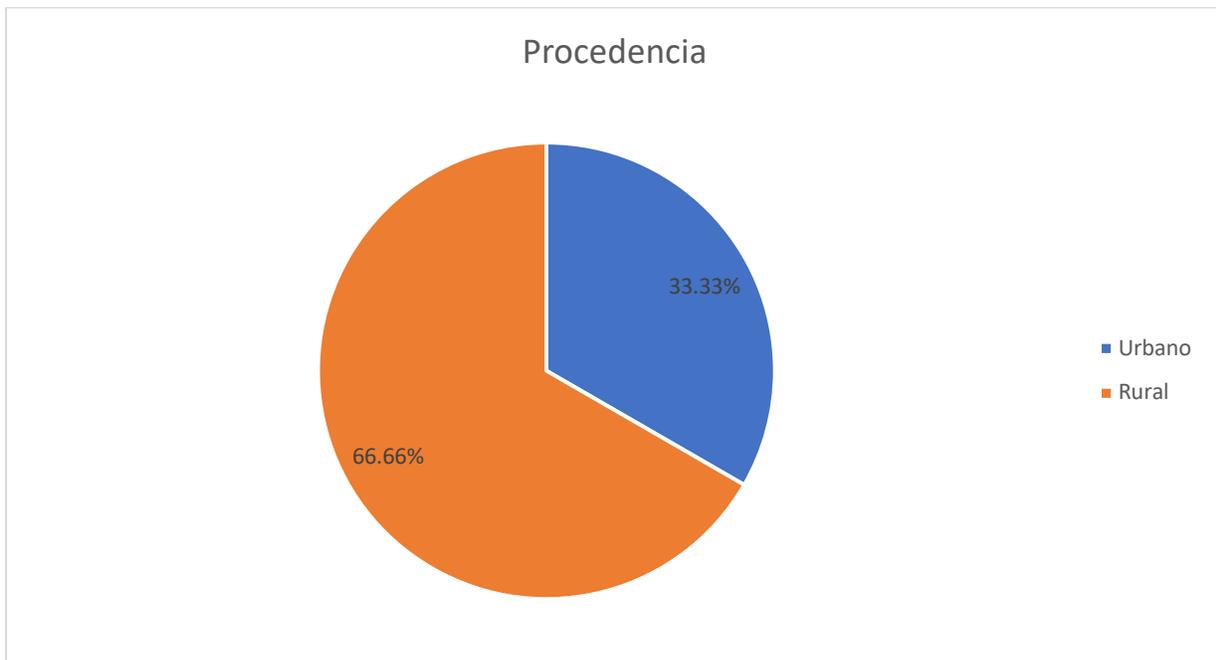
Cuadro 4. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Septiembre-febrero, 2020. Según procedencia.

Procedencia	Frecuencia	%
Urbano	1	33.3
Rural	2	66.6
Total	3	100.0

Fuente directa.

El 66.6 por ciento de las pacientes eran de procedencia rural y el 33.3 por ciento de procedencia urbana.

Grafico 4. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Septiembre-febrero, 2020. Según procedencia.



Fuente cuadro 4.

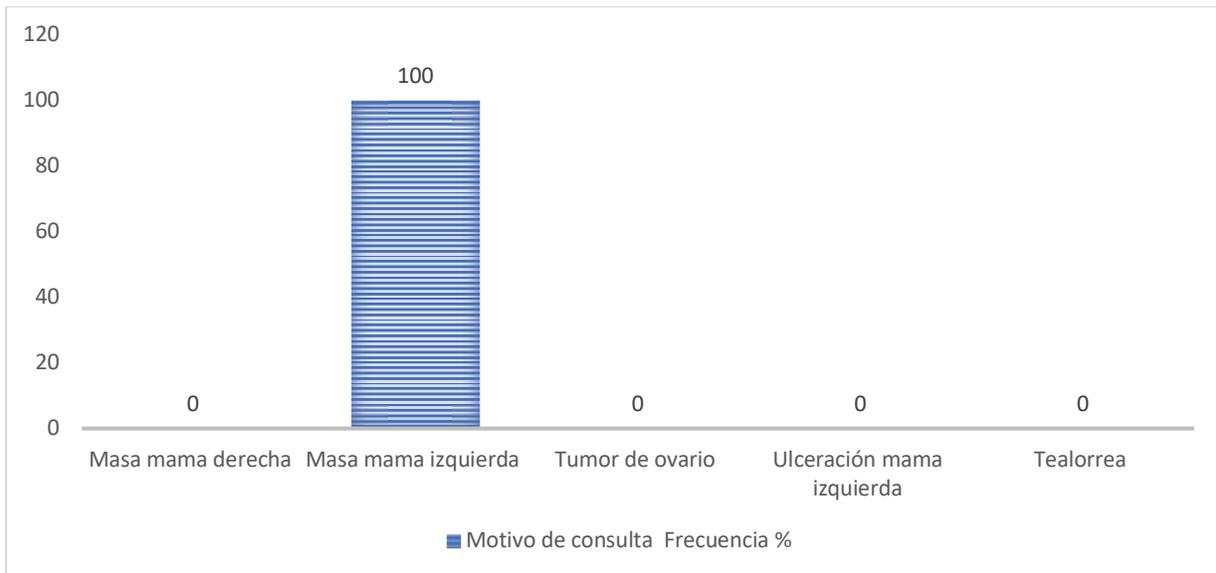
Cuadro 5. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Septiembre-febrero, 2020. Según motivo de consulta.

Motivo de consulta	Frecuencia	%
Masa mama derecha	0	0.0
Masa mama izquierda	3	100.0
Tumor de ovario	0	0.0
Ulceración mama izquierda	0	0.0
Tealorrea	0	0.0
Total	3	100.0

Fuente directa.

El 100.0 por ciento de las pacientes el motivo de consulta fue por masa en mama izquierda.

Gráfico 5. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Septiembre-febrero, 2020. Según motivo de consulta.



Fuente cuadro 5.

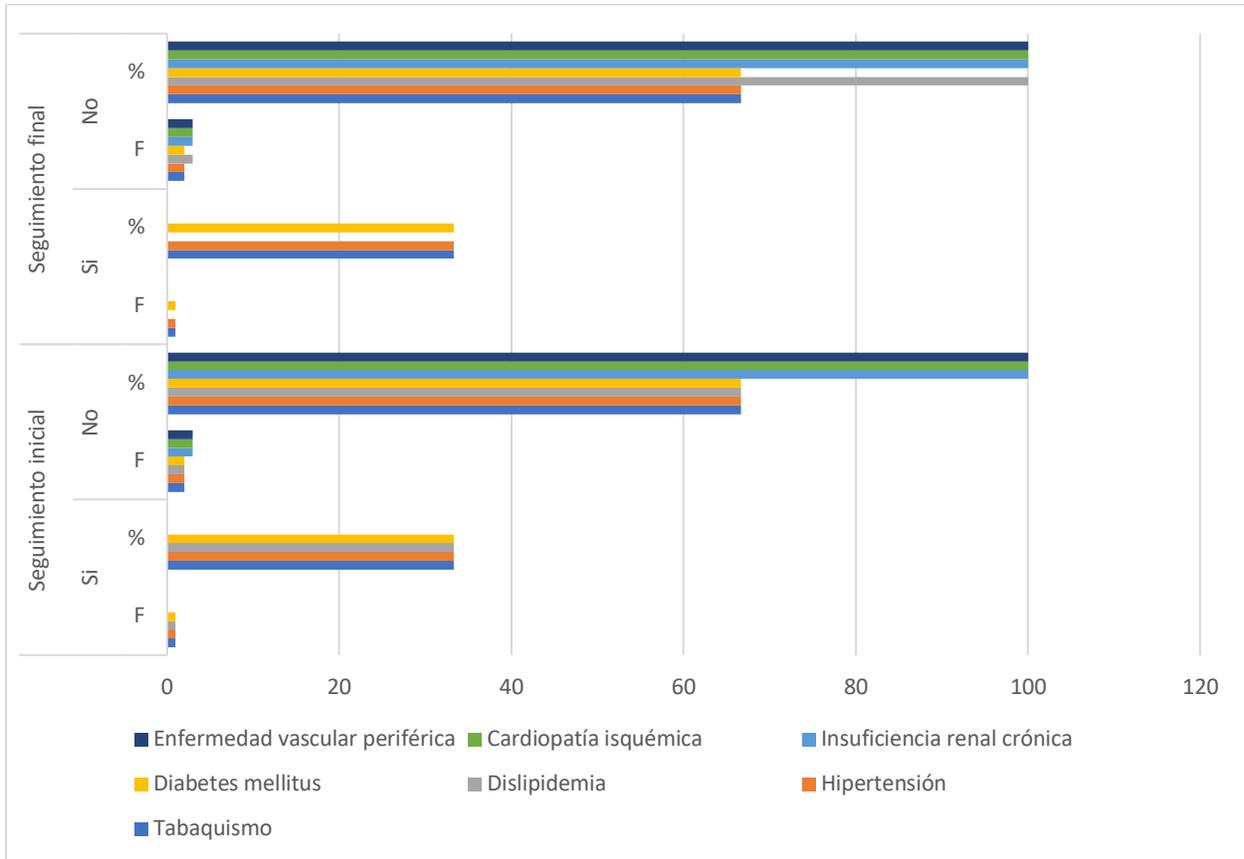
Cuadro 6. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Septiembre-febrero, 2020. Según factores de riesgo cardiovasculares.

Factores de riesgo cardiovasculares	Seguimiento inicial				Seguimiento final			
	Si		No		Si		No	
	F	%	F	%	F	%	F	%
Tabaquismo	1	33.3	2	66.6	1	33.3	2	66.6
Hipertensión	1	33.3	2	66.6	1	33.3	2	66.6
Dislipidemia	1	33.3	2	66.6	0	0	3	100.0
Diabetes mellitus	1	33.3	2	66.6	1	33.3	2	66.6
Insuficiencia renal crónica	0	0	3	100.0	0	0	3	100.0
Cardiopatía isquémica	0	0	3	100.0	0	0	3	100.0
Enfermedad vascular periférica	0	0	3	100.0	0	0	3	100.0

Fuente directa.

El 100.0 por ciento de las pacientes tanto al inicio como en el seguimiento final de la terapia no desarrollaron insuficiencia renal crónica, cardiopatía isquemia ni enfermedad vascular periférica, el 33.3 por ciento de las pacientes eran fumadoras valor que no obtuvo variación durante el estudio, el 33.3 por ciento de las pacientes padecían de hipertensión arterial manteniéndose igual en el seguimiento final, el 33.3 por ciento sufría de diabetes mellitus manteniéndose sin variación en el seguimiento final, el 33.3 por ciento padecía de dislipidemia disminuyendo a un 0% en el seguimiento final.

Gráfico 6. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Septiembre-febrero, 2020. Según factores de riesgo cardiovasculares.



Fuente cuadro 6.

Cuadro 7. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Septiembre-febrero, 2020. Según diagnóstico.

Antecedentes oncológicos				
Diagnóstico	Seguimiento inicial		Seguimiento final	
	F	%	F	%
CA mama izquierda ductal infiltrante GII	2	66.6	2	66.6
CA mama derecha ductal infiltrante GII	0	0	0	0
CA mama izquierda ductal infiltrante tipo mucinoso	0	0	0	0
CA mama derecha ductal infiltrante tipo mucinoso	0	0	0	0
CA mama izquierda ductal infiltrante GIII	1	33.3	1	33.3
CA mama derecha ductal infiltrante GIII	0	0	0	0
Teratoma inmaduro grado II	0	0	0	0
Ca mama derecha luminal GIII-b	0	0	0	0
Ca mama derecha pobremente diferenciado	0	0	0	0

Fuente directa.

El 66.6 por ciento de las pacientes fueron diagnosticadas con cáncer de mama izquierda ductal infiltrante GII, el 33.3 por ciento de las pacientes fueron diagnosticada con cáncer de mama izquierda ductal infiltrante GIII, no existio variabilidad en el seguimiento final.

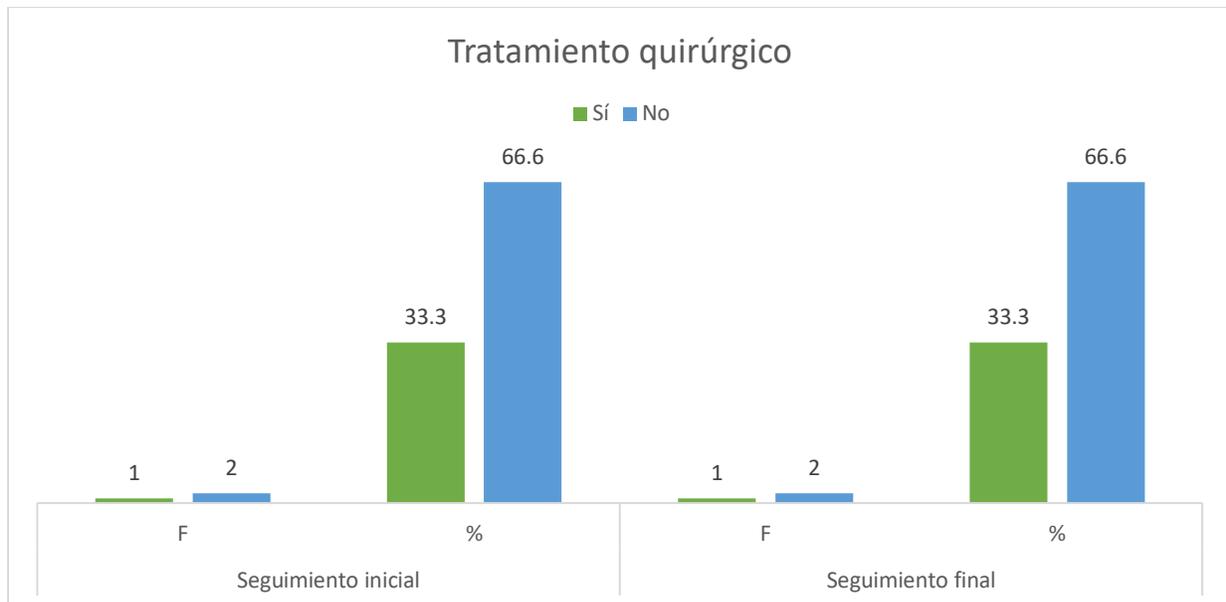
Cuadro 8. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Septiembre-febrero, 2020. Según tratamiento quirúrgico.

Antecedentes oncológicos				
Tratamiento quirúrgico	Seguimiento inicial		Seguimiento final	
	F	%	F	%
Sí	1	33.3	1	33.3
No	2	66.6	2	66.6
Total	3	100.0	3	100.0

Fuente directa.

El 66.6 de las pacientes no se sometieron a un tratamiento quirúrgico ni antes ni después de iniciar el tratamiento.

Gráfico 7. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Septiembre-febrero, 2020. Según tratamiento quirúrgico.



Fuente cuadro 8.

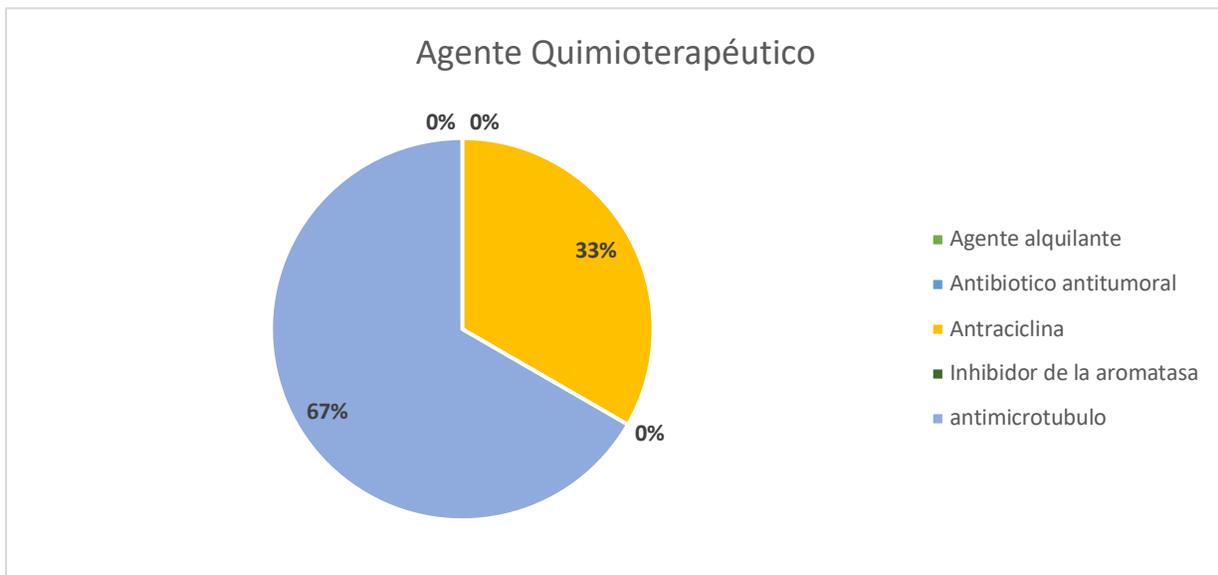
Cuadro 9. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter Septiembre-febrero, 2020. Según tratamiento quimioterapeutico.

Agente 1	Dosis1	Familia	Agente 2	Dosis2	Familia
Epirubicina	75 mg/m ²	Antraciclina	Ciclofosfamida	600 mg/m ²	Agente alquilante
Paclitaxel	150 mg/ m ²	Antimicrotubulo	Mono terapia	no aplica	no aplica
Docetaxel	165 mg / m ²	Antimicrotubulo	Mono terapia	no aplica	no aplica

Fuente directa

El 33 por ciento de las pacientes recibieron un tratamiento quimioterapeutico con antraciclinas con dosis de 75mg/m², en el 67 por ciento utilizaron agentes antimicrotubulos como el paclitaxel a dosis de 150mg/m² y doxetacel a dosis de 165mg/m² respectivamente.

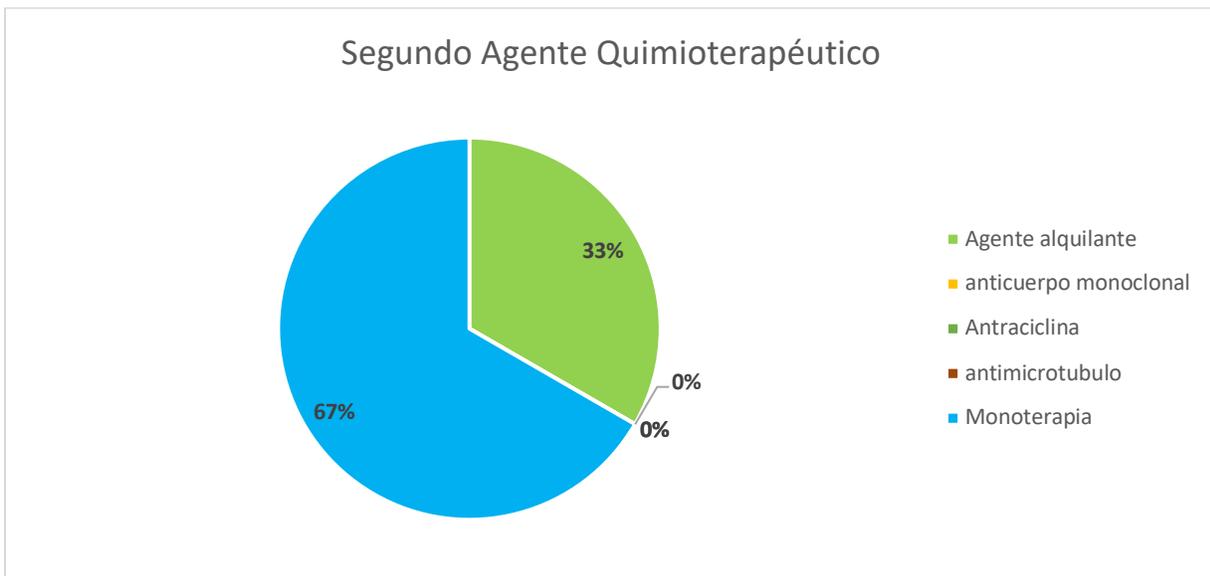
Gráfico 8. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Septiembre-febrero, 2020. Según Agente quimioterapeutico.



Fuente cuadro 9.

El 33. por ciento de los pacientes recibió un tratamiento combinado junto con agentes alquilantes con dosis de 600 mg/m², el 67 por ciento de los pacientes obtuvo un tratamiento basado en la monoterapia.

Gráfico 9. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Septiembre-febrero, 2020. Según Agente combinado.



Fuente cuadro 9.

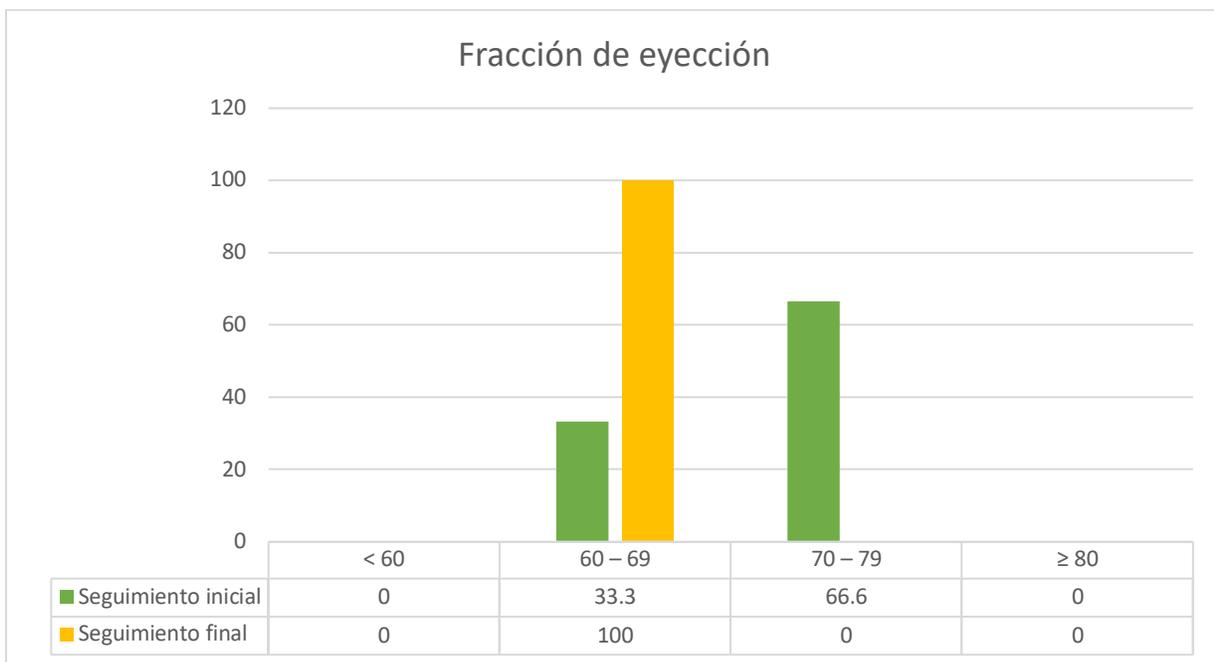
Cuadro 10. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Septiembre-febrero, 2020. Según datos ecocardiográficos.

cc				
	Seguimiento inicial		Seguimiento final	
Fracción de eyección	F	%	F	%
< 60	0	0	0	0
60 – 69	1	33.3	3	100.0
70 – 79	2	66.6	0	0
≥ 80	0	0	0	0
Total	3	100.0	3	100.0
SLG (%)				
< -16%	1	33.3	3	100.0
-16% a - 23%	2	66.6	0	0
> - 23%	0	0	0	0
Total	3	100.0	3	100.0
Disfunción diastólica				
Si	0	0	1	33.3
No	3	100.0	2	66.6
Total	3	100.0	3	100.0
Hipocinesia del vi				
Si	0	0	1	33.3
No	3	100.0	2	66.6
Total	3	100.0	3	100.0
Insuficiencia mitral				
Leve	0	0	0	0
No	3	100.0	3	100.0
Total	3	100.0	3	100.0
Insuficiencia tricúspide				
Leve	0	0	0	0
No	3	100.0	3	100.0
Total	3	100.0	3	100.0

Fuente directa.

El 66.6 por ciento de las pacientes incluidas en el estudio para la evaluación inicial poseían una fracción de eyección entre un 70-79 por ciento, mientras que el 33.3 por ciento poseía una fracción de eyección entre 60-69 por ciento, para el seguimiento final el 100.0 por ciento de las pacientes presento una fracción de eyección entre el 60-69 por ciento.

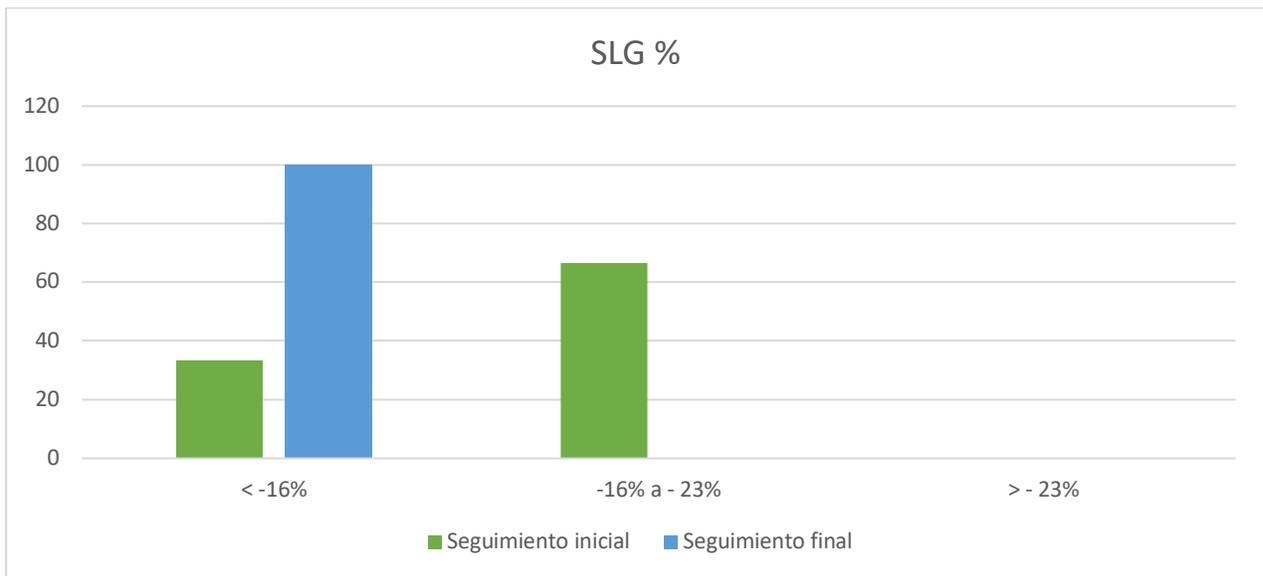
Gráfico 10. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Septiembre-febrero, 2020. Según Fracción de eyección.



Fuente cuadro 10.

El 66.6 por ciento de las paciente para la evaluación inicial tenían un SLG entre -16 a -23 por ciento, el 33.3 por ciento con un SLG en <-16 por ciento, para el seguimiento final el 100.0 por ciento de las pacientes poseían un SLG en <-16 por ciento.

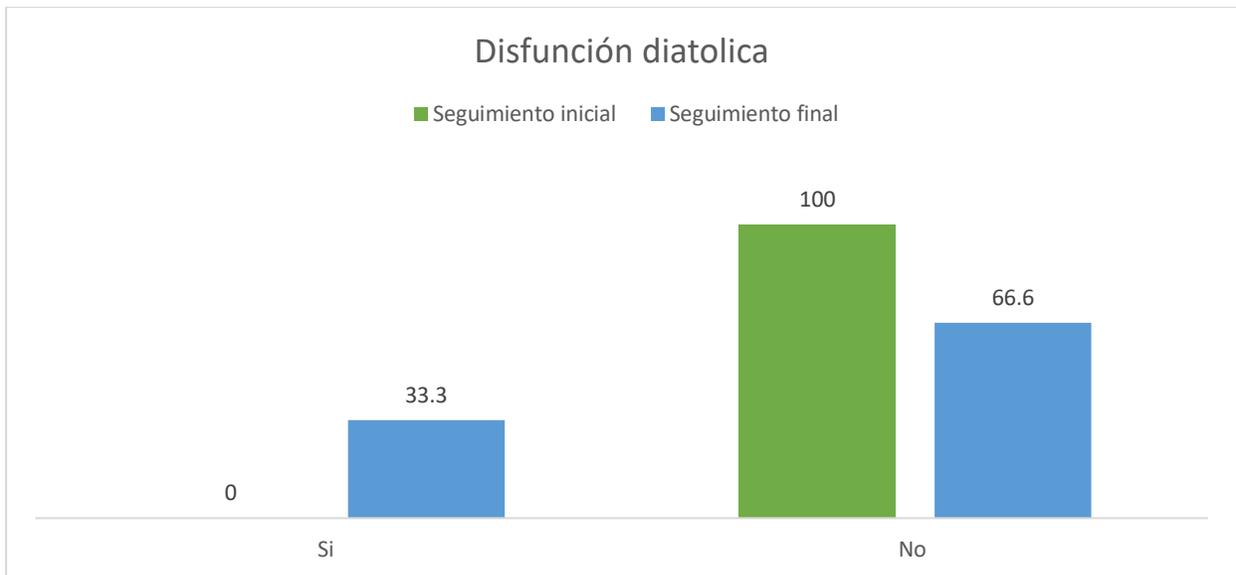
Gráfico 11. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Septiembre-febrero, 2020. Según Strain Longitudinal Global.



Fuente cuadro 10.

El 100.0 por ciento de las pacientes en la evaluación inicial no mostraron disfunción diastólica, mientras que en el seguimiento final el 33.3 por ciento si desarrollo disfunción diastólica.

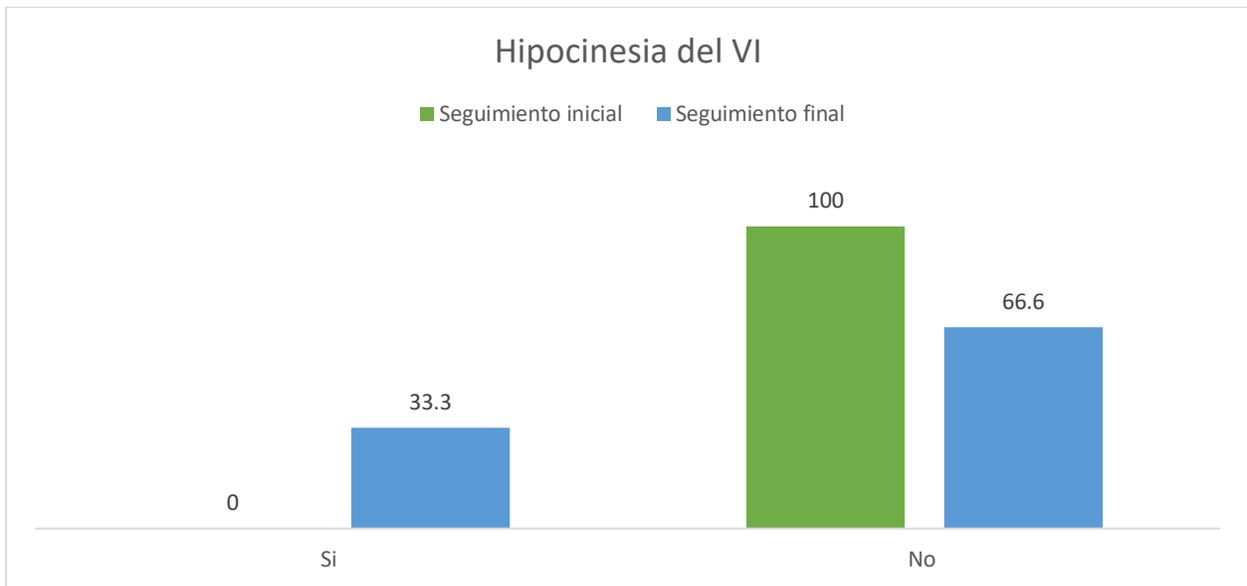
Gráfico 12. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Septiembre-febrero, 2020. Según disfunción diastolica



Fuente cuadro 10.

El 100.0 por ciento de las pacientes en la evaluación inicial no mostraron datos de hipocinesia del VI, mientras que el 33.3 por ciento desarrollo hipocinesia del VI en el seguimiento final.

Gráfico 13. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Septiembre-febrero, 2020. Según hipocinesia del ventriculo izquierdo.



Fuente cuadro 10.

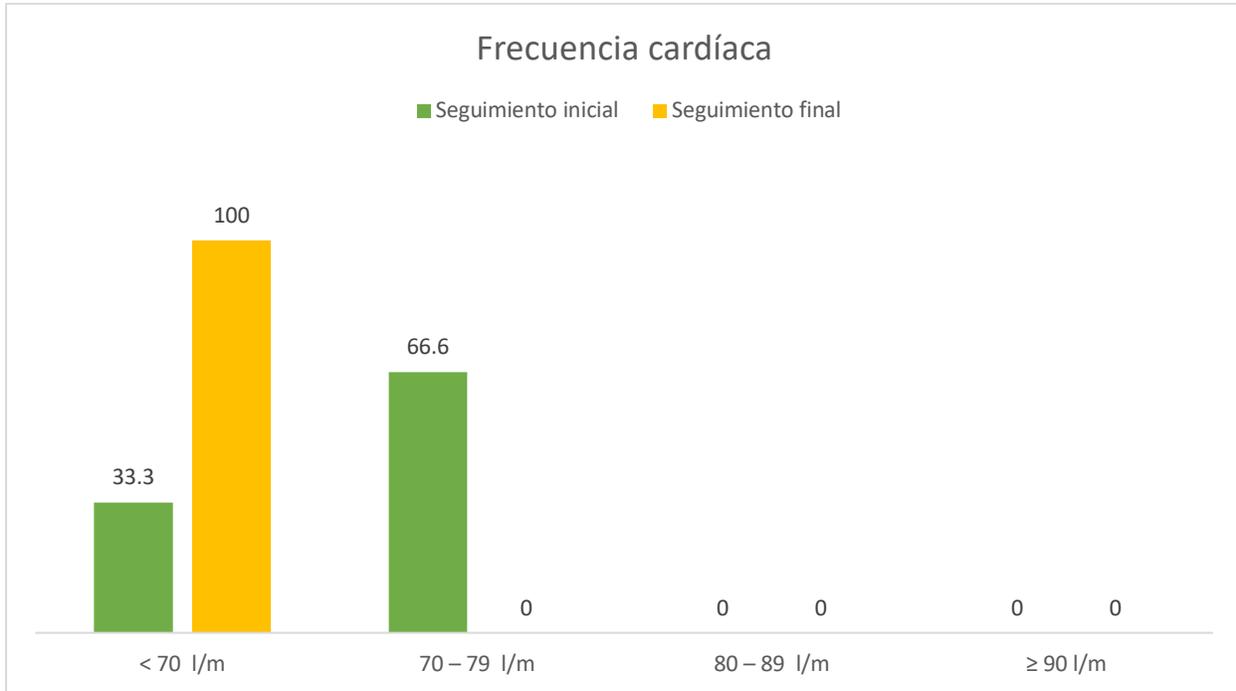
Cuadro 11. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Septiembre-febrero, 2020. Según datos del EKG.

Datos del EKG				
	Seguimiento inicial		Seguimiento final	
Frecuencia cardiaca	F	%	F	%
< 70 l/m	1	33.3	3	100.0
70 – 79 l/m	2	66.6	0	0
80 – 89 l/m	0	0	0	0
≥ 90 l/m	0	0	0	0
Total	3	100.0	3	100.0
Ritmo sinusal				
Si	3	100.0	3	100.0
Total	3	100.0	3	100.0
Bloqueo de rama izquierda				
No	3	100.0	3	100.0
Total	3	100.0	3	100.0
Fibrilación auricular				
No	3	100.0	3	100.0
Total	3	100.0	3	100.0
Hipertrofia ventricular				
No	3	100.0	3	100.0
Total	3	100.0	3	100.0

Fuente directa.

En la evaluación inicial el 33.3 por ciento de los pacientes tenían una frecuencia cardíaca <70 l/m, el 66.6 por ciento una frecuencia cardíaca entre 70-79 l/m. Para el seguimiento final el 100.0 por ciento poseía una frecuencia cardíaca <70 l/m.

Gráfico 14. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Septiembre-febrero, 2020. Según frecuencia cardíaca.



Fuente cuadro 11.

Cuadro 12. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Septiembre-febrero, 2020. Según datos del RX.

Datos del RX				
	Seguimiento inicial		Seguimiento final	
Índice cardiorádico				
< 0.50	3	100.0	3	100.0
>0.50	0	0	0	0
Total	3	100.0	3	100.0
Ápex levantado				
No	3	100.0	3	100.0
Total	3	100.0	3	100.0
Ápex redondeado				
No	3	100.0	3	100.0
Total	3	100.0	3	100.0
Flujo pulmonar				
Normal	3	100.0	3	100.0
Total	3	100.0	3	100.0
Cono pulmonar				
Normal	3	100.0	3	100.0
Total	3	100.0	3	100.0

Fuente directa.

El 100.0 por ciento de las pacientes tanto para la evaluación inicial como final no mostraron cambios radiográficos significativos.

Cuadro 13. Diagnóstico de cardiotoxicidad asociado a agentes quimioterapéuticos. Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter. Septiembre-febrero, 2020. Según biomarcadores

Biomarcadores				
	Seguimiento inicial		Seguimiento final	
Troponina				
< 0.01 mg/dl	3	100.0	3	100.0
> 0.01 mg/dl	0	0	0	0
Total	3	100.0	3	100.0
ProBPN				
< 125 ng/dl	3	100.0	3	100.0
Total	3	100.0	3	100.0

Fuente directa.

El 100.0 por ciento de las pacientes no presentaron variación en los niveles de biomarcadores de Troponina y ProBNP tanto al inicio como seguimiento final del estudio.

VIII. DISCUSIÓN

La cardiotoxicidad fue indentificada en solo 3 pacientes (14.28 por ciento) incluidas en la muestra debido a la reducción del SLG <-16 por ciento coincidiendo con el estudio realizado por Eliza Almeida en el 2018 en su articulo << Precisión global de la deformación longitudinal para la predicción de cardiotoxicidad en una cohorte de pacientes con cáncer de mama durante el tratamiento con antraciclinas y / o trastuzumab>> donde en 5 de las pacientes incluidas en su muestra se indentifico cardiotoxicidad por una caída en el strain donde la reducción del 14% en la cepa (-16,6) facilito la identificación temprana de pacientes que podrían desarrollar cardiotoxicidad.³⁹

El 100.0 por ciento de los pacientes eran del sexo femenino. Coincidiendo con el estudio realizado por Gilberto Cairo Sáez en el hospital Celestino Hernández de Santa Clara, Cuba en el año 2014, donde el 100.0 por ciento de las pacientes eran del sexo femenino.¹¹

La edad media fue de 50 años coincidiendo con el estudio realizado por Eliza Almeida en el 2018 en su articulo << Precisión global de la deformación longitudinal para la predicción de cardiotoxicidad en una cohorte de pacientes con cáncer de mama durante el tratamiento con antraciclinas y / o trastuzumab>> , donde la edad media fue 49,9 años.³⁹

El 33.33 por ciento de las pacientes poseían como factor de riesgo la hipertensión arterial coincidiendo con el estudio realizado por Gilberto Cairo Sáez en el hospital Celestino Hernández de Santa Clara, Cuba en el año 2014 donde el principal factor de riesgo fue la hipertensión arterial en el 41,9 por ciento de las pacientes.¹¹

El 66.6 por ciento de las pacientes fueron diagnósticadas con cáncer de mama izquierdo ductal infiltrante GII, el 33.3 por ciento de las pacientes fueron diagnósticada con cáncer de mama izquierdo ductal infiltrante GIII, coincidiendo con el estudio realizado por Eliza Almeida en el 2018 en su articulo << Precisión global de la deformación longitudinal para la predicción de cardiotoxicidad en una cohorte de pacientes con cáncer de mama durante el tratamiento con antraciclinas y / o trastuzumab>> en donde el 70 por ciento fueron diagnósticada concarcinoma ductal.³⁹

El 100.0 por ciento de las pacientes incluidas en el estudio no presentaron cambios electrocardiograficos significantes coincidiendo con el estudio realizado por Gilberto

Cairo Sáez en el hospital Celestino Hernández de Santa Clara, Cuba en el año 2014 donde no obtuvieron cambios relevantes.¹¹

El 66.6 por ciento de las pacientes incluidas en el estudio para la evaluación inicial poseían una fracción de eyección (FEVI) entre un 70-79 por ciento y el 33.3 por ciento poseía una FEVI entre 60-69 por ciento; mientras que en el seguimiento final el 100.0 por ciento de las pacientes poseían una FEVI entre el 60-69 por ciento. Coincidiendo con el estudio realizado por Gilberto Cairo Sáez en el hospital Celestino Hernández de Santa Clara, Cuba en el año 2014 donde estos describen una disminución del 10 por ciento de la FEVI, donde la FEVI pueden disminuir sin caer por debajo de valores normales y sin que se afecte el gasto cardiaco.¹¹

El 100.0 por ciento de los pacientes en la evaluación inicial y seguimiento final poseían niveles de troponinas <0.01 mg/dl. coincidiendo con el estudio realizado Dra. Elsy Maureen Navarrete Rodríguez donde no se evidencio un aumento de niveles de Troponina I en el suero después de la aplicación de una nueva dosis de antraciclina.⁶

IX. CONCLUSIONES

1. El 14.3 por ciento de los pacientes incluidos en el estudio desarrollo cardiotoxicidad, mientras que el 85.7 por ciento no.
2. El 33.3 por ciento de los pacientes tenían una edad menor de 30 años, el 33.3 por ciento entre 50 a 59 años y por igual un 33.3 mayor de 60 años.
3. El 100.0 por ciento de los pacientes eran del sexo femenino.
4. El 66.6 por ciento de las pacientes eran de procedencia rural.
5. El 100.0 por ciento de las pacientes el motivos de consulta fue por masa de mama izquierda.
6. El 66.6 por ciento de las pacientes fueron diagnosticadas con cáncer de mama izquierda ductal infiltrante GII, y el 33.3 por ciento con cáncer de mama izquierda ductal infiltrante GIII.
7. El 66.6 de las pacientes no se sometieron a un tratamiento quirúrgico ni antes ni después de iniciar el tratamiento.
8. El 33.3 por ciento de las pacientes eran fumadoras, el 33.3 por ciento hipertensas, el 33.3 por ciento padecían de diabetes mellitus.
9. El 66.6 por ciento de las paciente no padecían de dislipidemia en el la evaluación inicial aumentando a un 100.0 por ciento para el seguimiento final.
10. El 33 por ciento de los pacientes recibieron un tratamiento quimioterapéutico con antraciclinas con dosis de $75\text{mg}/\text{m}^2$, en el 67 por ciento utilizaron agentes antimicrotubulos como el paclitaxel a dosis de $150\text{mg}/\text{m}^2$ y doxetacel a dosis de $165\text{mg}/\text{m}^2$ respectivamente.
11. El 33.3 por ciento de los pacientes recibió un tratamiento combinado con agentes alquilantes con dosis de $600\text{ mg}/\text{m}^2$, el 67 por ciento de los pacientes fue basado en la monoterapia.
12. El 66.6 por ciento de las pacientes incluidas en el estudio para la evaluación inicial poseían una FEVI entre un 70-79 por ciento, el 33.3 por ciento poseía una FEVI entre 60-69 por ciento, mientras que para el seguimiento final el 100.0 por ciento de las pacientes poseían una FEVI entre el 60-69 por ciento.
13. El 66.6 por ciento de las paciente para la evaluación inicial tenían un SLG entre -16 a -23 por ciento, el 33.3 por ciento con un SLG en <-16 por ciento, para el

seguimiento final el 100.0 por ciento de las pacientes poseían un SLG en ≤ -16 por ciento.

14. El 100.0 por ciento de las pacientes en la evaluación inicial no mostraron disfunción diastólica, mientras que en el seguimiento final el 33.3 por ciento sí desarrolló disfunción diastólica.
15. El 100.0 por ciento de los pacientes tanto al inicio como en el seguimiento final de la terapia no desarrollaron insuficiencia renal crónica ni cardiopatía isquémica.
16. El 100.0 por ciento de las pacientes en la evaluación inicial no mostraron datos de hipocinesia del VI, mientras que el 33.3 por ciento desarrolló hipocinesia del VI en el seguimiento final.
17. En la evaluación inicial el 33.3 por ciento de los pacientes tenían una frecuencia cardíaca <70 l/m, el 66.6 por ciento una frecuencia cardíaca entre 70-79 l/m. Para el seguimiento final el 100.0 por ciento poseía una frecuencia cardíaca <70 l/m.
18. Tanto para la evaluación inicial como final las pacientes no mostraron cambios radiográficos relevantes.
19. El 100.0 por ciento de las pacientes no presentaron variación en los niveles de biomarcadores de Troponina y ProBNP tanto al inicio como en el seguimiento final del estudio.

X. RECOMENDACIONES

1. La inclusión de los parámetros de deformación miocárdica en el VI, aportan una valiosa información para la estratificación de CT subclínica en el paciente oncológico y por tanto, deben ser tomadas en cuenta en todas las fases de la evaluación ecocardiográfica durante la QT
2. La herramienta más precisa para detectar la cardiotoxicidad subclínica del VI es el análisis de la velocidad miocárdica (Strain longitudinal e IVA), los cuales son predictores independientes de la aparición de cardiotoxicidad subclínica; sin embargo, existe reducción de todos los parámetros de disfunción sistólica del VI. Por tanto, debe ser implementado el uso combinado de estos parámetros, en etapas tempranas de tratamiento de todos los pacientes que reciben quimioterapia.
3. Se propone la realización de ecocardiograma transtorácico a los pacientes incluidos en estos esquemas terapéuticos para valorar la función miocárdica y detectar de forma temprana alguna alteración en la misma.

XI. REFERENCIA

1. Preámbulo de la Constitución de la Organización Mundial de la Salud. Organización Mundial de la Salud. 2019. citado 8 agosto 2019. Disponible en: <https://www.who.int/es/about/who-we-are/constitution>
2. Morales-Yera RA SPLTDA. Cardiotoxicidad por quimioterapia. CorSalud. 2018; 10(1): p. 68-77.
3. Mankad R. ¿Qué significa la expresión “fracción de eyección”? ¿Qué mide? In Mayo Clinic.; 2019.
4. Chubuzor N, Prhías Martínez J, Castro-Arca A, Meria-Alvarez O, Brooks-Tamayo J, Garcia-Hernandez R. Detección precoz de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. CorSalud. 2014; 6(3).
5. SB, MD, MM, MR, FB. Integración de marcadores humorales, ecocardiograma doppler convencional y strain bidimensional sistólico en la detección de toxicidad miocárdica secundaria a la quimioterapia. revista argentina de cardiología. 2013; 81(2): p. 151-158.
6. Rodríguez EN, Tarres MZ, Hermosillo HV, Orellana E, Martínez BL, Becerra RB. Diagnóstico oportuno del daño un reto para el siglo XXI lo miocárdico en pacientes tratados con antraciclinas. Bol med Hops Infant. 2013; 70(2): p. 72-77.
7. Silva EI, Viamonte HE, Teran JP. Comparación de la ecocardiografía convencional y el método Strain en la evaluación de la cardiotoxicidad por agentes antineoplásicos. Avances Cardiol. 2014; 34(2): p. 119-127.
8. Sánchez DAE, Peña JdJM. Prevalencia de miocardiopatía dilatada en pacientes tratados con quimioterapia en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter. Tesis. Santo Domingo: UNPHU; 2008.
9. SEG. Incidencia de disfunción diastólica en pacientes en uso de quimioterapia y radioterapia. UNPHU; 2014.
10. transmisibles En. Organización Mundial de la Salud. [Online].; 2018.
11. Saez GC, Hernández NB, Tamayo FP, Santos ADIt. Evaluación cardíaca de paciente con cáncer de mama tratadas con antraciclinas. Revista cubana de cardiología y cirugía cardiovascular. 2017; 23(1).

12. Michael L. Echocardiographic Myocardial Strain Imaging for early detection of cardiotoxicity in patients receiving potentially cardiotoxic chemotherapy. *Revista de la sociedad americana de ecocardiografia.* ;: p. 1-9.
13. LS, ACP, JR. Mecanismos de cardiotoxicidad: antineoplásicos, anti-inflamatorios no esteroideos, antipsicóticos, cocaetileno y simpaticomiméticos Mechanisms of cardiotoxicity: antineoplastics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antipsychotics, cocaethylene and sy. *Revista colombiana cardiología.* 2011; 18: p. 100-110.
14. Madonna R. Diagnóstico y prevención de la cardiotoxicidad inducida por fármacos antineoplásicos: de la imagen a las tecnologías «ómicas». *Revista Española de cardiología (Cardiol).* 2017; 70(7): p. 576-582.
15. GC, DC, SD, CC, OA, DL, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection and management. *Sociedad americana de cancer.* 2016; 66(4): p. 309-325.
16. Jimenez Cortes EA, Meyer Martinez WS, Gallego Gonzalez D. Biomarcadores en la detección temprana de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia; estado actual. *Archivo de medicina (col).* 2015; 15: p. 126-137.
17. JZ, PL, Rodriguez DM, VA, RA, MG, et al. ESC position paper on cancer treatment and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines: the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *revista europea de cardiología.* 2016; 37(36): p. 2768-2801.
18. GP, NL, CC, Chea GO. Quimioterápicos y cardiotoxicidad: un enfoque actual y práctico para el clínico de una disciplina en pleno desarrollo. *Arch Med Interna.* 2013; 35(2): p. 37-47.
19. Garcia MG, Rodriguez OGA, Gomez JH. Mecanismos de acción de los antineoplásicos. In *Tratamiento del cáncer: oncología médica, quirúrgica y radioterapia.* México, D.F: El manual moderno; 2016.
20. Navarrete S. Cáncer y cardiotoxicidad en la mujer. *Revista colombiana de cardiología (REVCOLCAR).* 2017; 25(s1): p. 144-153.

21. Segura JS, Carvajal JIP. Cardiotoxicidad de los quimioterapéuticos diferentes a antraciclinas de la lista oficial de medicamentos de la caja costarricense del seguro social. Revista clinica HSJD. 2018 Septiembre; 8(5): p. 1-10.
22. CV, MG, MB, NJ. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. Revista colombiana de cardiologia (REVCOLVAR). 2015; 23(2): p. 104-11.
23. Pineda MAR, L MAM. El proteosoma, sus inhibidores y toxicidad cardiaca. Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD. 2018; 8(2): p. 1-11.
24. Fernandez TL, al e. Cardio-Onco-Hematologia en la practica clinica. Documento de consenso y recomendaciones. Resvita española de cardiologia. 2017; 70(6): p. 474-486.
25. Rodriguez GV, Mendoza JP, Holguin EM. Actualizacion en cardio-oncología para el médico oncólogo clínico. Carcinosis. 2016; 6(2): p. 81-90.
26. Yera RAM, Perez LS, Diaz AT. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. Corsalud. 2018; 10(1): p. 68-77.
27. Clinic M. Mayo clinic. [Online].; 2019 [cited 2019 febrero 26. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/echocardiogram/about/pac-20393856>.
28. Zavaleta NE, Herrera EL. El papel del ecocardiograma en la valoración de la cardiotoxicidad por quimioterapia. Anales médicos. 2015; 60(3): p. 100-205.
29. NR, GP, SN, AS, AB, RL. Strain bidimensional para detección precoz de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo inducida por agentes quimioterápicos. Rev Urug Cardiol. 2016; 31(266).
30. HD. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. Revista argentina de cardiologia. 2013; 81(5).
31. Fernandez TL, PT. Nuevas tecnicas de imagen cardiaca en la deteccion precoz de cardiotoxicidad secundaria a tratamientos oncologicos. Revista española de cardiología (Cardiol). 2017; 70(6): p. 487-495.
32. Manzini JL. Declaracion de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos.; 2000.

33. 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; 2002.
34. Plana JC. La quimioterapia y el corazón. Revista española de cardiología. 2011 abril 13; 64(5): p. 409-415.
35. Castilla-Fassio RC DcJ. Aplicación de la ecocardiografía en la detección temprana de cardiotoxicidad por quimioterapia. 2017. DOI 10.5935/2318-8219.20170004.
36. Liga Dominicana Contra el cáncer IIdODHP. Registro Hospitalario de Tumores. Santo Domingo;; 2017.
37. Peña TLV, Badager LVP. Prevención y tratamiento de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer. Anales Medicos. 2013 Enero; 59(1).
38. Nholá, L. and Villarraga, H., 2017. Fundamentos de las unidades de cardi-oncología. Revista Española de Cardiología, (70).
39. De Almeida E, de oliveira G, Feijó L, Garcia M, Salles S, Silvestre A. Global Longitudinal Strain Accuracy for Cardiotoxicity Prediction in a Cohort of Breast Cancer Patients During Anthracycline and/or Trastuzumab Treatment. Bras Cardiol. 2018;(110):140-150.

XII. ANEXOS

XII.1. Cronograma

Variable		Tiempo 2018-2020
Selección del tema	2018	Septiembre
Busqueda de referencias		Septiembre Noviembre
Elaboracion de anteproyecto		Octubre2018 Noviembre2018 Diciembre2018 Enero2019 Febrero 2019
Sometimiento de aprobación	2019	Marzo Abril Mayo Junio Julio Agosto
Ejecución de encuestas		Septiembre 2019 Octubre 2019 Noviembre 2019 Diciembre 2019 Enero 2020 Febrero 2020
Tabulación y análisis de la información	2020	Marzo Abril Mayo
Redacción del informe		Junio Julio
Revisión del informe		Julio Agosto
Presentación de tesis		Octubre

XII.2. Instrumento de recolección de datos

DIAGNÓSTICO DE CARDIOTOXICIDAD ASOCIADO A AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS. INSTITUTO DE ONCOLOGÍA Dr. HERIBERTO PIETER. SEPTIEMBRE-FEBRERO, 2020.

1. Datos Generales

Nº :

Teléfono: _____

Procedencia: _____ Edad: _____ Sexo: _____

2. Motivo por el cual llega al servicio de cardiología:

Falta de aliento	Fatiga
Ortopnea	Cansancio
Disnea paroxística nocturna	Aumento del tiempo de recuperación después del ejercicio
Disminución de la tolerancia al ejercicio	Edema en los tobillos

3. Antecedentes Familiares:

4. Antecedentes Personales:

Cardiopatía isquémica <input type="checkbox"/>	Cardiopatía valvular <input type="checkbox"/>	Arritmias <input type="checkbox"/>	HTA <input type="checkbox"/>	
Diabetes <input type="checkbox"/>	Obesidad <input type="checkbox"/>	Hipotiroidismo <input type="checkbox"/>	Hipertiroidismo <input type="checkbox"/>	TVP <input type="checkbox"/>
Insuf. Venosa crónica <input type="checkbox"/>	Otros:			

*TVP: Trombo embolismo pulmonar

Medicación Actual:

--

5. Factores de riesgo Cardiovasculares

	Si	No
Tabaquismo		
Hipertensión		
Dislipidemia		
Diabetes Mellitus		
Insuficiencia Renal Crónica		
Cardiopatía Isquémica		
Enfermedad vascular periférica		

6. Antecedentes oncológicos

Diagnóstico:

--

Tratamiento

Quirúrgico:	
Radioterapia mediastínica (previa o simultánea):	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Farmacológico: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Agente: Dosis administrada:
Nº de ciclos:	Fecha 1º ciclo o dosis: Fecha último ciclo o dosis:

7. Hallazgos al examen físico

Pulso: _____	TA: ___ mmhg	Distensión Venosa Yugular: _____
Ápex: _____	Asimetría del tórax: _____	Auscultación de soplos: _____
Fc: ___ l/m	Fr: ___ r/m	Temperatura: ___°c
		Peso: ___ Kg ___ lb

8. Datos Ecocardiográficos

Fracción de eyección (%):
Dimensiones cavidad VI:
SLG (%):
Disfunción Diastolica:

	Si	No
Hipocinesia del Vi		
Insuficiencia Mitral		
Insuficiencia tricúspide		

9. Datos Electrocardiográficos

Frecuencia Cardíaca (lat/mint):

	Si	No
Ritmo sinusal		
Bloqueo de rama izquierda		
Fibrilación Auricular		
Hipertrofia Ventricular		

10. Datos Radiológicos

Índice cardiotorácico (%): _____

Ápex levantado _____ Ápex redondeado _____

Flujo pulmonar: aumentado ____ Disminuido _____ Normal _____

Cono pulmonar: _____

11. Datos Biomarcadores

Troponina I:

ProBNP:

XII.2.1. Instrumento de recolección de datos seguimiento

1. Diagnóstico:

--

2. Tratamiento

Quirúrgico: _____

Farmacológico

Agente: _____

Fecha:	Nº de ciclos:	Dosis:

3. Hallazgos al examen físico

Pulso: _____ TA: _____ mmHg

Distensión venosa yugular: _____ Ápex: _____

Asimetría del tórax: _____ Auscultación 3er ruido: _____

Ritmo: _____ FC: _____ l/m Fr: _____ r/m Temperatura: _____ °c

Peso: _____ kg ___ lb

4. Criterios de Framingham

Mayores	Si	No	Menores	Si	No
Cardiomegalia			Edema miembros inferiores		
Edema Agudo de pulmón			Ortopnea		
Tercer Ruido Cardíaco (S3)			Hepatomegalia		
Reflujo hepatoyugular			Disminución capacidad vital		

Ingurgitación Venosa yugular			Disnea		
Disnea paroxística nocturna			Tos nocturna		
Estertores			Taquicardia		
Pérdida de peso			Derrame pleural		

5. Estudios de imagen

5.1 Datos Eco cardiográficos

Fracción de eyección (%):
Dimensiones cavidad VI:
SLG (%):
Disfunción Diastolica:

Dimensiones cavidad VI:

	Si	No
Hipocinesia del Vi		
Insuficiencia Mitral		
Insuficiencia tricúspide		

5.2 Datos Electrocardiográficos

	Si	No
Ritmo sinusal		
Bloqueo de rama izquierda		
Taquicardia		
Fibrilación Auricular		
Hipertrofia Ventricular		

5.3 Datos Radiológicos

Índice cardiotorácico (%): _____

Ápex levantado _____ Ápex Redondeado _____

Flujo pulmonar: aumentado _____ Disminuido _____ Normal _____

Cono pulmonar: _____

5.4 Datos Biomarcadores

Troponina:

ProBNP:

XII.3. Costos y recursos

VIII.3.1. Humanos			
✓ 2 sustentante			
✓ 3 asesor (1 metodológico y 2 clínico)			
✓ Personal médico calificado en número de cuatro			
✓ Personas que participaron en el estudio			
VIII.3.2. Equipos y materiales			
	Cantidad	Precio	Total
Ordenadores	2	0.00	0.00
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas	300.00	0.00
Caja de bolígrafos	1	180.00	180.00
Lápices	2 unidades	15.00	30.00
Borradores	2 unidades	3.00	6.00
Sacapuntas	2 Unidades	5.00	10.00
Fotocopias	1440	5.00	7200.00
Impresiones Blanco y negro y a color	510	4.7	2173.95
Calculadoras	1 unidades		500.00
IX.3.3 Información	Cantidad	Precio	Total
Libros	2	0.00	0.00
Revistas	3	0.00	0.00
Internet		0.00	0.00
IX.3.4. Económicos*	Cantidad	Precio	Total
Encuadernación	10	45	225.00
Empastado	5	254.24	1271.19
Alimentación			1,500.00
Pago de inscripción	2	15,000	30,000
Pago de presentación de tesis	2	15000	30,000
Transporte	40	200.00	8000.00
Imprevistos			2,000.00
Total			\$83,096.14

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

XII.4. Evaluación

Sustentantes:

Gibert M. Ferreras Diaz

Eunice D. Santillana Sosa

Asesores:

Dra. Yamiris Delgado

Clínico

Dr. Ramón Gautreaux

Clínico

Rubén Darío Pimentel

Metodológico

Jurado

Autoridades:

Dra. Claudia Scharf
Directora Escuela de Medicina

Dr. William Duke
Decano Facultas Ciencia de la
salud

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____