



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**EFFECTOS TÓXICOS CARDIOVASCULARES ASOCIADOS AL  
USO DE ANTRACICLINAS EN PACIENTES CON CÁNCER  
ATENDIDOS EN UNA CLÍNICA PRIVADA DE LIMA**

**PRESENTADA POR  
WILBERT GERMÁN YÁBAR GALINDO**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
CARDIOLOGÍA**

**LIMA – PERÚ**

**2015**



**Reconocimiento - No comercial**

**CC BY-NC**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, y aunque en las nuevas creaciones deban reconocerse la autoría y no puedan ser utilizadas de manera comercial, no tienen que estar bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



**USMP**  
UNIVERSIDAD DE  
SAN MARTÍN DE PORRES

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**EFFECTOS TÓXICOS CARDIOVASCULARES ASOCIADOS AL USO  
DE ANTRACICLINAS EN PACIENTES CON CÁNCER ATENDIDOS  
EN UNA CLÍNICA PRIVADA DE LIMA**

**TESIS**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**PRESENTADA POR  
WILBERT GERMÁN YÁBAR GALINDO**

**LIMA – PERÚ**

**2015**

## ASESOR

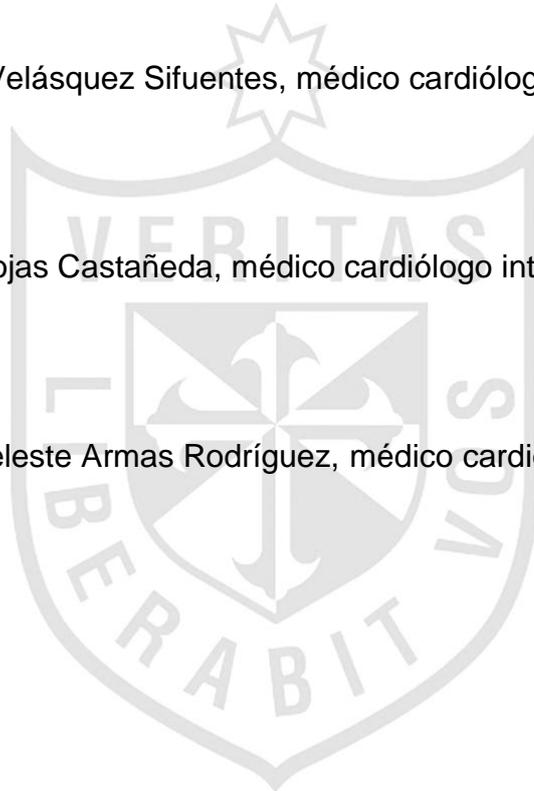
Dwight Velásquez Sifuentes, médico cardiólogo clínico.

## JURADO

**Presidente:** Dwight Velásquez Sifuentes, médico cardiólogo clínico.

**Miembro:** Rodolfo Rojas Castañeda, médico cardiólogo intervencionista.

**Miembro:** Victoria Celeste Armas Rodríguez, médico cardiólogo clínico.



A mis padres German y Gladys, pilares  
fundamentales en mi vida

A mis abuelos Sara y Francisco, por los  
consejos de vida

A mi hermano Gonzalo, por su don de  
gente y gran hombre

A mi hijo German Mateo, nueva razón de  
mi vida



## **Agradecimientos**

A mis profesores, por su gran contribución en mi formación como cardiólogo.

Al Centro Hospitalario San Pablo y al Instituto Nacional Cardiovascular – EsSalud, INCOR, por brindarme un espacio en el campo académico, clínico y científico durante mi especialización.



## ÍNDICE

Asesor y jurado

Dedicatoria

Agradecimiento

Resumen

Abstract

Pág.

INTRODUCCIÓN

8

CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes de la investigación

9

1.2 Bases teóricas

12

1.3 Definiciones de términos

37

CAPÍTULO II: METODOLOGÍA

2.1 Tipo de investigación

41

2.2 Diseño de investigación

41

2.3 Población y muestra

41

2.4 Recolección de datos. Instrumento

41

2.5 Procesamiento de datos

42

2.6 Aspectos éticos

42

CAPÍTULO III: RESULTADOS

43

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

58

CONCLUSIONES

61

RECOMENDACIONES

63

FUENTES DE INFORMACIÓN

ANEXOS

Ficha de recolección de datos

<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1: Mecanismos de lesión de los antineoplásicos</b>	<b>13</b>
<b>Figura 2: Clasificación de tipo de tratamiento oncológico según mecanismo de acción</b>	<b>16</b>
<b>Figura 3: Lesión a nivel cardiovascular</b>	<b>17</b>
<b>Figura 4: Cálculo de FEVI usando el método SIMPSON biplano</b>	<b>24</b>
<b>Figura 5: Cálculo de FEVI por ecocardiografía 3D</b>	<b>26</b>
<b>Figura 6: Régimen terapéutico asociado a DCRTC tipo I y II</b>	<b>30</b>
<b>Figura 7: Inicio de régimen potencialmente asociado a toxicidad tipo I</b>	<b>31</b>
<b>Figura 8: Inicio de trastuzumab después de régimen asociado con toxicidad tipo I</b>	<b>32</b>
<b>Figura 9: Inicio de trastuzumab</b>	<b>33</b>
<b>Figura 10: Detección precoz de disfunción subclínica del VI usando SGL</b>	<b>34</b>
<b>Figura 11: Detección precoz de disfunción subclínica del VI usando biomarcadores cardíacos</b>	<b>35</b>

<b>ÍNDICE DE GRÁFICOS</b>	<b>Pág.</b>
<b>Gráfico 1: Sexo de los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas en el servicio de oncología en una clínica privada de Lima 2009–2014</b>	<b>43</b>
<b>Gráfico 2: Edad de los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas en el servicio de oncología en una clínica privada de Lima 2009–2014</b>	<b>44</b>
<b>Gráfico 3: Factores de riesgo cardiovascular de los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas en el servicio de oncología en una clínica privada de Lima 2009–2014</b>	<b>45</b>
<b>Gráfico 4: Tipo de cáncer de los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas en el servicio de oncología en una clínica privada de Lima 2009–2014</b>	<b>46</b>
<b>Gráfico 5: Síntomas de cardiotoxicidad de los pacientes con cáncer que recibieron antraciclinas en el servicio de oncología en una clínica privada de Lima 2009–2014</b>	<b>47</b>

<b>Gráfico 6: Número de ETT realizadas a los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas en el servicio de oncología en una clínica privada de Lima 2009–2014</b>	<b>48</b>
<b>Gráfico 7: FEVI hallada en los pacientes con cáncer luego de recibir antraciclinas en el servicio de oncología en una clínica privada de Lima 2009–2014</b>	<b>49</b>
<b>Gráfico 8: Derrame pericárdico por ETT hallada en los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas en el servicio de oncología en una clínica privada de Lima 2009–2014</b>	<b>50</b>
<b>Gráfico 9: TAPSE hallado en los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas en el servicio de oncología en una clínica privada de Lima 2009–2014</b>	<b>51</b>
<b>Gráfico 10: FEVI por ETT hallada en los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas en el servicio de oncología en una clínica privada de Lima 2009–2014</b>	<b>52</b>
<b>Gráfico 11: Relación E/e´ hallada por ETT en los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas en el servicio de oncología en una clínica privada de Lima 2009–2014</b>	<b>53</b>
<b>Gráfico 12: Medición de troponina en los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas en el servicio de oncología en una clínica privada de Lima 2009–2014</b>	<b>54</b>
<b>Gráfico 13: Dosis acumulativa en los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas en el servicio de oncología en una clínica privada de Lima 2009–2014</b>	<b>55</b>
<b>Gráfico 14: Uso de trastuzumab coadyuvante en los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas en el servicio de oncología en una clínica privada de Lima 2009–2014</b>	<b>56</b>
<b>Gráfico 15: Condición del paciente que recibió antraciclinas en el servicio de oncología en una clínica privada de Lima 2009–2014</b>	<b>57</b>

## RESUMEN

Se identificó los efectos tóxicos cardiovasculares asociados al uso de antraciclinas en los pacientes con cáncer.

El trabajo de investigación fue de tipo retrospectivo analítico, con diseño descriptivo de corte transversal con los pacientes que ingresaron al servicio de oncología en una clínica privada de Lima, en el periodo 2009–2014. La información de cada paciente se obtuvo de la base de datos de historias clínicas digitales.

El 86,11% de pacientes fueron de sexo femenino, la edad predominante era 63 años. Un 33,33% con factores de riesgo cardiovascular. El 69,44% presentó cáncer de mama. Durante la quimioterapia el 2,78% presentó síntomas de cardiotoxicidad. Un 75% de pacientes tuvieron ecocardiografía transtorácica de control, luego de recibir antraciclinas, siendo la fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor a 50% en el 8,33% de dicho grupo. Disfunción diastólica tipo I en la mayoría. La dosis acumulativa de antraciclinas fue menor a 240mg/m<sup>2</sup> en el 86,11% de todos los receptores de quimioterapia. El trastuzumab fue el medicamento usado como terapia coadyuvante en 5,56%. Un 88,89% del grupo investigado se encontraba vivo al seguimiento; con un porcentaje de mortalidad, con signos y síntomas sugestivos de muerte cardiovascular, de 5,56%.

Un efecto tóxico cardiovascular del uso de antraciclinas en pacientes con cáncer, sobre todo en portadores de enfermedad cardiovascular, es la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

**Palabras clave:** Cardiotoxicidad, antraciclinas, quimioterapia, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), cáncer, disfunción diastólica, ecocardiografía transtorácica, riesgo cardiovascular, terapia coadyuvante.

## ABSTRACT

Associated cardiovascular toxicities are identified by use of anthracyclines in cancer patients.

The research was analytical retrospective, descriptive design with cross sectional with patients who were admitted to the oncology at a private clinic in Lima, in the period 2009-2014. The patient information was obtained from the database of digital medical records.

The 86,11% of patients were female, the predominant age was 63 years. 33,33% with cardiovascular risk factors. The 69,44% had breast cancer. During chemotherapy 2,78% had symptoms of cardiotoxicity. 75% of patients had transthoracic echocardiography control after receiving anthracyclines, with ejection fraction of the left ventricle less than 50% in 8,33% of that group. Diastolic dysfunction type I in the majority. Cumulative anthracycline dose was less than 240mg / m<sup>2</sup> on 86,11% of all recipients of chemotherapy. Trastuzumab was the drug used as adjunctive therapy in 5,56%. 88,89% of the investigated group was alive at follow-up; with a percentage of mortality, with signs and symptoms suggestive of cardiovascular death, 5,56%. A cardiovascular toxic effect of anthracyclines use in cancer patients, especially in patients with cardiovascular disease, decreased ejection fraction of the left ventricle. Keywords: cardiotoxicity, anthracyclines, chemotherapy, ejection fraction (LVEF), cancer, diastolic dysfunction, transthoracic echocardiography, cardiovascular risk, adjuvant therapy.

**Keywords:** Cardiotoxicity, anthracyclines, chemotherapy, ejection fraction (LVEF), cancer, diastolic dysfunction, transthoracic echocardiography, cardiovascular risk, adjuvant therapy.

## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) muestra preocupación en reducir las 16 millones de defunciones prematuras anuales provocadas por las enfermedades no transmisibles, donde se incluye las muertes por cáncer. Según la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC), organismo especializado en oncología de la OMS; el número y la variedad de opciones de tratamiento para los pacientes con cáncer han mejorado en los últimos años. Opciones de tratamiento más específicos son posible gracias a la introducción de nuevos agentes quimioterápicos y el uso combinado de ellos; con gran impacto en la reducción de la mortalidad en pacientes con neoplasias. Sin embargo, una de las principales debilidades de esta terapia es la cardiotoxicidad. El año 2009 se crea la “Sociedad Internacional de Cardio-Oncología”, que busca protocolizar y unificar criterios en la prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno de pacientes con cáncer que fueron o serán expuestos a tratamiento con drogas antineoplásicas potencialmente cardiopáticas, como las antraciclinas, las mismas que pueden llegar a producir miocardiopatía, disfunción diastólica y caída de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, efectos reconocidos mediante el uso de métodos no invasivos en etapas tempranas, como la ecocardiografía transtorácica, principal herramienta de diagnóstico oportuno.

El efecto tóxico cardiovascular puede llevar a un fin común, insuficiencia cardíaca, la cual tiene una incidencia global de 2,2% a 5,1%, con una mortalidad a dos años de un 60%. Es necesario el conocimiento del daño miocárdico producto del beneficio terapéutico de la con quimioterapia contra el cáncer.

# CAPÍTULO I

## MARCO TEÓRICO

### 1.1 Antecedentes de la investigación

Durante cuatro décadas las antraciclinas han jugado un papel importante en el tratamiento de una variedad de tipos de cáncer debido a su eficiencia y actividad de amplio espectro. Sin embargo, su uso se asocia con daños significativos sobre el sistema cardiovascular. La insuficiencia cardíaca es un problema particular en la terapia con antraciclinas, que está en relación directa con la dosis acumulativa de la droga. Además, el número de pacientes con insuficiencia cardíaca está aumentando debido a la creciente utilización de estos fármacos.

Los avances en terapias contra el cáncer con intención curativa, han propulsado velozmente la toxicidad cardíaca como un importante problema de salud pública. El corazón se ha convertido en la víctima del éxito de la terapia adyuvante del cáncer de mama; las consecuencias del tratamiento a corto y largo plazo, en cuanto a toxicidad cardíaca tienen una relación riesgo-beneficio, cuestiones de supervivencia, y las causas de mortalidad en competencia están empezando a ser reconocidas cada vez más. El trabajo inmediato es ahora reducir el daño cardiovascular, o tratar de manera óptima las lesiones en el miocardio durante el manejo del cáncer de mama. Tales esfuerzos requieren de una inversión significativa por parte del gobierno y la industria.

El contexto de cáncer de mama temprano ha cambiado drásticamente con avances significativos para la detección y diagnóstico temprano, junto a las terapias con intención curativa. De hecho, la supervivencia de cáncer de mama ha mejorado en un 20% durante los últimos 30 años, y una supervivencia de 98% a los cinco años para las primeras etapas de la enfermedad. Como consecuencia, el riesgo y la naturaleza del tratamiento adyuvante con sus efectos inmediatos y tardíos a nivel cardiovascular, han evolucionado de manera similar. Mujeres con cáncer de mama precoz, en particular mayores de 65 años de edad y enfermedades cardiovasculares concomitantes; son ahora la principal causa de morbimortalidad e indicación para vigilancia. Además, ellas también están en mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares producto del uso de

antineoplásicos cardiotoxicos, en comparación con aquellas de la misma edad sin antecedentes de cáncer de mama, que por lo tanto no reciben quimioterapia.

Sui Zang, menciona en su estudio, que la doxorubicina puede causar cardiotoxicidad dependiente de la dosis a través de ciclo REDOX y la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Moléculas específicas de protección del ADN del cardiomiocito, son lesionadas por la doxorubicina, siendo responsables de la biogénesis defectuosa de la mitocondria y formación de ROS.

En el 2014 Axel Shiltt *et ál.*, recopilan información de revistas científicas, tales como de la Sociedad Europea de Cardiología, Asociación de Sociedades Científicas Médicas de Alemania y la Sociedad Europea de Oncología Médica; para evaluar los efectos tóxicos cardiovasculares que limitan la utilidad de los antineoplásicos; fue un estudio prospectivo que demostró que algunos tratamientos contra el cáncer son cardiotoxicos y ha demostrado que las complicaciones potencialmente letales pueden surgir tan tarde como 40 años después del tratamiento del cáncer original. La doxorubicina, un medicamento del grupo de las antraciclinas, dada en una dosis de 500mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal, según el autor, puede causar complicaciones cardíacas en el 4-36% de los pacientes. Trastuzumab y epirubicina causa también efectos tóxicos cardiovasculares limitantes con la dosis en 1,7-5% de los pacientes. Paclitaxel provoca trastornos de la conducción eléctrica, 5-fluouracilo puede provocar angina de pecho. Además menciona que estudios iniciales han demostrado que el tratamiento con beta bloqueantes e inhibidores de enzima convertidora de angiotensina disminuye la probabilidad de efectos secundarios cardiotoxicos. Concluyen que el médico necesita familiarizarse a fondo con los efectos tóxicos cardiovasculares de medicamentos contra el cáncer, para poder diagnosticar precozmente y no poner en peligro el éxito general del tratamiento.

Lotrionte M., menciona en su publicación que el manejo individual de los pacientes que requieren antraciclinas sigue siendo un reto debido a la incertidumbre sobre predictores de cardiotoxicidad. Hizo una revisión sistemática y metanálisis sobre la incidencia y predictores de la quimioterapia con antraciclinas en pacientes con cáncer. Realizó la búsqueda de estudios para estimación de incidencia de casos. Desde 16 054 referencias obtenidas, se

incluyeron 18 estudios que informan sobre 49 017 pacientes con cáncer, con 22 815 tratados con antraciclinas. Tras un promedio de seguimiento de nueve años, la cardiotoxicidad clínicamente evidente se produjo en el 6% (95% intervalo de confianza del 3% al 9%), mientras que la cardiotoxicidad subclínica desarrolló en el 18% (95% intervalo de confianza del 12% al 24%). La evaluación de los factores de riesgo independientes de cardiotoxicidad demostró que la dosis acumulativa de antraciclina puede ser considerada consistentemente como un indicador preciso y robusto de cardiotoxicidad. A pesar las de mejoras en los regímenes de quimioterapia, las antraciclinas todavía plantean un riesgo significativo de cardiotoxicidad, especialmente en aquellos que requieren una dosis acumulativa alta.

Abdul Sattar Shaikh en su estudio de cohorte, desea identificar cardiotoxicidad aguda inducida por antraciclinas (a menos de un mes) y de aparición temprana crónica progresiva (a menos de un año) en niños menores de 16 años de edad con enfermedades malignas de la infancia en un centro de atención terciaria de Pakistán. Participaron 110 niños (de edades entre un mes y 16 años), usaban antraciclina (doxorubicina y odoanorubicina). Todos los niños que recibieron antraciclina como quimioterapia y tres evaluaciones ecocardiográficas (línea de base, un mes y un año) entre julio de 2010 y junio de 2012 fueron prospectivamente analizados para disfunción cardíaca. El estudio concluye que la incidencia cardiotoxicidad inducida por antraciclina es alta. El seguimiento a largo plazo es esencial para diagnosticar sus manifestaciones tardías.

José María Serrano, menciona en su estudio observacional, prospectivo y analítico de cohortes. Se incluyeron a 105 pacientes consecutivos sometidos a quimioterapia (QT) (96% por cáncer de mama), de los cuales 15 recibieron un esquema de QT combinado de antraciclinas (A) + trastuzumab (T) (Grupo T) y 90 recibieron un esquema basado solo en A (Grupo A). Al grupo A se les realizó evaluación clínica, ecocardiograma y analítica con marcadores de daño miocárdico basal, al final de la QT y, tres y nueve meses tras el fin de la QT con A. Al grupo T se les realizó el mismo protocolo añadiendo una visita extra a los seis y doce meses tras el fin de la QT con A para monitorizar el periodo completo de tratamiento. Se evaluaron los parámetros de función sistólica y diastólica (Doppler tisular pulsado en el anillo mitral, velocidad de propagación con modo M

color y los parámetros estándar de función diastólica), la troponina T ultrasensible (TnT), el NT-proBNP y la proteína transportadora de ácidos grasos (H-FABP) en todas las visitas. Concluye que la combinación de antraciclinas y trastuzumab produce un daño miocárdico mayor (más incidencia de miocardiopatía, de disfunción diastólica y mayor caída de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) que los esquemas basados solo en antraciclinas. Esta diferencia no se tradujo en cambios relevantes en las determinaciones de biomarcadores.

## 1.2 Bases teóricas

Con el advenimiento de nuevas terapias para el manejo de las neoplasias se ha logrado un gran impacto en la supervivencia de los pacientes con cáncer, convirtiendo a esta enfermedad, en muchos casos en una patología crónica, tal como la diabetes o la hipertensión arterial sistémica. Y a su vez estos avances han generado otros problemas asociados a los efectos adversos de los fármacos utilizados.<sup>1</sup>

Las complicaciones cardiovasculares son un efecto ampliamente conocido de la quimioterapia desde 1967, cuando se reportaron los primeros casos de falla cardíaca en niños con leucemia que recibían altas dosis de antraciclinas.<sup>2</sup>

La cardiotoxicidad se define según *The National Cancer Institute*,<sup>3</sup> como la “toxicidad que afecta al corazón”. Sin embargo, este concepto es muy simple y puede tener muchas interpretaciones por lo que una de las más complejas y útiles es la propuesta por los grupos de investigación y supervisión del anticuerpo monoclonal humanizado, trastuzumab, los cuales consideran que existe toxicidad cardiovascular si se cumple uno o más de los siguientes criterios:<sup>4</sup>

- a) Cardiomiopatía con disminución de la fracción de eyección.
- b) Presencia de síntomas de falla cardíaca.
- c) Disminución de al menos del 5% de la fracción de eyección basal o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor al 55% con síntomas.
- d) Disminución de más del 10% de la fracción de eyección basal o FEVI menor al 55% sin síntomas.

En el 2014 Plana, MD *et ál.*, donde definen la Terapia contra el Cáncer Relacionada con Disfunción Cardíaca (TCRDC), como la disminución de la

fracción de eyección >10%, llegando a <53%; además mencionan que el estudio de imágenes repetido dos a tres semanas después del estudio basal muestra disminución de la fracción de eyección.<sup>15</sup>

Los eventos cardiovasculares secundarios al tratamiento oncológico pueden ocurrir días o semanas después del manejo, y en algunas veces meses o años después de concluida la quimioterapia, pudiendo abarcar un amplio espectro de manifestaciones que incluyen: aumento transitorio de las cifras tensionales, arritmias, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca, vasculopatía periférica y alteraciones en el pericardio. Muchas veces estas manifestaciones son confundidas con las secuelas de los tumores, o con síntomas asociadas al cáncer, como la fatiga y las comorbilidades previas; ocasionando que en reiteradas ocasiones sean infra-diagnosticadas y tratadas inadecuadamente.<sup>5</sup>

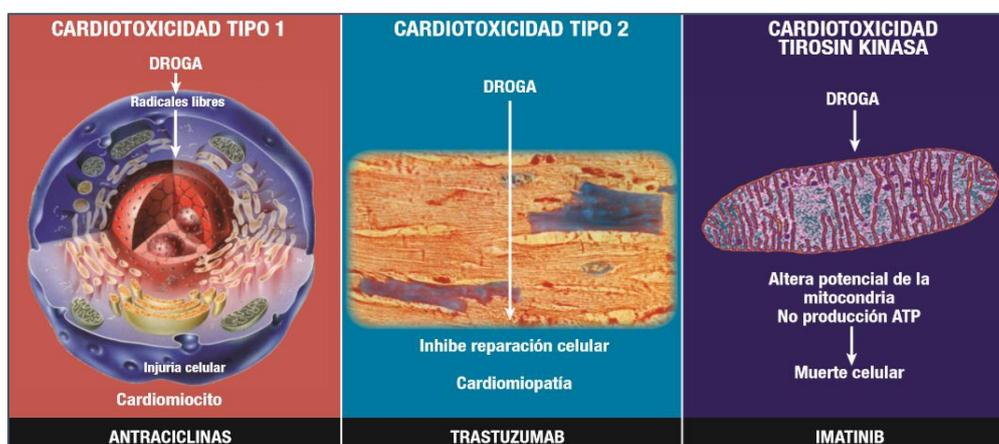
En el pasado, la cardiotoxicidad era percibida como una complicación muy rara y poco importante del manejo antineoplásico. Actualmente, se sabe que las antraciclinas, el 5-fluorouracilo con su pro-droga capecitabine y el trastuzumab se asocian con el desarrollo de insuficiencia cardíaca hasta en un 20% de los pacientes que han recibido estos fármacos.<sup>6</sup>

### 1.2.1 Mecanismos de cardiotoxicidad

#### Lesión del miocardio

La lesión del miocardio se produce por dos tipos de mecanismos: la cardiotoxicidad tipo 1 cuyo ejemplo clásico son las antraciclinas y la cardiotoxicidad tipo 2, principalmente producida por trastuzumab (figura 1).

**Figura 1. Mecanismo de lesión de los antineoplásicos**



El mecanismo por el cual las antraciclinas producen daño cardíaco es probablemente multifactorial.<sup>14</sup> La liberación de radicales libres, la alteración en la homeostasis del hierro, cambios en el calcio intracelular y disfunción mitocondrial son algunos de los efectos producidos por estos antibióticos.<sup>26</sup>

El mecanismo más conocido es la vía del daño mediado por radicales libres. La reducción del grupo quinona en el anillo B de los antracíclicos lleva a la formación de un radical de semiquinona. Este compuesto se oxida rápidamente generando radicales superóxido los cuales dan lugar a la formación de peróxido de hidrógeno. A su vez, este último va a interactuar con el miocardio que es muy susceptible de daño, dado que tiene menor cantidad de superóxido dismutasa y catalasa que otros tejidos y su única defensa es la glutatión peroxidasa que se encuentra reducida por estos medicamentos.<sup>21</sup>

La formación de un complejo hierro férrico con la doxorrubicina va a catalizar la reacción anterior, aumentando la generación de radicales libres y a su vez estos van a contribuir en la conversión de hierro ferroso a hierro férrico, lo cual no es más que un círculo vicioso que va a llevar a la destrucción de las membranas mitocondriales, nucleares, la membrana celular y del retículo endoplásmico. El daño de este último produce descenso de calcio intracelular, produciendo por lo tanto disminución de la contractibilidad.<sup>21</sup>

Las citoquinas proinflamatorias también se han relacionado con los efectos cardiovasculares de las antraciclinas, dado que éstas inducen la liberación de histamina, factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 2. Estas proteínas inducen cardiomiopatía dilatada además de disfunción beta adrenérgica.<sup>20</sup>

Por otro lado, la toxicidad cardíaca por trastuzumab no es del todo entendida. Inicialmente, se consideraba que estaba relacionada con el uso de antraciclinas, pero existen pacientes que nunca recibieron manejo con estos antibióticos y desarrollaron signos de falla cardíaca.<sup>14</sup> Las complicaciones cardíacas por estos anticuerpos monoclonales a diferencia de las antraciclinas, no ocurren por el medicamento en sí, sino por el bloqueo de las vías de reparación celular que ocurren al inhibir al receptor HER2, llevado finalmente a acelerar el proceso de muerte de los miocitos y disminuir la recuperación funcional.<sup>15</sup> Los cardiomiocitos presentan altas demandas de ATP, por lo tanto, son susceptibles a cualquier

disfunción de la mitocondria. Las principales alteraciones que se han encontrado en estas organelas son la pérdida del potencial de membrana, liberación de citocromo C y disminución importante de los niveles de ATP, lo que finalmente conlleva a la muerte de los miocitos. El mecanismo es complejo, pero se inicia con la generación de proteínas no plegadas que estimulan la respuesta de estrés del retículo endoplasmático, activando dos vías distintas de transducción de señales: PERK y IRE1 cuyo resultado final será la activación de la muerte celular programada.<sup>16</sup>

### **1.2.2 Principios básicos de quimioterapia para entender la cardiotoxicidad**

Los primeros fármacos eficaces contra el cáncer aparecieron a principios de la década de 1940, cuando los marineros de un barco se expusieron accidentalmente a la mostaza nitrogenada. Como resultado de esto, presentaron disminución del conteo leucocitario e hipoplasia del tejido linfoide. Este hallazgo fue utilizado posteriormente por Goodman y Gilman para tratar un hombre con linfoma avanzado con respuesta parcial; de ahí en adelante, han aparecido diversas moléculas que interfieren en la biología de las células tumorales.<sup>7</sup>

Hay dos tipos de genes responsables de la aparición de tumores: los oncogenes que al mutar promueven una proliferación no controlada de las células y los genes supresores de tumor que normalmente están encargados de evitar una replicación desmedida de las células; por lo que cualquier daño en estos llevaría a la aparición de cáncer.<sup>8</sup>

Existen dos familias de receptores importantes en la oncología: los receptores de estrógenos y los receptores de tirosin-kinasa. El genoma humano contiene alrededor de 100 genes que codifican tirosin-kinasa: esta es una familia de enzimas cuya función es regular la división celular, apoptosis y otras múltiples funciones. Hay tres tipos de genes pertenecientes a este tipo de familia que son de particular importancia en el manejo del cáncer: el receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE), receptor de crecimiento del endotelio vascular (RFCEV) y la tirosin-kinasa no dependientes del receptor.<sup>9</sup>

Se han desarrollado anticuerpos monoclonales que se unen directamente al receptor inhibiendo la unión con el factor de crecimiento lo que permite bloquear la proliferación, dentro de estas moléculas se encuentra el trastuzumab utilizado

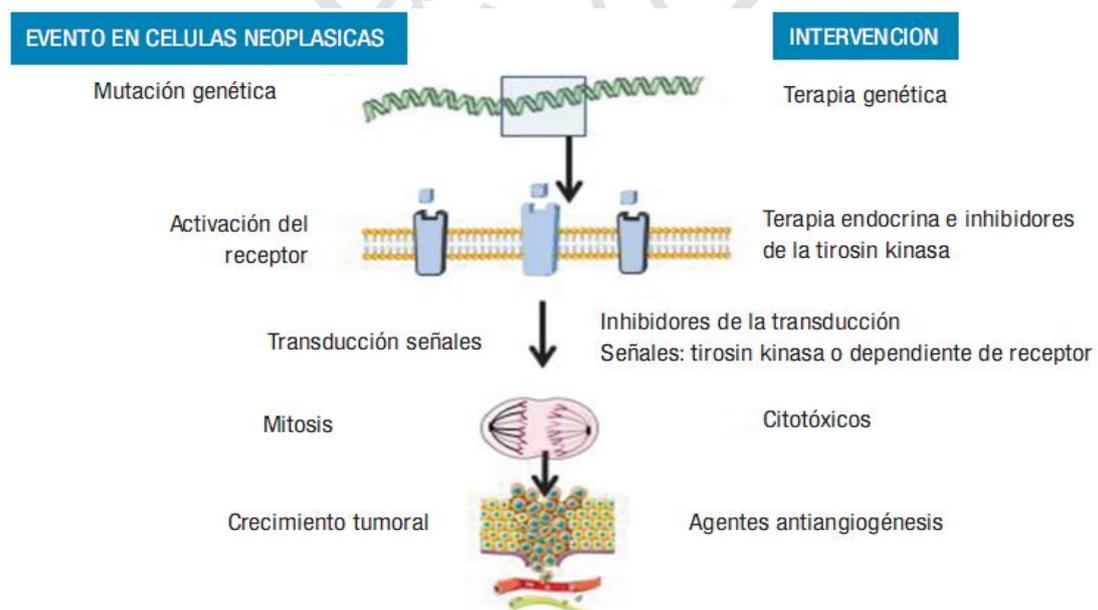
en el cáncer de mama y el cetuximab que tiene uso en el cáncer avanzado de colon, mama y ovario.<sup>10</sup>

Una vez que se inicia el crecimiento de la masa tumoral, ésta requiere una adecuada vascularización. Ello implica que las células tumorales tienen que producir factores que favorezcan la formación de nuevos vasos o la ramificación de los cercanos, proceso conocido como la angiogénesis. Bevacizumab es un anticuerpo capaz de bloquear el receptor tirosin kinasa de este factor de crecimiento inhibiendo la angiogénesis.<sup>11</sup>

La topoisomerasas son enzimas que ayudan en la síntesis del ADN y mantienen la estructura, al inhibirlas se producen rupturas en las cadenas, lo que finalmente lleva a la muerte de la célula. Las antraciclinas como doxorrubicina, epirrubicina y mitoxantrona actúan directamente sobre la topoisomerasa II y son capaces de además de producir radicales de oxígeno que finalmente desencadenan la apoptosis.<sup>13</sup>

De esta forma y para tener en cuenta el tipo de medicamentos utilizados en los tratamientos oncológicos, teniendo en cuenta su mecanismo de acción se clasifican según la Figura 2 y Tabla 1.<sup>13</sup>

**Figura 2. Clasificación de tipo de tratamiento oncológico teniendo en cuenta su mecanismo de acción.**



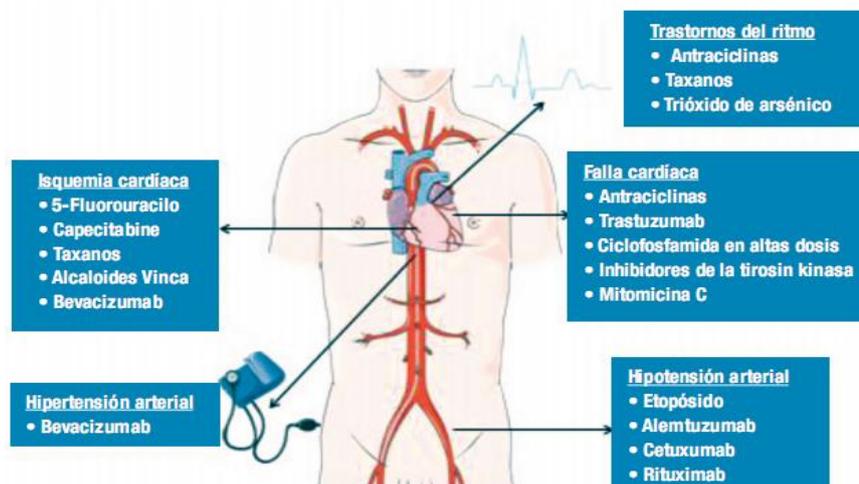
**Tabla 1. Clasificación de medicamento quimioterápico según su mecanismo de acción**

LUGAR DEL EFECTO	FAMILIA	MEDICAMENTOS
Acción en receptores de crecimiento o factores de crecimiento	-Inhibidores de receptores de estrógeno -Inhibidores de receptor de andrógenos -Inhibidores de receptores crecimiento epidérmico involucrados con el crecimiento celular	-Tamoxifeno, inhibidores de aromataasa, fulvestrant -Acetato de ciproterona, flutamide y bicalutamide -Trastuzumab, cetuximab, lapatinib, erlotinib, ginitinib, lapatinib
Inhibición de la angiogénesis	-Inhibidores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el endotelio vascular -Inhibición de crecimiento endotelial	-Bevacizumab -Talidomida
Acción sobre la transducción de señales tirosin kinasa involucrados en crecimiento	-Inhibidores de la activación de transducción señales por tirosin kinasas relacionadas con proliferación celular -Inhibición de la vía de transducción mTor	-Imatinib, dasatinib, sorafenib y sunitinib -Everolimus y tensirolimus
Agentes que intervienen en mitosis independientes de fase del ciclo celular	-Alquilantes -Platinos -Antibióticos	-Busulfan, mefalan, carmustina, temozolamida, ciclofosfamida, ifosfamida -Cisplatino, oxaliplatino y carboplatino -Antraciclínas
Dependientes de fase del ciclo celular		
Fase G1	-Inhibe la síntesis de proteínas	-L-asparaginasa
Fase S	-Inhibe la síntesis de ADN	-Antimetabolitos , inhibidores de la topoisomerasa I y II
Fase G2	-Inhibe la síntesis de ADN, proteínas post fase S	- Bleomicina
Mitosis	-Inhibe la formación de huso mitótico	-Alcaloides de vinca y taxanos

### 1.2.3 Manifestaciones clínicas de la cardiotoxicidad

Los principales agentes quimioterapéuticos asociados a complicaciones cardíacas han sido las antraciclínas. Sin embargo, otros medicamentos como la ciclofosfamida, ifosfamida, cisplatino, carmustina, busulfan, mitomicina, paclitaxel, etopósido, tenipósido, los alcaloides de vinca, fluorouracilo, citarabina, amsacrina, asparginasa, treotonina y pentostatina, son múltiples modificadores de la respuesta biológica, sin estar exentos de ocasionar lesión a nivel cardiovascular.<sup>14</sup> (Figura 3).

**Figura 3: Lesión a nivel cardiovascular**



## **Medicamentos relacionados con falla cardíaca**

Las antraciclinas son un grupo de antibióticos citotóxicos que fueron inicialmente extraídos del hongo *Streptomyces*. Son medicamentos muy efectivos contra el amplio espectro de neoplasias sólidas y hematológicas, haciendo parte de muchos regímenes curativos.<sup>15</sup> A pesar de lo anterior, la cardiotoxicidad sigue siendo uno de los principales elementos que limitan su utilización, especialmente, en altas dosis con una presentación que varía mucho desde el 4 al 36%. Los principales factores de riesgo para desarrollar falla cardíaca por estos agentes citotóxicos son la dosis acumulada (por ejemplo dosis mayores de 550mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina), edad mayor a 70 años, irradiación temprana o simultánea, uso de otros fármacos que lesionan al miocito como trastuzumab o taxanos y enfermedad cardíaca previa.<sup>16</sup>

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal dirigido al dominio extracelular del receptor HER2, el cual es fundamental para la diferenciación y el crecimiento celular. La amplificación del gen HER2/neu ocurre en el 25-30% de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, esta mutación se asocia a mal pronóstico.<sup>17,18</sup> Este anticuerpo ha demostrado ser útil en estudios clínicos y preclínicos como monoterapia o como parte de manejo combinado en pacientes con neoplasias de la glándula mamaria, disminuyendo la recurrencia, aumentando las medianas de sobrevida y reduciendo el tamaño tumoral.<sup>19,20</sup> La incidencia de cardiotoxicidad por trastuzumab varía desde 3-7% si se utiliza como agente único o hasta 27% durante el manejo combinado.<sup>4,21</sup> La incidencia de disfunción ventricular izquierda en pacientes que reciben este anticuerpo monoclonal se incrementa también en pacientes ancianos con enfermedad cardiovascular previa, con antecedente de quimioterapia y radioterapia previa.

La disfunción cardíaca relacionada con terapia contra el cáncer puede clasificarse por el mecanismo de toxicidad, en dos tipos: tipo I, donde Doxorubicina causa disfunción cardíaca dependiente de dosis por generación de especies reactivas de oxígeno, es dosis acumulativa, daño mediado por la topoisomerasa-II beta en los cardiomiocitos formando complejos ternarios resultando biogénesis mitocondrial defectuosa y la formación de especies reactivas de oxígeno, los daños se relacionan con la enfermedad preexistente, reserva cardíaca y variabilidad individual, siendo además estos agentes capaces de generar mayor potencial

para desarrollo de disfunción a largo plazo; y tipo II donde los agentes no causan daño directo a la célula (no dependiente de la dosis acumulativa), el daño típico por antraciclinas no se ha visto con estos agentes, la continuación de estos agentes por muchos años (décadas) no muestra evidencia de disfunción cardíaca, la recuperación funcional del miocardio es a menudo (aunque no siempre) vista luego de la interrupción, el Trastuzumab, es el ejemplo clásico, indicado en cáncer de mama HER2-positivo, la evaluación cardíaca y por imágenes es difícil ya que la administración de agentes del tipo I con los del tipo II se dan secuencialmente o simultáneamente, estos agentes se asocian típicamente a hipertensión arterial y episodios isquémicos.

La ciclofosfamida es un medicamento perteneciente al grupo alquilante, es decir que actúa directamente en el ADN formando enlaces covalentes y por tanto causando inhibición de la replicación celular, por lo cual se considera la piedra angular en varios esquemas de quimioterapia. Las altas dosis de ciclofosfamida se han relacionado con cardiotoxicidad aguda dentro de los 10 días de la aplicación, especialmente cuando se combina con otros agentes cardiotóxicos.<sup>22,23</sup> Esta medicación se ha relacionado con la aparición de miopericarditis aguda y complicaciones asociadas con arritmias, taponamiento cardíaco, falla cardíaca, entre otras. El único factor de riesgo reproducible es una dosis total de más de 170-180mg/kg por ciclo. La incidencia es variable, pero en series de casos publicados se encuentra desde 11-22%.<sup>24, 25</sup>

La mitomicina es un agente alquilante que interfiere directamente con la estructura y función del ADN. Este fármaco se asociado con el desarrollo de cardiomiopatía con disfunción del ventrículo izquierdo, especialmente cuando se administra al tiempo o después de las antraciclinas y depende directamente de la dosis acumulada.<sup>26</sup>

Existen otros medicamentos contra el cáncer como leucemias, pero se sabe que los efectos cardiovasculares por estos fármacos son poco frecuentes, aproximadamente 0,5-1,7%; sin embargo, no debe ser despreciada en la población añosa.

### **Medicamentos relacionados con isquemia**

Muchos agentes desarrollados para el manejo de neoplasias se asocian a desarrollo de un síndrome coronario agudo, por ejemplo las infusiones de cisplatino (medicamento que interfiere directamente con la función y la estructura del ADN), pudiendo producir dolor torácico, palpitaciones y en los casos más severos elevación de las enzimas cardíacas.<sup>14</sup>

El 5 fluorouracilo (5FU), medicamento que actúa inhibiendo la síntesis del material genético al ser similar a las pirimidinas, puede también ocasionar un síndrome coronario agudo que puede ir desde una angina inestable hasta infarto agudo de miocardio (IAM), lo cual es dependiente de la dosis y de la velocidad de administración. Una vez suspendida la medicación y con el manejo anti-isquémico adecuado, suelen revertirse todos los efectos. La incidencia en pacientes sin enfermedad coronaria previa es 1,1%, pero puede llegar hasta 4,5% cuando existe este antecedente.<sup>27</sup>

Capecitabine, un derivado del 5FU utilizado para el manejo de cáncer de colon y mama principalmente, se ha asociado a efectos cardiotóxicos que incluye angina, IAM, arritmias, cambios electrofisiológicos y cardiomiopatía.<sup>19</sup>

Los agentes antimicrotúbulos como los alcaloides de vinca o los taxanos también se han asociado con el desarrollo de angina con cambios en el electrocardiograma, isquemia miocárdica e IAM. En ocasiones también, se han asociado con la presencia de Prinzmetal con cambios reversibles, lo cual sugiere como mecanismo de presentación el vasoespasmo coronario.<sup>17</sup>

Por último, el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal cuya función es inhibir la activación del factor de crecimiento derivado del endotelio, se ha asociado recientemente con el desarrollo de eventos trombóticos arteriales, dentro de ellos el IAM.<sup>23</sup>

### **Medicamentos relaciones con hipertensión e hipotensión arterial**

El principal medicamento relacionado con hipertensión arterial severa es el bevacizumab. En muchos de los estudios puede ser tan frecuente como el 5%, pero muy pocas veces se ha asociado a crisis hipertensiva de emergencia. Relacionado también el interferón alfa, especialmente en las dos a ocho horas de utilización.<sup>13</sup>

La hipotensión arterial, por otra parte, resulta principalmente de la utilización de algunos agentes quimioterápicos, como el etopósido e infusiones de anticuerpos monoclonales, también llamada terapia blanco. Se encuentra el alemtuzumab, un anticuerpo dirigido al CD52 y utilizado en el manejo de la leucemia de células T, cuya infusión se asocia a reacciones de hipotensión, broncoespasmo y rash durante la primera semana de terapia.

El cetuximab, un anticuerpo quimérico (humano/ratón) que se une al receptor de crecimiento epidérmico y por lo tanto, inhibe el crecimiento de muchas células neoplásicas, produce en el 3% de pacientes reacciones de hipersensibilidad severa con hipotensión asociada.<sup>20</sup>

### **Medicamentos relacionados con arritmias**

Es frecuente encontrar arritmias durante el tratamiento del cáncer, éstas pueden abarcar desde bradiarritmias hasta taquiarritmias ventriculares y supraventriculares. Dentro de los principales fármacos responsables del desarrollo de trastornos del ritmo están las antraciclinas. El primer signo de cardiomiopatía por estos antibióticos, muchas veces, es una taquicardia sinusal; no obstante, no son infrecuentes las arritmias supraventriculares, los cambios en el ST, ectopia ventricular y en pocos casos arritmias ventriculares.<sup>17</sup>

Los taxanos, medicamentos que actúan directamente sobre los microtúbulos, también se han relacionado con el desarrollo de arritmias hasta en un 30% de los casos, especialmente, de bradicardia asintomática que raramente requiere la suspensión de la medicación. Se han reportado también casos de bloqueos aurículo-ventriculares (AV), bloqueo de rama y taquicardia sinusal.<sup>15</sup>

Otros medicamentos como el trióxido de arsénico, utilizado en el manejo de la leucemia promielocítica, también se han asociado a la prolongación del intervalo QT.<sup>22</sup>

#### **1.2.4 Principales factores de riesgo para la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia y su valoración**

La valoración del riesgo cardiovascular en los pacientes que van a ser llevados a quimioterapia debe ser realizada previo al inicio de ésta, con el fin de realizar las modificaciones necesarias. Para ello, es importante valorar el esquema de antineoplásicos que recibirá el paciente, la dosis de los fármacos a utilizar, las

medidas de prevención utilizadas, además de factores individuales como la edad, sexo, antecedentes familiares y personales de enfermedad cardíaca, sin olvidar algunas herramientas como el examen físico que orientará al clínico sobre el riesgo del paciente.<sup>12,13,20</sup> Con el fin de evaluar el riesgo, podría utilizarse la lista de chequeo que se muestra en la siguiente tabla:

<b>Lista de chequeo para la evaluación de los factores riesgo para desarrollar cardiotoxicidad</b>		
<b>Factor de riesgo</b>		
Inicio de la quimioterapia a edades tempranas o en mayores de 70 años	SI	NO
Sexo femenino	SI	NO
Esquema de quimioterapia que requiere aplicación rápida de los medicamentos	SI	NO
Recibió irradiación mediastinal	SI	NO
Tiene antecedentes de enfermedad cardiovascular	SI	NO
Trastornos hidroelectrolíticos: Hipocalcemia Hipomagnesemia Hipokalemia	SI	NO
Dosis acumulativa que excede los siguientes límites de estas medicaciones: Daunorrubicina 550-800 mg/m <sup>2</sup> Doxorrubicina 400-550 mg/m <sup>2</sup> Epirubicina 900-1000 mg/m <sup>2</sup> Mitoxantrona 100-140 mg/m <sup>2</sup>	SI	NO

La cardiotoxicidad puede aparecer a cualquier edad, sin embargo, a mayor edad la probabilidad de presentar complicaciones también asciende. Las mujeres tienen mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares con el uso de quimioterapia, a pesar de que los hombres tienen mayor posibilidad de desarrollar aterosclerosis, lo cual debe ser tenido en cuenta por los oncólogos, cardiólogos y médicos que valoren estos pacientes.

A su vez, a mayor dosis acumulativa también mayor riesgo de desarrollar toxicidad y la velocidad de aplicación, ejemplo claro de esto se da con el uso de antraciclinas como la doxorrubicina por encima de 550mg/m<sup>2</sup>, la daunorrubicina en dosis superiores a 900mg/m<sup>2</sup>, y la epirubicina mayor de 935mg/m<sup>2</sup>. No debe

ser tampoco olvidado que la radioterapia mediastinal concomitante con la quimioterapia facilita la aparición de complicaciones cardiovasculares.<sup>5</sup>

### **1.2.5 Diagnóstico y detección temprana**

A medida que aparecen más agentes antineoplásicos, se incrementa el interés sobre la detección temprana de los efectos tóxicos, entre ellos la cardiotoxicidad tanto temprana como en los sobrevivientes del cáncer. La mayoría de los métodos diagnósticos han sido evaluados con las antraciclinas y el trastuzumab.

Existen dos métodos no invasivos que se han utilizado en la práctica oncológica para evaluar las complicaciones cardíacas relacionadas con el uso de antineoplásicos: la ecocardiografía y la ventriculografía con radionúclidos.

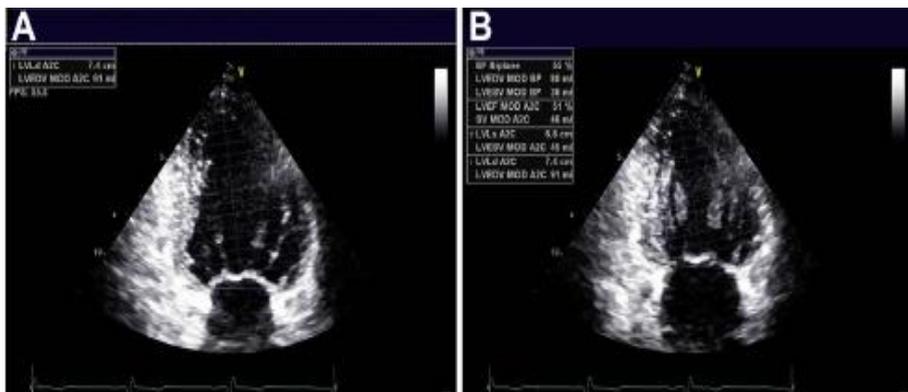
El ecocardiograma es una técnica de ultrasonografía con la cual se logra evaluar en tiempo real muchas condiciones, dentro de las que se encuentran la movilidad global del miocardio (disfunción sistólica y diastólica), derrame pericárdico, alteraciones valvulares y cuantificar la fracción de eyección, siendo recomendado por varias asociaciones americanas como *American College of Cardiology*, *American Heart Association* y *American Society of Echocardiography* para monitorizar pacientes que se encuentran en tratamiento con antracíclicos.<sup>22</sup>

La ecocardiografía es la “piedra angular” en la evaluación de los pacientes que recibirán terapia contra el cáncer. Disponibilidad, fácil reproducción, versatilidad, ausencia de exposición a radiación y seguridad en pacientes con insuficiencia renal. Evaluación del VI y VD, dimensiones, función sistólica y diastólica en reposo y durante estrés, evaluación valvular, aorta. Es indicación de evaluación basal y en el tiempo, siendo el parámetro de monitoreo de función cardíaca la Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI); se debe comparar las imágenes con estudios previos para minimizar la variabilidad del observador. Útil en aquellos pacientes con antecedentes o hallazgos clínicos sugestivos de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (como cardiopatía isquémica) y aquellos con alto riesgo de eventos cardíacos en función de los factores de riesgo tradicionales (edad, género, hipertensión arterial, dislipidemia, historia clínica familiar de enfermedad coronaria prematura). La rentabilidad debe ser evaluada en: Ecocardiografía de contraste miocárdico, 3D, Doppler tisular y *Speckle trackin*.

Aunque se conoce que la resonancia cardiaca es el *gold standar* para volúmenes y FEVI.<sup>5</sup>

De acuerdo con la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) y Sociedad Europea de Ecocardiografía (EAE), el método de elección para la cuantificación de volúmenes y cálculo de la FEVI es la técnica en biplano de Simpson modificado (método de discos). Históricamente se utilizó la fracción de acortamiento. ASE indica FEVI  $\geq 55\%$  como rango normal. (ASE 2015: FEVI normal Varones 52-72%, mujeres 54-74%). Sin embargo algunas bases de datos como Asklepios, FLEMENGHO, CARDIA5 y CARDIA25, Padua 3D Echo Normal y la referencia de rangos normales por ecocardiografía (NORRE), indican que la FEVI normal utilizando el método biplano de discos es  $63 \pm 5\%$ . En todo caso debemos de tomar en cuenta el consenso de expertos para tener parámetros estándar y correcto manejo (Ver figura 4). Está claro que la FEVI de rango normal es 53%-73% y que se debería combinar FEVI con el índice de contractilidad. La puntuación de movimiento basado en el modelo de 16 segmentos para valorar el ventrículo izquierdo (VI), ha demostrado ser un marcador más sensible de la toxicidad inducida por antraciclinas, que depender solamente de FEVI. Tomar en cuenta la sobrecarga de volumen por administración intravenosa de quimioterapia o depleción de volumen por vómitos o diarrea. Cuando la tecnología (Ecocardiografía - Strain) no esté disponible, la cuantificación de la función del VI por ultrasonido es una herramienta simple; usando excursión sistólica del anillo mitral en modo M y/o la velocidad pico sistólica (onda S) del anillo mitral por Doppler pulsado tisular (DWP).<sup>5</sup>

**Figura 4. Cálculo de FEVI usando método de Simpson biplano, Apical 4C en fin de diástole (A) y Apical 4C fin de sistole (B)**



## Recomendaciones de protocolo para cardio-oncología.<sup>5</sup>

Ecocardiografía transtorácica estándar: De acuerdo con las guías de ecocardiografía de ASE/EAE.

Adquisición de imágenes 2D Strain: Vista apical tres, cuatro y dos cámaras, con más de 3 ciclos cardiacos. Imágenes obtenidas con un *frame rate* de 40 y 90 *frame/seg*. Hallar el tiempo de eyección aórtico con la integral velocidad tiempo (VTI) a nivel aórtico.

Análisis de imágenes en 2D strain: cuantificar el strain longitudinal global.

Adquisición de imágenes en 3D: vista apical 4 cámaras para evaluar el volumen del y diámetro del VI. Múltiples vistas para optimizar la resolución temporal.

Debería reportarse: Momento de la ecocardiografía con respecto a la infusión intravenosa de quimioterapia (número de días antes y después). Son vitales los signos como presión arterial y frecuencia cardiaca. Diámetro del VI por 3D y 2D por el método de Simpson modificado. También strain global longitudinal, y en su ausencia, medición de la S´ medial y lateral y MAPSE (excursión sistólica del plano tisular del anillo mitral). Ventrículo derecho evaluado mediante TAPSE (excursión sistólica del plano tisular del anillo tricuspídeo).

La función diastólica del ventrículo izquierdo debe ser estimada para catalogar grados de disfunción diastólica. Se debe estimar la presión de llenado del VI (E/e´) que según la ASE es cuestionado en el entorno oncológico debido a los cambios que suponen los efectos secundarios de la quimioterapia (nauseas, vómitos y diarrea).<sup>5, 8</sup> Por lo tanto, no se han encontrado parámetros diastólicos como pronóstico en disfunción cardiaca relacionada con terapia contra el cáncer. Sin embargo una evaluación convencional de la función diastólica del VI, incluyendo clasificación y estimación no invasiva de presiones de llenado del VI se deben añadir al estudio de la función sistólica.<sup>25</sup>

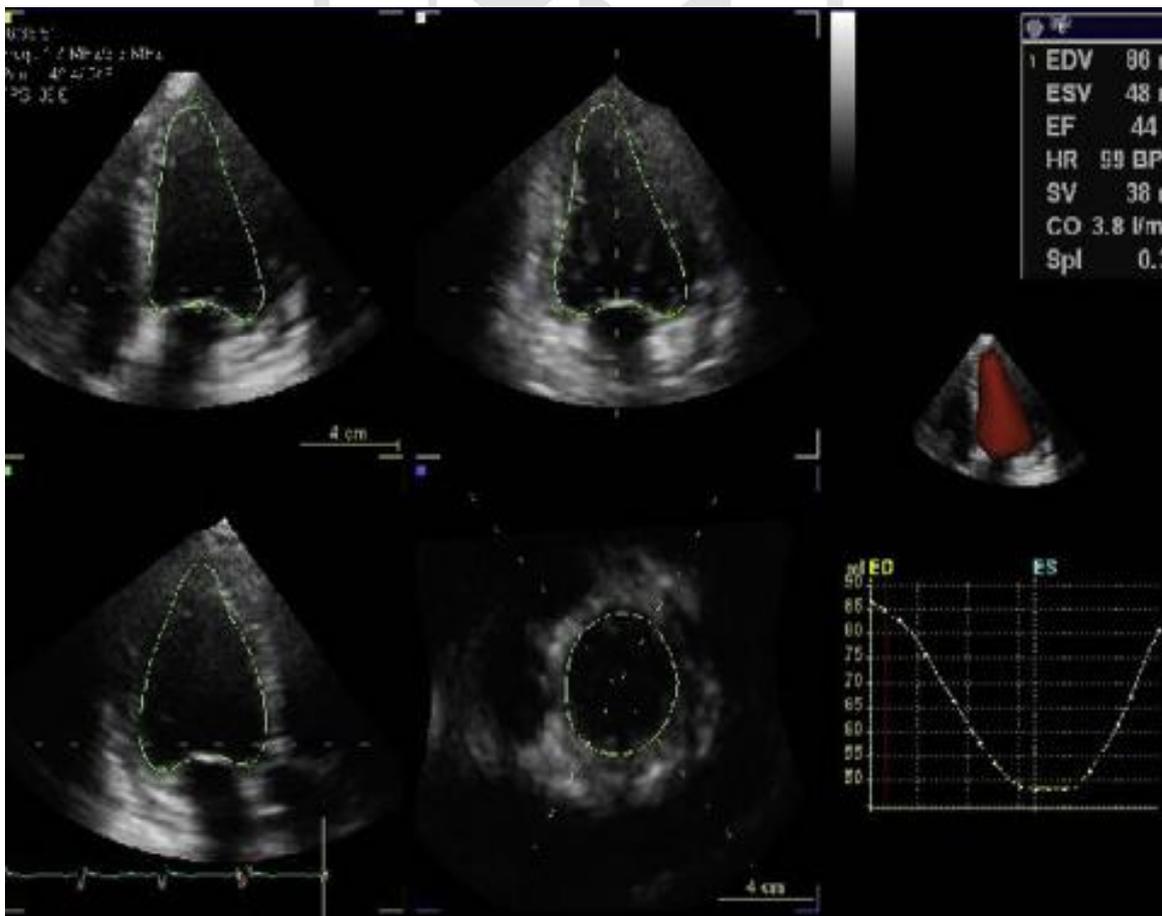
El valor pronóstico de la disfunción del ventrículo derecho no se ha demostrado. La evaluación cuantitativa de las cámaras derechas y función del ventrículo derecho deben realizarse.

Evaluar cuidadosamente las válvulas en pacientes sometidos a quimioterapia es una recomendación de la ASE; valorar las alteraciones a nivel valvular durante y después del tratamiento contra el cáncer.<sup>5</sup>

La metástasis cardíaca, secundaria a quimioterapia o radioterapia pueden ser causa de enfermedad pericárdica en pacientes oncológicos. El derrame pericárdico puede ser evaluado cuanti y cualitativamente. Signos de taponamiento cardíaco deben ser investigados sobre todo en derrames malignos. La resonancia magnética cardíaca considerada en tumores primarios del corazón, con o sin compromiso del pericardio o cuando el diagnóstico es pericarditis constrictiva.<sup>5</sup>

La ecocardiografía 3D (ver figura 5) parece ser la técnica de elección para el seguimiento de los efectos de la quimioterapia, sin embargo tiene limitaciones como que no es ampliamente disponible debido al costo, se basa en medidas de alta calidad y experiencia del operador.<sup>5, 25</sup>

**Figura 5. Cálculo de la FEVI por ecocardiografía 3D**



La principal desventaja es ser observador dependiente; y en el caso de los pacientes con neoplasia, las alteraciones en la pared torácica secundaria a manejo quirúrgico o radioterapia o simplemente las complicaciones por el tumor con derrames pleurales o compromiso de la pared, pueden afectar la ventana de observación y por tanto cambia los resultados obtenidos.<sup>24, 28</sup>

La ventriculografía es un test funcional de medicina nuclear que se realiza con la aplicación de eritrocitos marcados con un radiomarcador que posteriormente se visualiza en la cámara gamma, permitiendo evaluar la función sistólica y diastólica; pero no es posible obtener información sobre las estructuras cardíacas. Esta prueba es válida y ha sido utilizada en varios estudios, dado que es reproducible sin ser dependiente del operador, su principal desventaja es la radiación a la cual se somete el paciente.<sup>22, 24</sup>

El estándar de oro para detectar la cardiotoxicidad por quimioterapia sigue siendo la biopsia endomiocárdica. Los principales hallazgos son la pérdida de miofibrillas, la presencia de vacuolas, la alteración de las líneas Z y la fibrosis. Existe una relación positiva entre los cambios observados y la dosis acumulada, especialmente de antraciclinas.

### **Detección de disfunción subclínica del ventrículo izquierdo por imágenes**

De acuerdo con la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) y Sociedad Europea de Ecocardiografía (EAE), la detección de la disfunción subclínica del ventrículo izquierdo se puede realizar mediante el uso de imágenes y algunos exámenes laboratoriales.<sup>5</sup>

La FEVI es la herramienta para la detección subclínica de la disfunción del VI, ya que es necesario identificar la disfunción cardíaca relacionada con terapia contra el cáncer y prevenir la posterior falla cardíaca, sin embargo esta afirmación sigue siendo controversial. Desafortunadamente, la detección de una FEVI disminuida después de antraciclinas puede ser demasiado tarde para un tratamiento, lo que sugiere que los parámetros más sensibles de disfunción del VI, serían útiles.<sup>5, 28</sup>

Disfunción diastólica evaluada mediante índices Doppler diastólico no son útiles en la detección temprana de la disfunción cardíaca relacionada con la terapia contra el cáncer, debido a su incapacidad para predecir posterior falla cardíaca.<sup>5</sup>

Se ha sugerido que las alteraciones en la función diastólica del VI (según lo evaluado por los índices Doppler del flujo mitral E´ por DTI) se parecen a las alteraciones en la función sistólica, la evidencia no apoya el papel de estos índices para la predicción de una tardía disfunción cardiaca relacionada con terapia contra el cáncer.<sup>5</sup>

La deformación miocárdica (Strain) se puede medir usando Doppler tisular o Speckle Tracking 2D. EST - Strain Global longitudinal es el parámetro de deformación óptimo, para la detección temprana de disfunción del VI. Idealmente las mediciones durante la quimioterapia deben compararse con las basales. En los pacientes con medidas de deformación de referencia disponibles, un porcentaje de reducción relativa de SGL de <8% del valor inicial no parece ser significativo, y los >15% del valor inicial es muy probable que sea anormal. Al aplicar EST para el seguimiento de los pacientes con cáncer, debe utilizarse la misma máquina.

#### **Detección subclínica de disfunción del VI usando biomarcadores**

La troponina es el patrón de oro en el infarto, marcador de daño miocárdico. Troponinas elevadas en pacientes que reciben quimioterapia cardiotoxica pueden ser una medida sensible para la detección temprana de la toxicidad. En contraste con las troponinas, las concentraciones séricas de los péptidos natriuréticos, aunque probablemente un reflejo de las presiones de llenado elevadas, puede ser menos consistente en la identificación temprana de disfunción cardiaca relacionada con la terapia contra el cáncer.<sup>5</sup>

#### **1.2.6 Monitoreo, prevención y tratamiento**

En mayo del 2010 por parte del grupo europeo de oncología, se publicaron los guías de práctica clínica acerca de cardiotoxicidad de agente quimioterapéuticos y radioterapia, haciendo las siguientes recomendaciones:

#### **Evaluación cardiovascular de pacientes antes del tratamiento de medicamentos antineoplásicos: (niveles de recomendación)**

- Todos los pacientes sometidos a quimioterapia deben tener una evaluación clínica cuidadosa donde se evalúen los factores de riesgo cardiovascular o las comorbilidades (A).

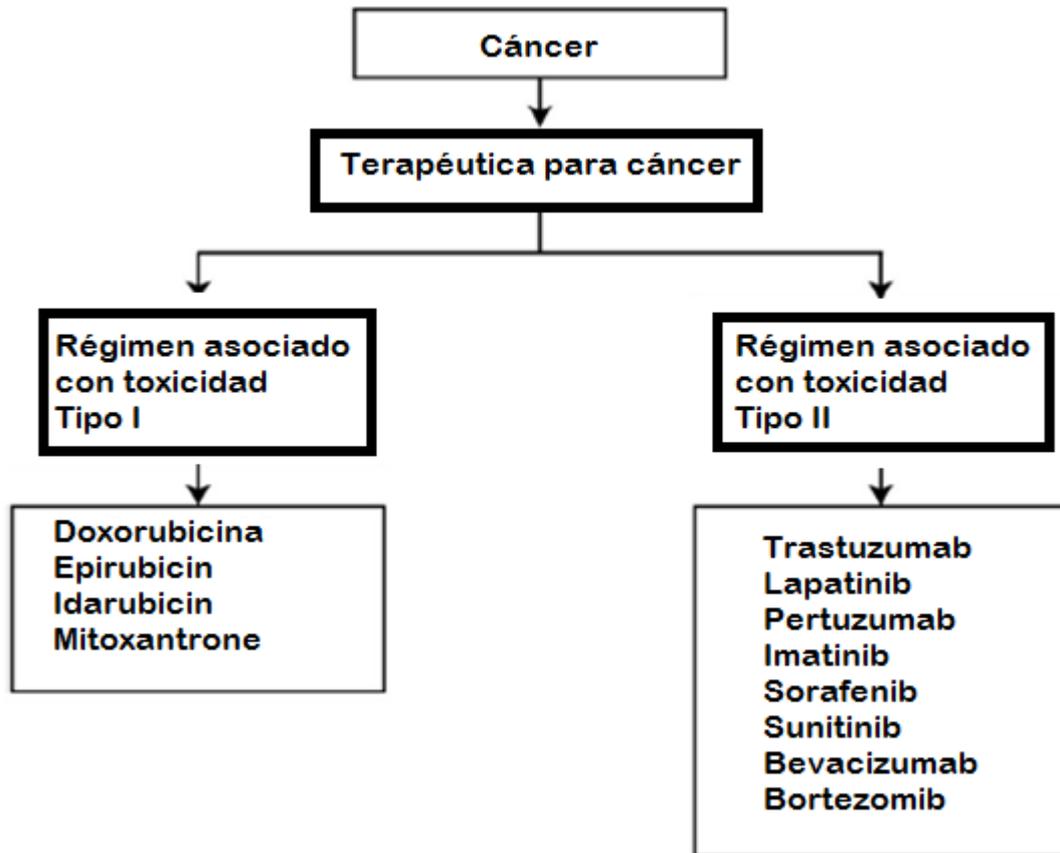
- Recomiendan la monitorización frecuente de signos vitales durante la infusión de los agentes quimioterápicos cardiotóxicos (A).
- El EKG y la evaluación clínica cardiovascular son útiles para la detección de signos de cardiomiopatía, trastornos de la conducción, valoración de intervalo QT, previo al inicio de quimioterápicos en especial con el uso de antraciclinas, paclitaxel o inhibidores de tirosin kinasa (B).
- El ecocardiograma Doppler se debe solicitar para evaluar la función cardíaca en pacientes sometidos a la terapia con antraciclinas, en particular ante la presencia de factores de riesgo cardiovascular como son la edad >60 años, enfermedad cardiovascular previa e irradiación del mediastino anterior y en pacientes sometidos a terapia con trastuzumab, en particular en pacientes previamente tratados con antraciclinas (A).
- La fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo son los índices más comunes para la evaluación de la función cardíaca antes de iniciar el tratamiento oncológico: una FEVI<54% se identifica como un factor de riesgo para el desarrollo de falla cardíaca en pacientes sometidos a tratamiento con trastuzumab.
- La adquisición de imágenes mediante gammagrafía miocárdica permite información de la fracción de eyección, pero su uso es limitado debido a la exposición a radiación.
- El uso de la resonancia magnética para evaluar la función del miocardio, la perfusión miocárdica y la caracterización de los tejidos, actualmente, no es una prueba de primera línea, pero puede tener potencial en el futuro.

### **Recomendaciones para monitoreo de cardiotoxicidad**

Cooperación de cardiólogos y oncólogos es esencial. Sería ideal realizar evaluación cardíaca basal en todos los pacientes programados para recibir un agente potencialmente cardiotóxico. A menudo no es posible. Si no es posible en todos los pacientes, se recomienda realizar una evaluación cardíaca en los que se consideran de alto riesgo para desarrollo de disfunción cardíaca relacionada con terapia contra el cáncer (DCRTC), como aquellos pacientes con factores de riesgo o con enfermedad cardiovascular establecida, personas con disfunción del VI, los mayores de 65 años de edad, programados para

recibir altas dosis de agentes tipo I (>350mg/m<sup>2</sup>) o una combinación de QT con agentes de tipo I y tipo II.

**Figura 6. Régimen terapéutico asociado con DCRTC tipo I y tipo II**



La evaluación cardíaca basal, historia clínica médica completa y examen físico, debe incluir EKG (ritmo cardíaco, isquemia en reposo), ecocardiografía (estructura cardíaca y función). Una evaluación inicial de Strain Global Longitudinal y/o troponina es adecuado. Aunque el Strain global longitudinal tiene valores negativos en individuos normales, en aras de la simplicidad en esta sección, nos referiremos a ella como un valor absoluto (sin signo negativo).

Una evaluación pre-tratamiento puede ayudar a los cardiólogos aconsejar a los oncólogos riesgos conocidos y anticiparlos.<sup>5</sup>

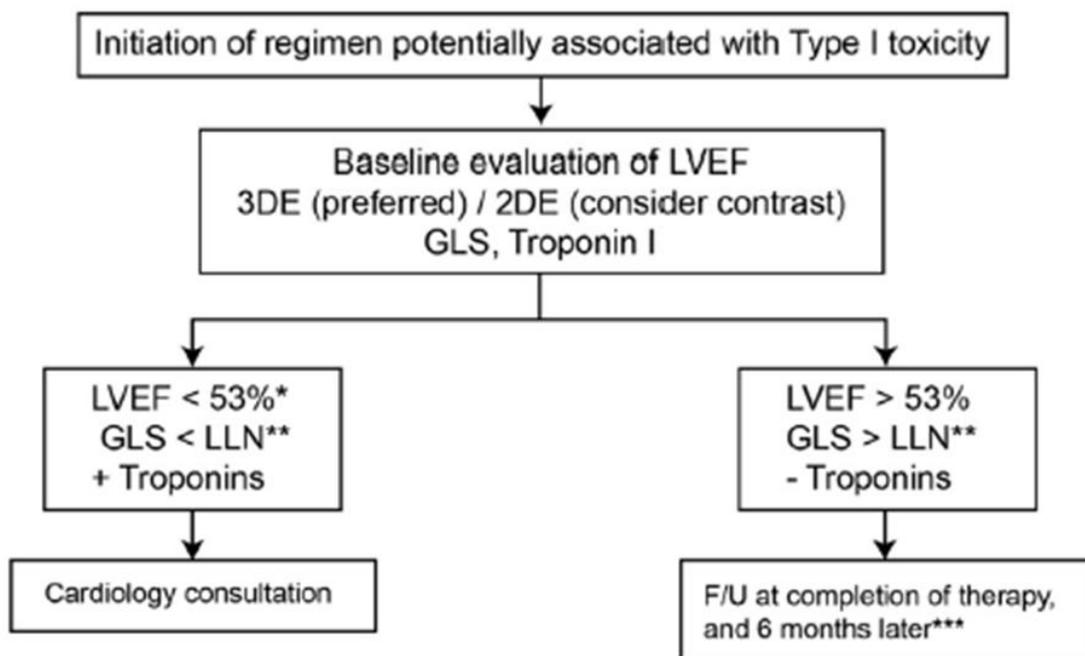
Si la FEVI disminuye a <53%, el strain global longitudinal (SGL) está por debajo del límite normal y/o las troponinas tienen valores elevados, se debe considerar una consulta por cardiología; con discusión entre el cardiólogo y el

oncólogo del riesgo/beneficio, y el tratamiento del cáncer a discreción del oncólogo. Si la calidad del ecocardiograma es subóptima, se recomienda RMC. Se recomienda evaluación de seguimiento del tipo específico de agente anticanceroso recibido.<sup>5</sup>

### Agentes quimioterápicos tipo I

Históricamente existió preocupación por la dosis acumulativa de antraciclinas que exceden  $>400\text{mg}/\text{m}^2$ , a causa de un riesgo asociado al 5% para falla cardíaca. Sin embargo, el riesgo de DCRTC con doxorubicina es un continuo que abarca desde 0,2% a 100%, para dosis acumulativas de 150 – 850 $\text{mg}/\text{m}^2$  respectivamente. En un estudio de Swain *et al.*, en la primera etapa de seguimiento de episodios cardíacos ocurrió a 250-350 $\text{mg}/\text{m}^2$  (9-18%). Los nuevos datos que evalúan a pacientes que recibieron dosis bajas de antraciclinas ( $<375\text{mg}/\text{m}^2$ ) y revelaron una disfunción subclínica de ventrículo izquierdo (FEVI $<50\%$ ) de 26% de ellos a los seis meses de seguimiento después del tratamiento.<sup>38</sup> Como resultado, este comité recomienda el seguimiento al final del tratamiento para dosis  $< 240\text{mg}/\text{m}^2$ . Si  $> 240\text{mg}/\text{m}^2$ , una evaluación antes de cada ciclo adicional se considera prudente.<sup>5, 25</sup>

**Figura 7. Inicio de régimen potencialmente asociado con toxicidad tipo I.**



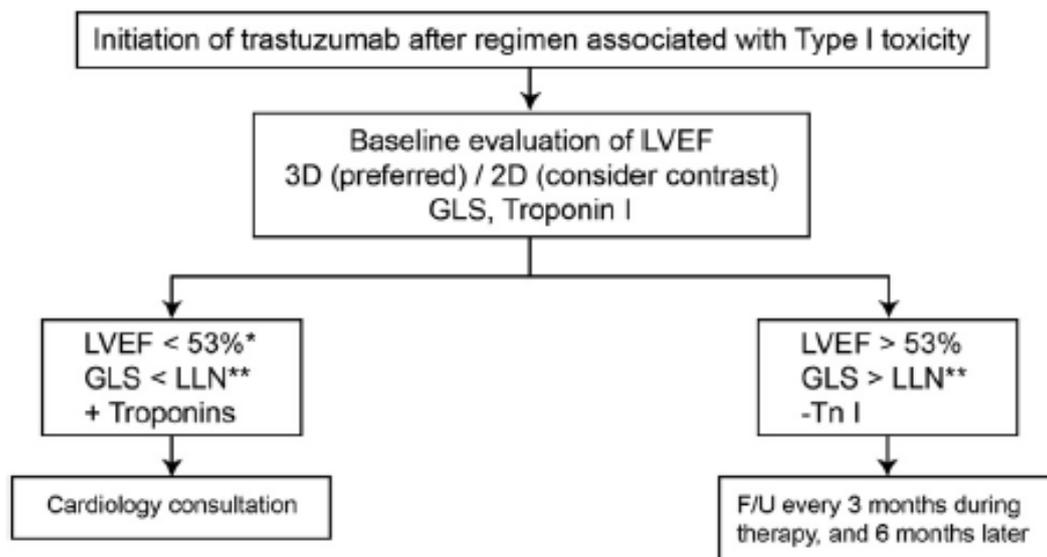
\* Consider confirmation with CMR.

\*\* LLN = Lower limit of normal. Please refer to Table 5 for normal GLS values based on vendor, gender and age.

\*\*\* If the dose is higher than 240  $\text{mg}/\text{m}^2$  (or its equivalent), recommend measurement of LVEF, GLS and troponin prior to each additional 50  $\text{mg}/\text{m}^2$ .

Evaluación basal que incluye las mediciones de FEVI, SGL y troponina Si fueran anormales, se recomienda evaluación por cardiología. Seguimiento al culminar la terapia o seis meses después de dosis de <math><240\text{mg}/\text{m}^2</math> o su equivalente. Si excede la dosis, mediciones de FEVI, SGL y troponina son recomendadas con cada dosis adicional de  $50\text{mg}/\text{m}^2$ .

**Figura 8. Inicio de trastuzumab después de régimen asociado con toxicidad tipo I.**



\* Consider confirmation with CMR.

\*\* LLN = Lower limit of normal. Please refer to Table 5 for normal GLS values based on vendor, gender and age.

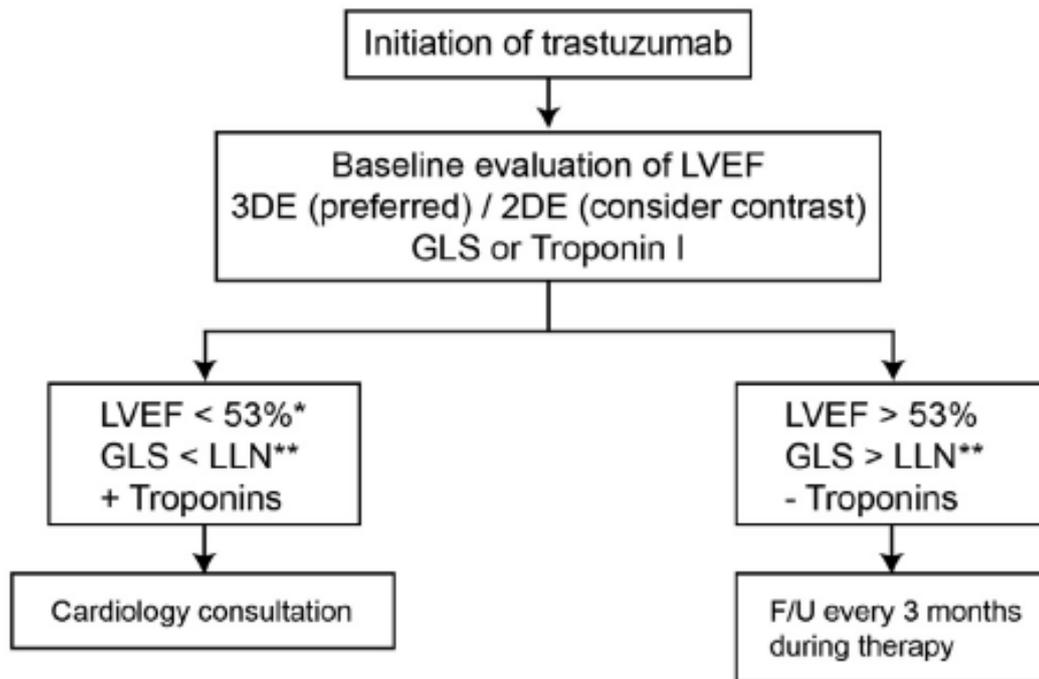
Mediciones de FEVI, SGL y troponina son recomendadas cada 3 meses durante la terapia y 6 meses después.

### **Agentes quimioterápicos tipo II**

Pacientes que recibieron trastuzumab deben someterse a seguimiento ecocardiográfico cada tres meses. La sobrecarga hemodinámica de otros inhibidores de la tirosina quinasa (sunitinib, sorafenib) se debe considerar a los pacientes con enfermedad arterial coronaria y debe evaluarse de acuerdo al riesgo individual percibido con una estrecha vigilancia, tratamiento de la presión arterial y los síntomas en pacientes con alto riesgo cardiovascular. Ante la falta de datos, se recomienda una evaluación ecocardiográfica basal, con seguimiento al primer mes y cada tres meses durante el tratamiento con

inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial o de receptores de factor de crecimiento vascular endotelial.<sup>38</sup>

**Figura 9. Inicio de trastuzumab.**



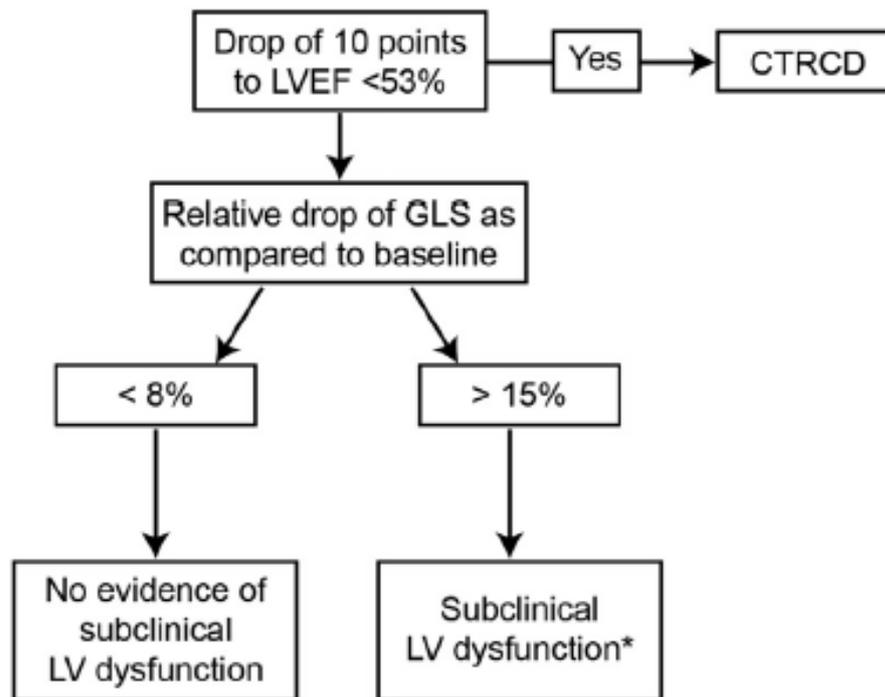
\* Consider confirmation with CMR.

\*\* LLN = Lower limit of normal. Please refer to Table 5 for normal GLS values based on vendor, gender and age.

### **Enfoque integrado de para la detección de la disfunción del ventrículo izquierdo subclínico**

Durante la quimioterapia, los pacientes son seguidos longitudinalmente para pruebas de DCRTC o disfunción del VI subclínica (SGL o troponinas elevadas). Si existen cambios, la evaluación de cardiología se debe considerar, con la discusión entre cardiólogo y oncólogo en cuanto si se debe continuar con el agente, alterar el régimen y/o considerar el inicio de agentes cardioprotectores. Estrategia ideal para detección de disfunción VI subclínica es comparar las mediciones de SGL durante la quimioterapia y compararlas con las basales. Un porcentaje de reducción relativa de >15% es muy probable que sea anormal, mientras que uno <8% no parece de importancia clínica. El valor anormal de SGL debe ser confirmado con nuevo estudio dos a tres semanas después del estudio inicial anormal.<sup>36</sup>

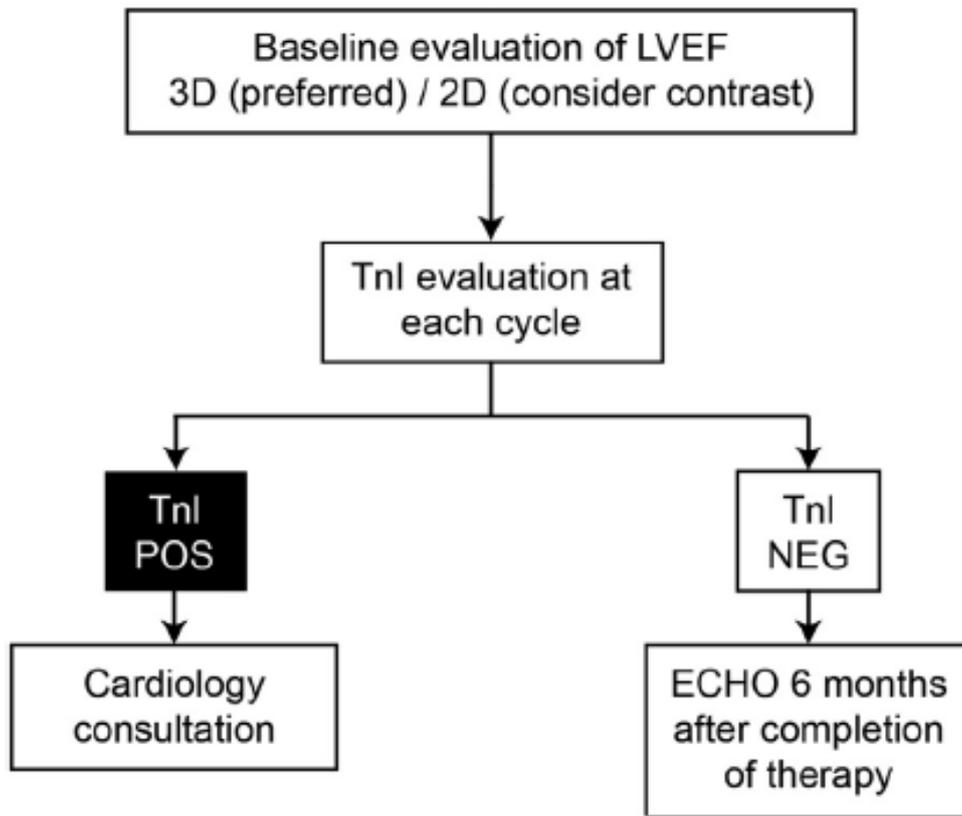
**Figura 10. Detección precoz de disfunción VI subclínica usando SGL.**



**\* The data supporting the initiation of cardioprotection for the treatment of subclinical LV dysfunction is limited.**

Al comparar los valores de FEVI y SGL, es esencial tener en cuenta la dependencia de la precarga de estas mediciones. Se recomienda informar del calendario del examen ecocardiográfico con respecto a la infusión intravenosa de agentes quimioterápicos (Nro. de días antes o después del tratamiento), así como los signos vitales medidos durante la prueba (PA y FC), reconociendo que los cambios en condiciones de carga son frecuentes y pueden afectar al valor de SGL (expansión de volumen debido a la administración intravenosa de agentes quimioterápicos o contracción de volumen debido a vómitos o diarreas).<sup>5</sup>

**Figura 11. Detección precoz de disfunción VI subclínica usando biomarcadores.**



Los niveles de troponina se miden antes y/o 24 horas después de cada ciclo de quimioterapia. Pacientes con elevaciones durante el tratamiento se encuentran en mayor riesgo de eventos cardiovasculares posteriores. Se sugiere consulta para cardiología. Los niveles de troponina han añadido un pronóstico a SGL. Si ambos son anormales, la especificidad para la predicción de DCRTC aumenta del 73% al 93%. Si ambos son normales, el VPN aumenta a 91%. Una elevación de NT-proBNP plantea preocupación en el contexto de DCRTC por el aumento de presiones de llenado del ventrículo izquierdo. El valor predictivo negativo (VPN) de NT-proBNP puede ser útil, pero la variabilidad en el tiempo limita su utilidad, por lo que requiere más estudios. Es la recomendación del comité designado por la ASE para evaluación de este tipo de pacientes, considerar el uso de resonancia magnética cardiaca en situaciones en las que la interrupción de los regímenes de quimioterapia secundaria a DCRTC debido a limitaciones técnicas o calidad de las imágenes ecocardiográficas y se piensa que la estimación de la FEVI

puede ser polémica o poco fiable. Pequeños estudios sugieren el papel del inicio de los regímenes cardioprotectores en el entorno de disfunción VI subclínica. Sin embargo faltan datos concluyentes.<sup>5</sup>

Si el agente se continúa a pesar de cambios funcionales del ventrículo izquierdo, la reevaluación se debe realizar mediante imágenes, idealmente SGL y/o troponinas antes de cada ciclo adicional, es sobrentendido el mayor riesgo de eventos cardíacos con una mayor exposición. La comprensión de los riesgos y beneficios debe estar documentado. En ausencia de factores de riesgo que puedan modificar el riesgo del paciente (factores concomitantes o radioterapia), si el SGL se han mantenido estable durante la quimioterapia y es normal a los seis meses de seguimiento después de la finalización del tratamiento con un agente tipo I, o las troponinas son negativas durante todo el tratamiento, la vigilancia de imagen adicional para DCRTC no está justificada. En ausencia de DCRTC o disfunción del VI subclínica causada por la quimioterapia, los pacientes que han recibido RT concomitante deben seguirse según ASE. Después de finalizar la terapia, y particularmente en los pacientes que no siguieron una estrategia de detección precoz de la disfunción del ventrículo izquierdo subclínica, se sugiere una evaluación cardiovascular clínica anual por un profesional de salud, en busca de los primeros signos y síntomas de la enfermedad cardiovascular, con la ayuda de imágenes cardiacas.<sup>5</sup>

### **1.2.7 Tratamiento**

El tratamiento médico agresivo de aquellos pacientes que incluso asintomáticos, muestran disfunción del ventrículo izquierdo en el ecocardiograma después de la terapia con antraciclinas, es obligatorio; especialmente, si la neoplasia podría tener una supervivencia a largo plazo, y consiste en inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y betabloqueadores. Una vez desarrollados los síntomas debe añadirse al manejo: diuréticos, antagonistas de aldosterona, digoxina o nitratos, según las pautas internacionales. En el momento no existen estudios que muestren beneficio del manejo anterior para prevenir la progresión de la cardiopatía y muy pocos han demostrado beneficios terapéuticos a largo plazo.<sup>24</sup>

Con el fin de evitar las complicaciones cardiovasculares asociadas a estos antibióticos, se han desarrollado estrategias preventivas. Dentro de las principales, se considera el cambio en el esquema de administración: se modificó la aplicación de bolos por infusiones prolongadas, lo cual ha disminuido el riesgo de cardiotoxicidad, pero no ha mostrado beneficios en la tasa de respuesta y la supervivencia global.<sup>25</sup>

Otro mecanismo que se diseñó fue cubrir las antraciclinas con una cápsula liposomal, lo cual tiene efectos directos en la farmacocinética, dado que el mayor tamaño le impide atravesar el endotelio normal y el miocardio, pero sí puede difundir al tumor. Esto aporta a estas moléculas una eficacia similar, pero menor riesgo de desarrollar falla cardíaca, lo cual es demostrado en biopsias donde se observan menos cambios miocárdicos al comparar estos compuestos con doxorubicina.<sup>26</sup>

El dexrazoxane es un agente similar al ácido etilendiaminotetracético (EDTA) que actúa como quelador del hierro y por tanto inhibe la peroxidación de las membranas lipídicas; por este efecto actualmente se utiliza para prevenir la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas.<sup>26</sup> El dexrazoxane puede ser administrado de dos maneras: la primera al iniciar el tratamiento o al completar la dosis acumulada de 300mg/m<sup>2</sup>. Muchos estudios han demostrado que el uso concomitante con estos antibióticos puede reducir el daño a nivel cardiovascular. A pesar de este beneficio, su uso continúa siendo controversial por la posibilidad de disminuir la respuesta a la quimioterapia e incrementar la inmunosupresión inducida por las antraciclinas.<sup>27</sup>

Por tanto la recomendación final de un manejo multidisciplinario en el que la interrelación del oncólogo, cardiólogo y la monitorización permanente desde el punto de vista clínico cardiológico y ecocardiográfico, sería un paso importante en la identificación temprana de los pacientes con toxicidad cardíaca secundaria a la quimioterapia.<sup>27</sup>

### 1.3 Definición de términos

- **Efectos tóxicos cardiovasculares o cardiotoxicidad:** Es una alteración cuantitativa o cualitativa en el corazón debido a los fármacos u otras sustancias tóxicas para éste órgano.

- **Quimioterapia:** Es el tratamiento del cáncer con un medicamento antineoplásico o una combinación de dichas drogas en un régimen estándar.
- **Neoplasia o cáncer:** Es una masa anormal de tejido cuyo crecimiento excede y no está coordinado con el de los tejidos normales, y persiste de la misma manera en exceso tras cesar el estímulo que suscitó su cambio.
- **Antraciclinas:** Tipo de antibiótico que proviene de ciertos tipos de bacterias *Streptomyces*, se usan para tratar muchos tipos de cáncer, dañan el ADN de las células cancerosas, provocándoles la muerte. La daunorrubicina, la doxorubicina y la epirubicina son antraciclinas
- **Hipertensión arterial:** Incremento de la presión arterial por encima de 140mmHg la sistólica y por encima de 90mmHg la diastólica con variaciones con la edad y comorbilidades.
- **Isquemia miocárdica:** Es el flujo de sangre insuficiente hacia el músculo cardíaco a través de las arterias coronarias, a menudo con resultado de dolor torácico o angina de pecho.
- **Arritmias:** Son problemas relacionados con la frecuencia cardíaca o del ritmo de los latidos del corazón. Puede latir demasiado rápido, lento o ser irregulares.
- **Insuficiencia cardíaca:** Incapacidad del corazón de mantener flujo sanguíneo adecuado a los demás órganos del cuerpo.
- **Troponina:** Molécula que forma parte de la estructura de la fibra muscular cardíaca, puede ser liberada a la circulación sanguínea cuando existe daño a este nivel; pudiendo ser cuantificada mediante técnicas especiales.
- **Disnea:** Sensación de falta de aire al respirar. Al principio aparece al realizar un esfuerzo físico, caminar deprisa o subir escaleras, pero poco a poco los episodios se hacen más intensos y aparecen al realizar cualquier tarea, como vestirse o asearse, e incluso en reposo.
- **Ortopnea:** Dificultad para respirar cuando se está tumbado, de manera que el enfermo se ve obligado a dormir con dos o tres almohadas o en posición algo incorporada.
- **Fatiga:** El cansancio muscular se debe al bombeo insuficiente de sangre.

- **Edema:** Aumento del diámetro circunferencial de las piernas motivada por la retención de agua y sal. En los casos severos el edema puede ser muy severo.
- **Oliguria:** Significa eliminar menos cantidad de orina de la habitual (menos de 400 mililitros al día). La disnea y los edemas suelen ir precedidos de oliguria.
- **Angina:** Dolor, generalmente de carácter opresivo, localizado en el área retroesternal, ocasionado por insuficiente aporte de sangre (oxígeno) a las células del músculo del corazón.
- **Palpitaciones:** Son sensaciones de latidos cardíacos que se perciben como si el corazón estuviera latiendo con violencia o acelerando. A veces pueden acompañarse de angustia. El ritmo cardíaco puede ser normal o anormal y las palpitaciones pueden sentirse en el pecho, la garganta o el cuello.
- **Valvulopatía:** Son todas aquellas enfermedades que afectan a las válvulas cardíacas, independientemente de su etiología o la gravedad del cuadro clínico que produzcan. Cualquiera de las válvulas del corazón: aórtica y mitral en el lado izquierdo y la pulmonar y tricúspide en el lado derecho, pueden obstruirse o llegar a la regurgitación de sangre de vuelta a la cámara de procedencia, bien sea aurícula o ventrículo. Las valvulopatía pueden ser congénitas en el nacimiento o adquiridas a lo largo de la vida. El tratamiento depende de la severidad del trastorno e incluye el tratamiento con medicinas o bien el reparo o reemplazo de la válvula afectada.
- **Ecocardiografía:** También conocida como ultrasonido cardíaco o ecocardiograma, es una tecnología sanitaria que usa técnicas estándares de ultrasonido (ecografía) para producir imágenes en rebanadas de dos dimensiones del corazón. Además, los últimos sistemas de ultrasonido ahora emplean imágenes en tiempo real en 3D. Desde sus inicios, se han ido mejorando las técnicas de imagen; los modos A y B (unidimensionales) se perfeccionaron al modo M. Éste, aún usado con frecuencia, representa en la pantalla un único haz del modo 2D y se usa de manera complementaria a este, permitiendo explorar estructuras concretas con mayor precisión. Actualmente, el modo más utilizado es el 2D que nos permite obtener imágenes en tiempo real y en dos dimensiones (cortes planos del corazón, en distintos ejes). Además, se puede complementar con otras técnicas como el

Doppler tisular o contrastes. Recientemente, se está extendiendo el uso de la ecocardiografía en 3D.

- **Fracción de eyección del ventrículo izquierdo:** Es la medida más importante del funcionamiento cardíaco. Este valor, expresado en porcentaje, mide la disminución del volumen del ventrículo izquierdo del corazón en sístole, con respecto a la diástole, por lo que una fracción de eyección del 50% significa que el corazón, al contraerse, reduce el volumen de su ventrículo izquierdo a la mitad, con respecto a su posición relajada. Los valores normales de fracciones de eyección es de mayor o igual a 55%.
- **Función diastólica del ventrículo izquierdo:** Es una función del corazón cuando se produce en la fase de relajación muscular, alterada por diferentes factores como por ejemplo la edad o patología intrínsecas o extrínsecas del aparato cardiovascular.
- **Pro BNP:** Es un polipéptido de 32 aminoácidos secretado por los ventrículos cardíacos en respuesta a un alargamiento excesivo de las células del músculo cardíaco. La acción fisiológica del BNP es similar al ANP produciendo la disminución de la resistencia vascular y la presión venosa central, y un incremento de la natriuresis. El efecto neto del BNP y el ANP consiste en disminuir el volumen sanguíneo y el gasto cardíaco.
- **Trastuzumab:** Es un anticuerpo monoclonal humanizado semejante a los anticuerpos que produce el organismo de forma natural para protegerse de las infecciones por virus y bacterias. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que reconocen específicamente y se unen a otras proteínas únicas del organismo llamados antígenos. El trastuzumab se une selectivamente al receptor de tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). El HER2 se sobrepresa en la superficie de algunas células cancerosas y estimula la proliferación de éstas células. Cuando el trastuzumab se une al HER2 inhibe la proliferación de éstas células.
- **Doxorrubicina:** Es un fármaco ampliamente utilizado en la quimioterapia del cáncer. Es un antibiótico de la familia de las antraciclinas, con una estructura muy similar a la daunomicina, siendo al igual que ésta un intercalante del ADN. Se usa habitualmente en el tratamiento de gran variedad de formas de cáncer.

## CAPÍTULO II

### METODOLOGÍA

#### 2.1 Tipo de investigación:

El estudio es de tipo retrospectivo analítico.

#### 2.2 Diseño de investigación:

Estudio es de un diseño descriptivo de corte transversal.

#### 2.3 Población y muestra:

##### 2.3.1 Población:

Pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de cáncer atendidos en el servicio de oncología que usaron antraciclinas como parte del tratamiento antineoplásico en una clínica privada de Lima en los últimos cinco años periodo 2009-2014.

##### 2.3.2 Tamaño de muestra:

Se determinó el tamaño de muestra utilizando para esto el MAS (Muestreo aleatorio simple)

$$n \geq \begin{cases} n_0 = \left( \frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}}}{d_0} \right)^2 S_x^2 & \text{si } \frac{n_0}{N} \leq 0.05 \\ n' = \frac{n_0}{1 + \frac{n_0}{N}} & \text{si } \frac{n_0}{N} > 0.05 \end{cases}$$

Obteniendo el número de 36 pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de cáncer atendidos en el servicio de oncología que usaron antraciclinas como parte del tratamiento antineoplásico en una clínica privada de Lima en los últimos cinco años periodo 2009-2014.

#### 2.4 Recolección de datos e instrumento

- Se obtuvieron las aprobaciones del comité de ética e institucional requeridos.

- Se recolectó información de la base de datos existente en la institución, que consta de archivos computarizados, donde existen historias clínicas escaneadas y transformadas a formato PDF, que son además copia fiel de la historia clínica física y además tiene la firma electrónica del médico tratante. En esta base de datos se consigna los datos completos del paciente y último día de seguimiento.
- Para incorporar los datos, se usó una ficha de recolección de datos elaborada por el investigador donde se tomaron en cuenta datos e información relacionada como filiación del paciente, factores de riesgo cardiovascular patología cardiovascular concomitante, evaluación por imágenes de la función cardíaca en este caso brindada por la ecocardiografía transtorácica y por último algunas otras toxicidades no cardiovasculares.

## **2.5 Procesamiento de datos**

Con los datos obtenidos mediante el uso de la ficha de recolección de datos se procedió a incluir al estudio a los pacientes que cumplan los criterios para tal fin y fueron excluidos aquellos pacientes que no tengan ecocardiografía transtorácica.

El plan de análisis de datos estadísticos fue por medio del diseño de medidas de tendencia central y porcentajes, se obtuvo por medio del programa de SPSS versión 20.

## **2.6 Aspectos éticos**

No se recolectaron elementos que identifiquen a los pacientes.

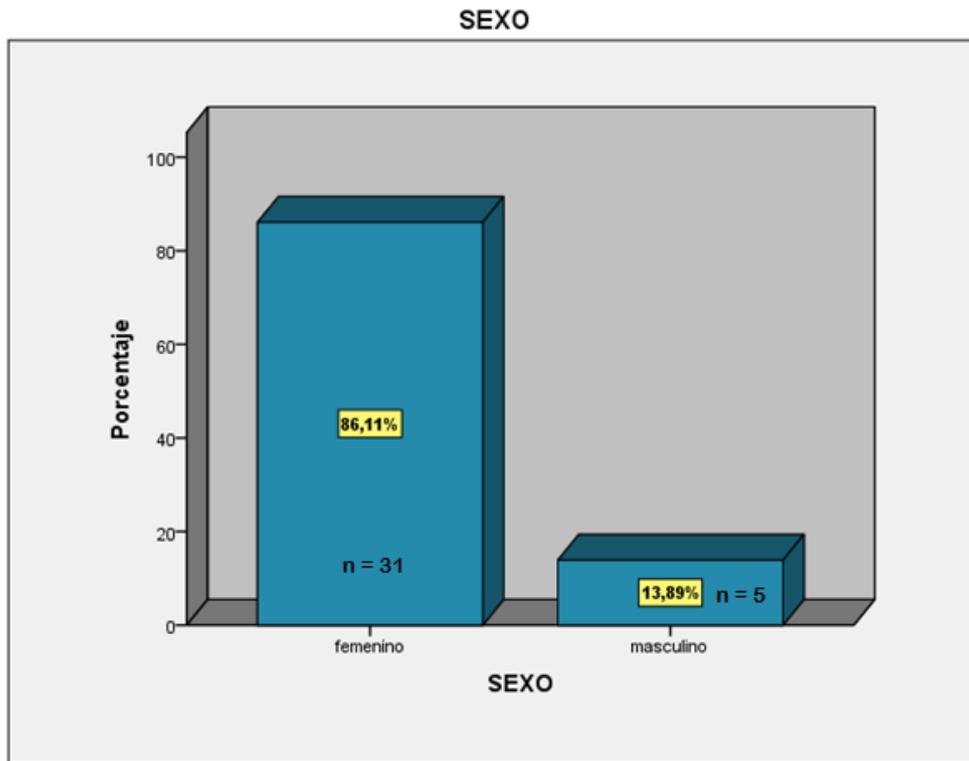
Se obtuvieron todas las aprobaciones para la obtención de datos.

Los datos recolectados fueron mantenidos en total confidencialidad.

### CAPÍTULO III

### RESULTADOS

**Gráfico N° 1: Sexo de los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009–2014**



Fuente: Ficha de recolección de datos de los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009–2014.

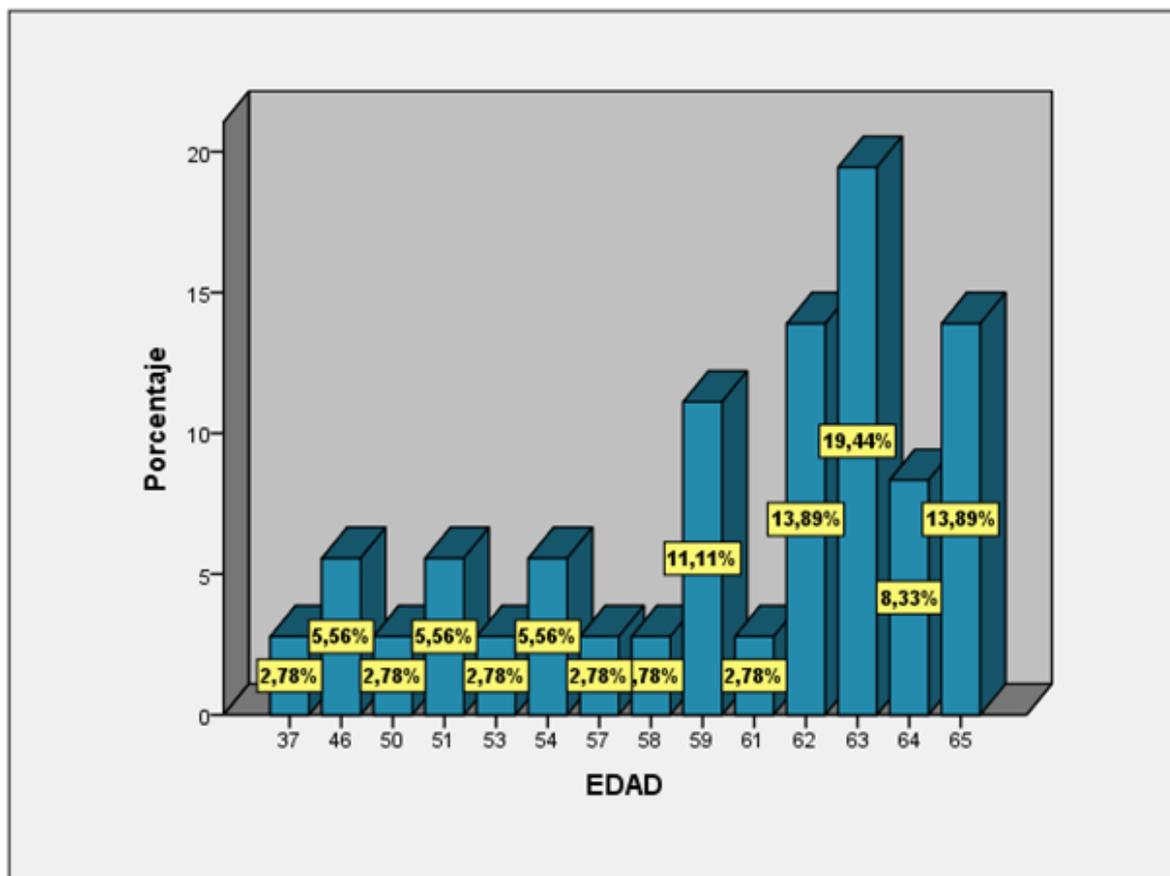
**Tabla N° 1: Edad de los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009–2014**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
EDAD	36	37	65	58,94	6,629
N válido (por lista)	36				

Fuente: Ficha de recolección de datos de los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009–2014.

En la Tabla N° 1 podemos observar que la edad promedio es de 58 años, siendo la edad menor de 36 años y la mayor de 65 años.

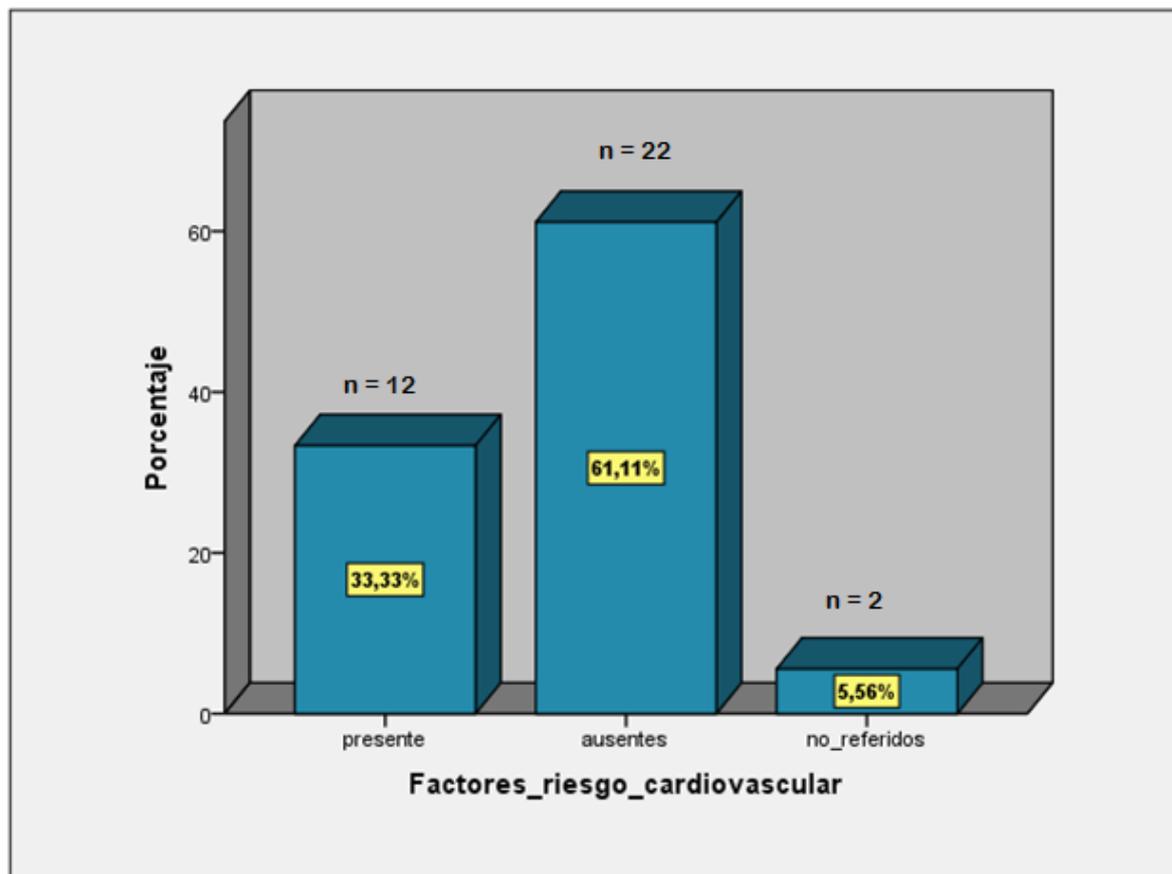
**Gráfico N° 2: Edad de los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009–2014**



Fuente: Ficha de recolección de datos de los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009–2014.

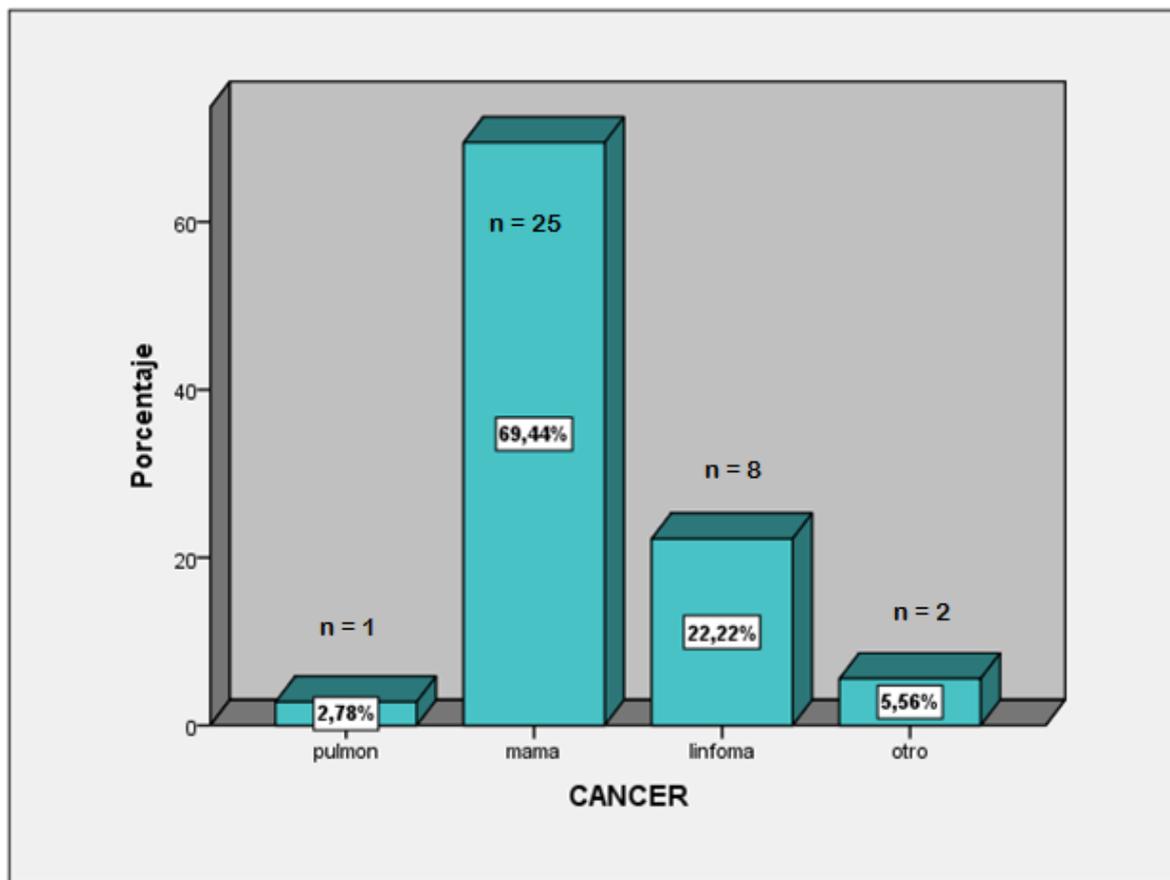
En el gráfico N° 2 podemos observar que el mayor porcentaje de pacientes tienen 63 años de edad, representando el 19,44% del total de pacientes.

**Gráfico N° 3: Factores de riesgo cardiovascular de los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas, del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009–2014**



Fuente: Ficha de recolección de datos de los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009–2014.

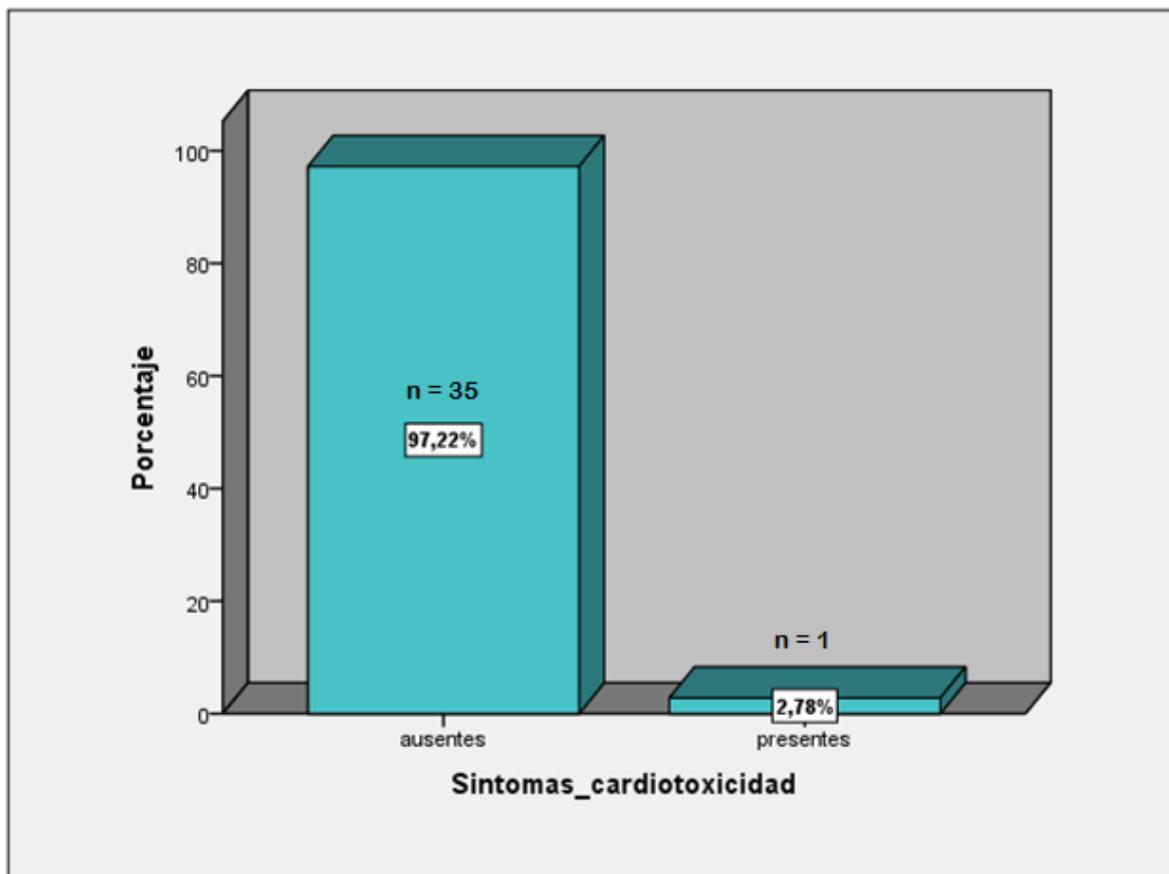
**Gráfico N° 4: Tipo de cáncer en pacientes que usaron antraciclinas, del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009–2014**



Fuente: Ficha de recolección de datos de los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009–2014.

En el gráfico N° 4 podemos observar que el 69,44% de pacientes presentan cáncer de mama.

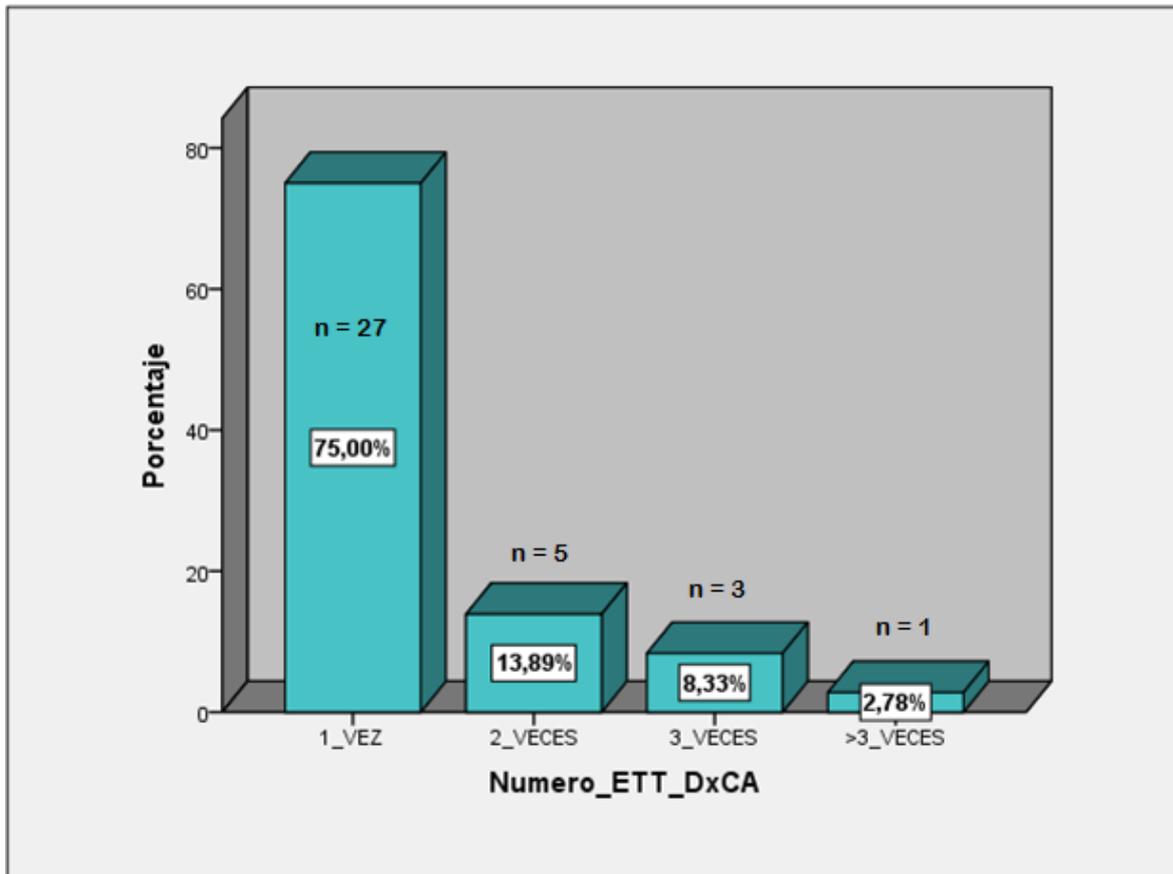
**Gráfico N° 5: Síntomas de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer luego de recibir antraciclinas, del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009–2014**



Fuente: Ficha de recolección de datos de los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009–2014.

En el gráfico N° 5 podemos observar que el 97,22% de pacientes tienen ausencia de síntomas de cardiotoxicidad.

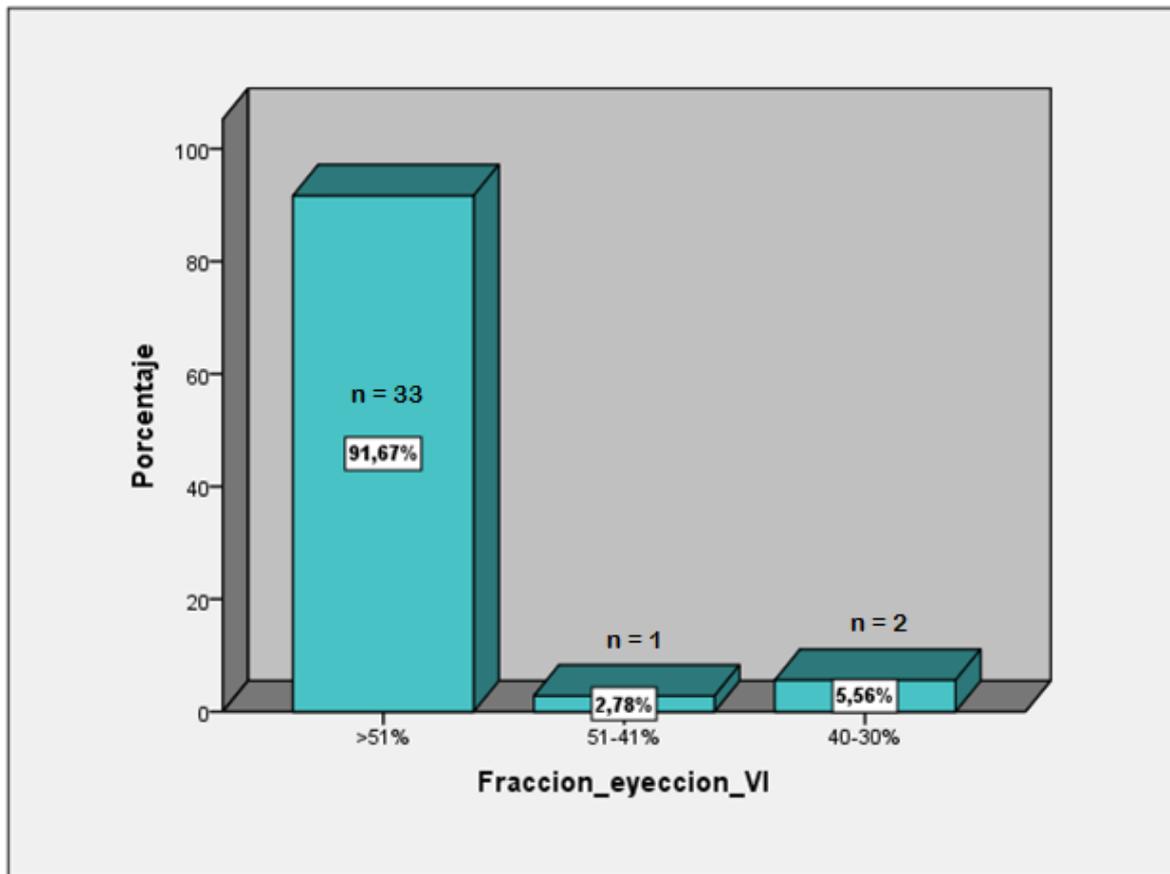
**Gráfico N° 6: Número de ecocardiografías transtorácicas realizadas en pacientes con cáncer que usaron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009–2014**



Fuente: Ficha de recolección de datos de los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009–2014.

En el gráfico N° 6 podemos observar que al 75% de pacientes se les realizó por lo menos una ecocardiografía transtorácica.

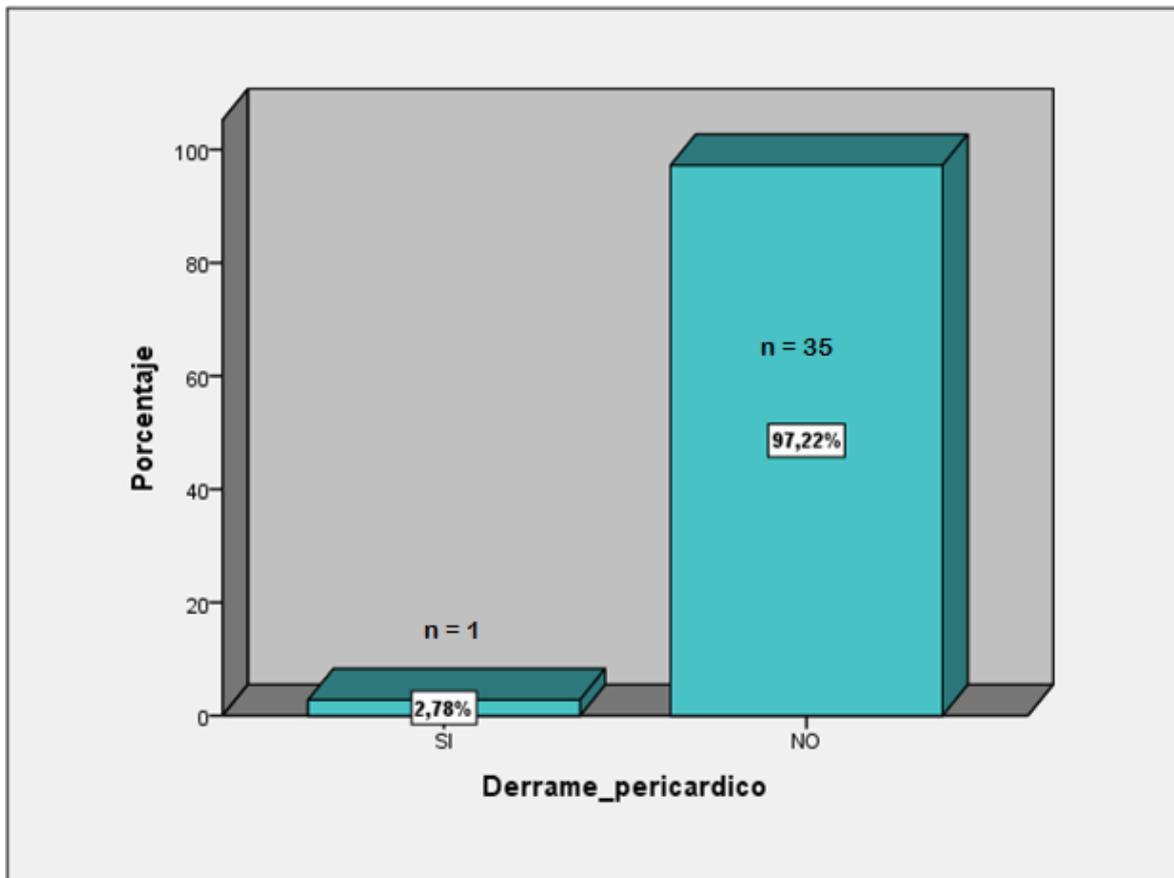
**Gráfico N° 7: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo hallada en pacientes con cáncer luego de recibir antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009-2014**



Fuente: Ficha de recolección de datos de los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009-2014.

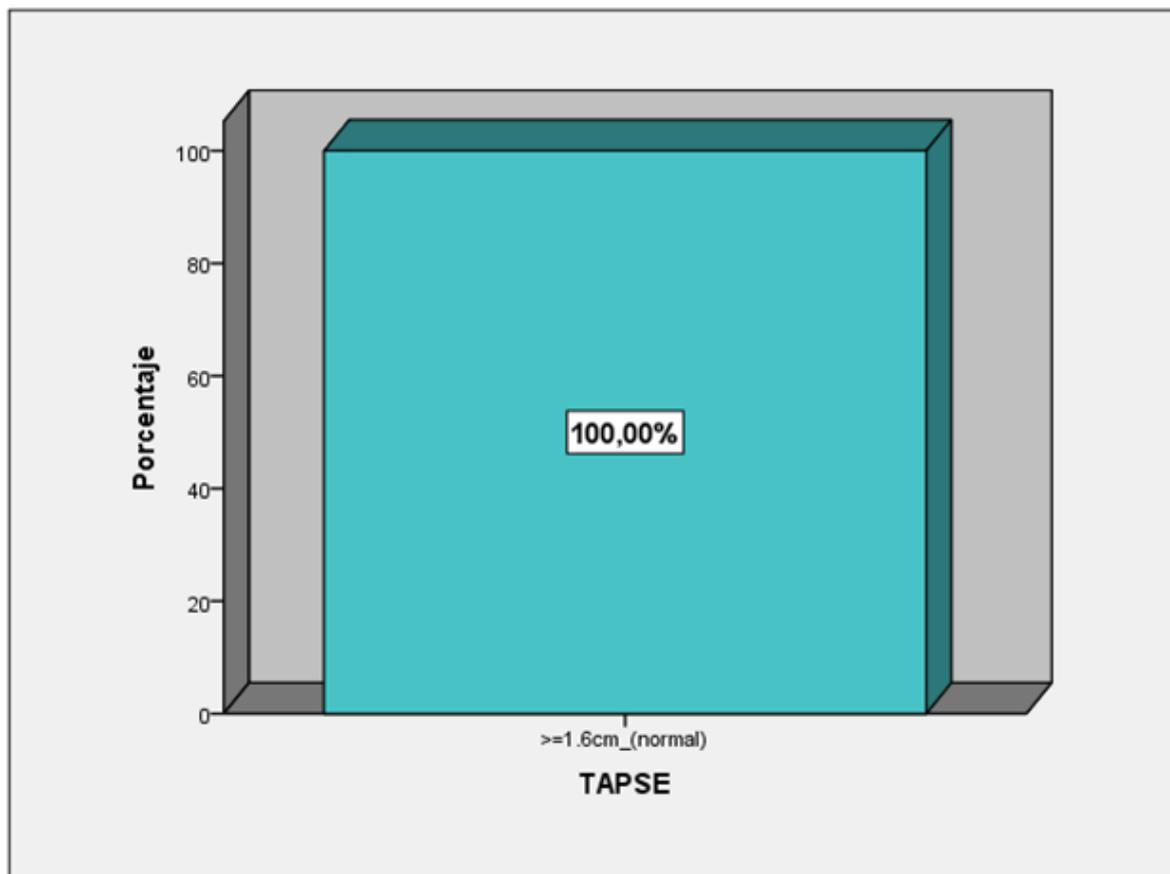
En el gráfico N° 7 podemos observar que al 91,67% de pacientes tienen una fracción de eyección del ventrículo izquierdo por encima de 51%.

**Gráfico N° 8: Derrame pericárdico por ecocardiografía transtorácica hallada en pacientes con cáncer que usaron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009–2014**



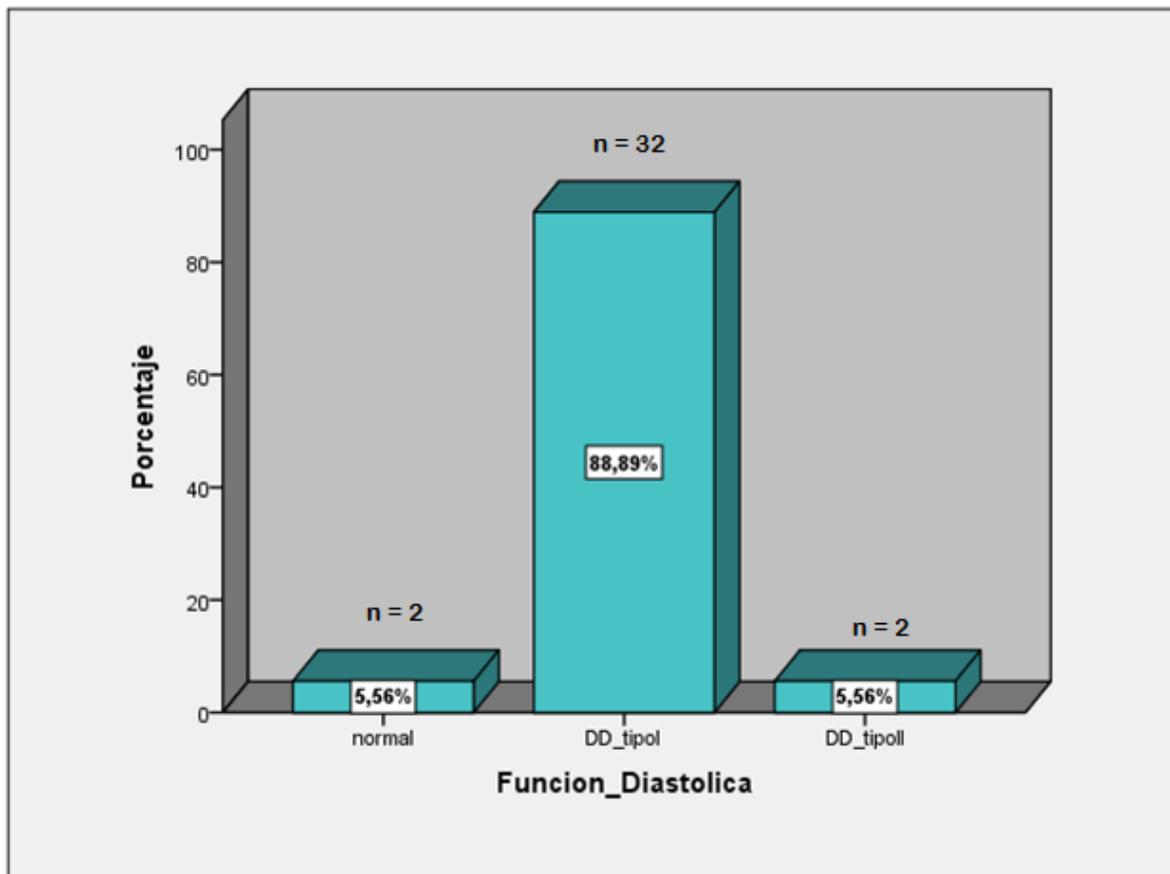
Fuente: Ficha de recolección de datos de los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009–2014.

**Gráfico N° 9: El desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo (TAPSE) hallado en pacientes con cáncer que usaron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009–2014**



Fuente: Ficha de recolección de datos de los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009–2014.

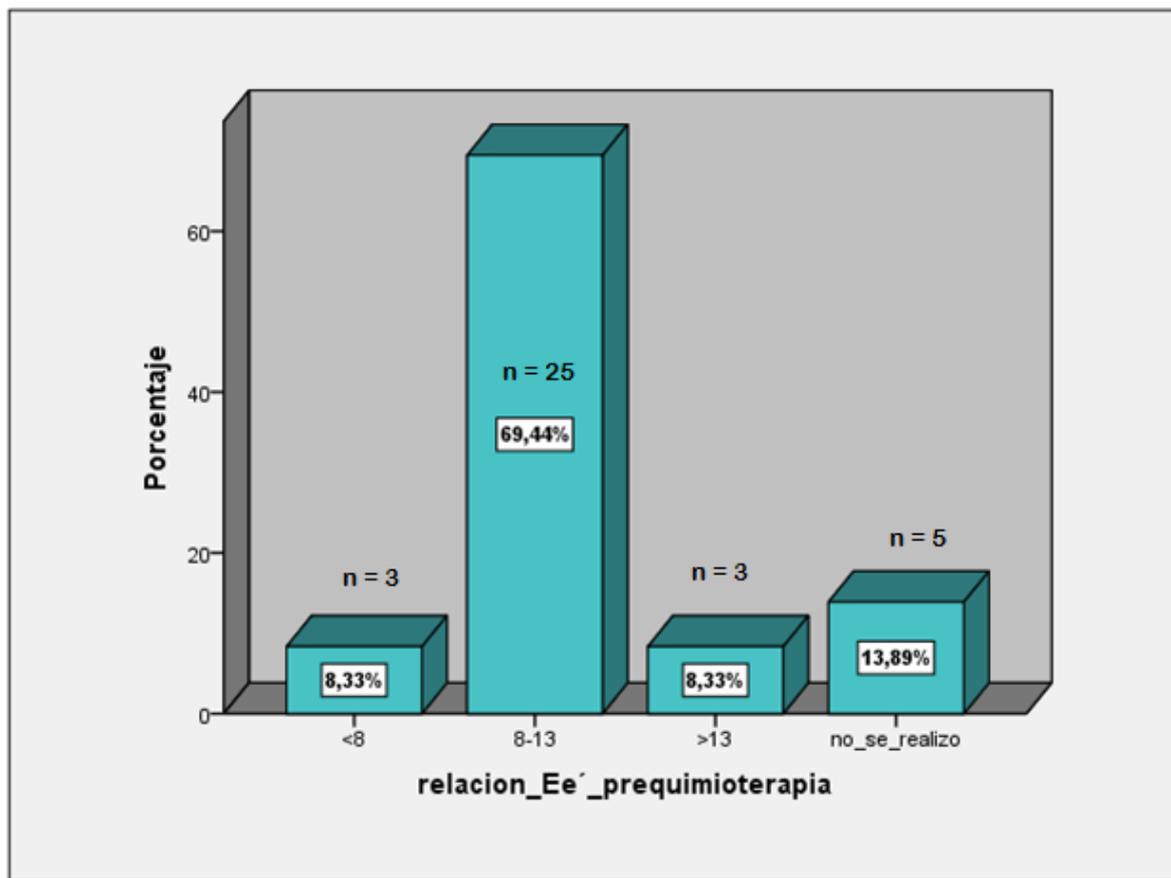
**Gráfico N° 10: Función diastólica del ventrículo izquierdo por ecocardiografía transtorácica hallada en pacientes con cáncer que usaron antraciclinas del servicio de oncología en una Clínica privada de Lima, 2009–2014**



Fuente: Ficha de recolección de datos de los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009–2014

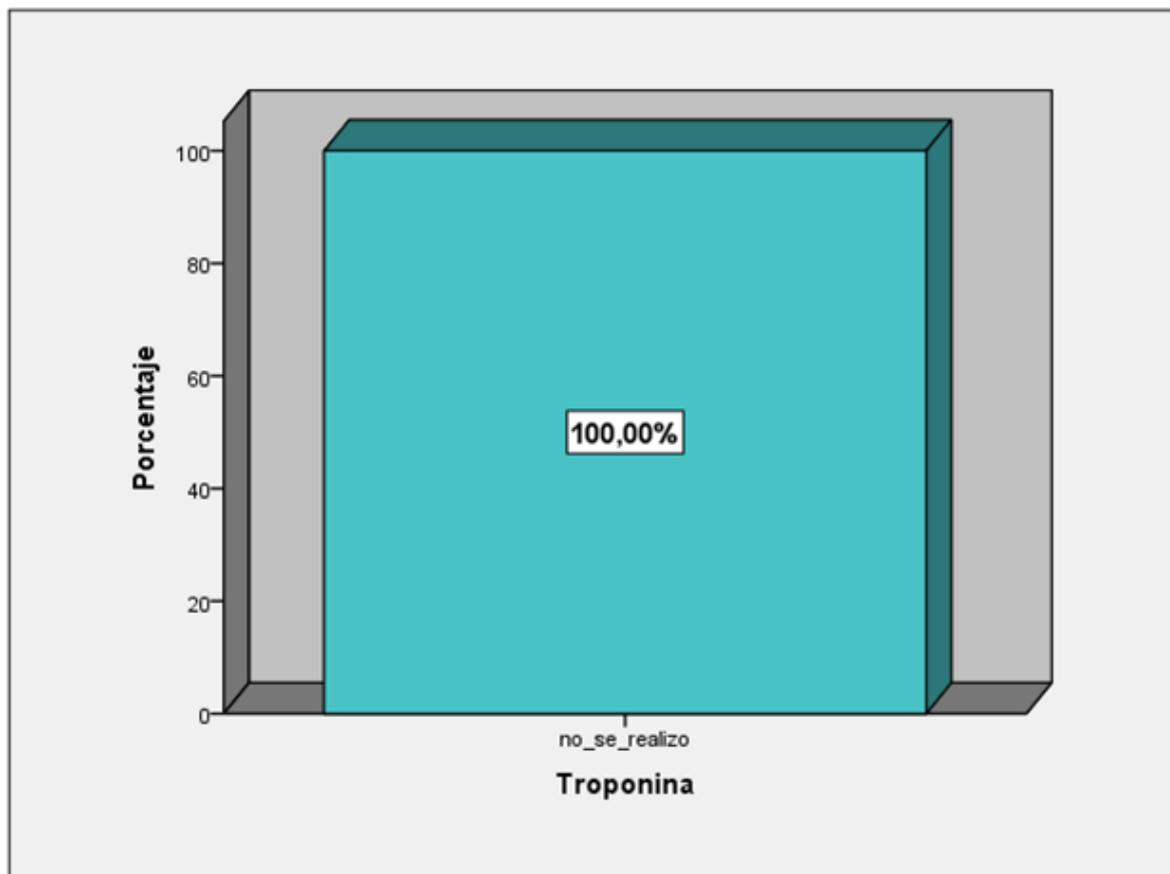
En el gráfico N° 10 podemos observar que el 88.89% de pacientes presentan disfunción diastólica tipo I por ecocardiografía transtorácica.

**Gráfico N° 11: Relación E/e´ hallada por ecocardiografía transtorácica en pacientes con cáncer antes recibir antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009–2014**



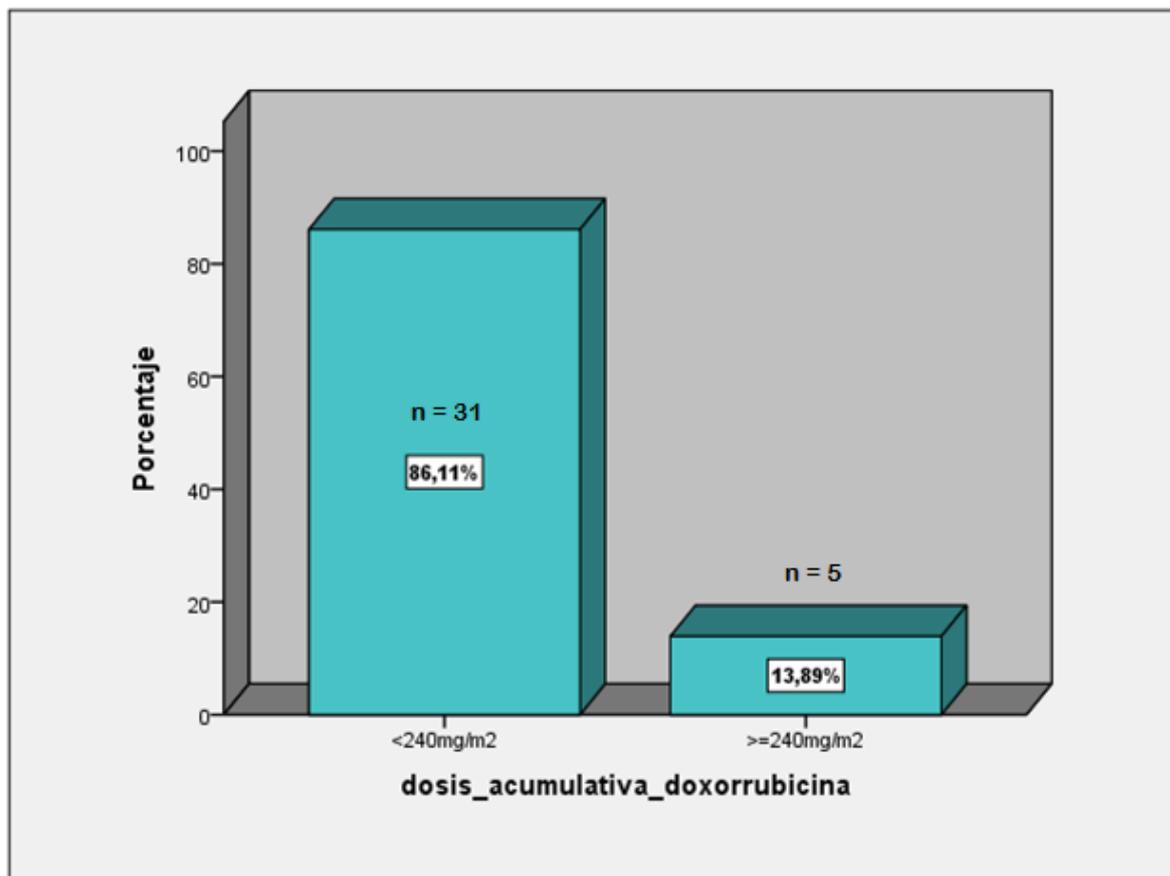
Fuente: Ficha de recolección de datos de los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009–2014.

**Gráfico N° 12: Medición de troponina en pacientes con cáncer que usaron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009-2014**



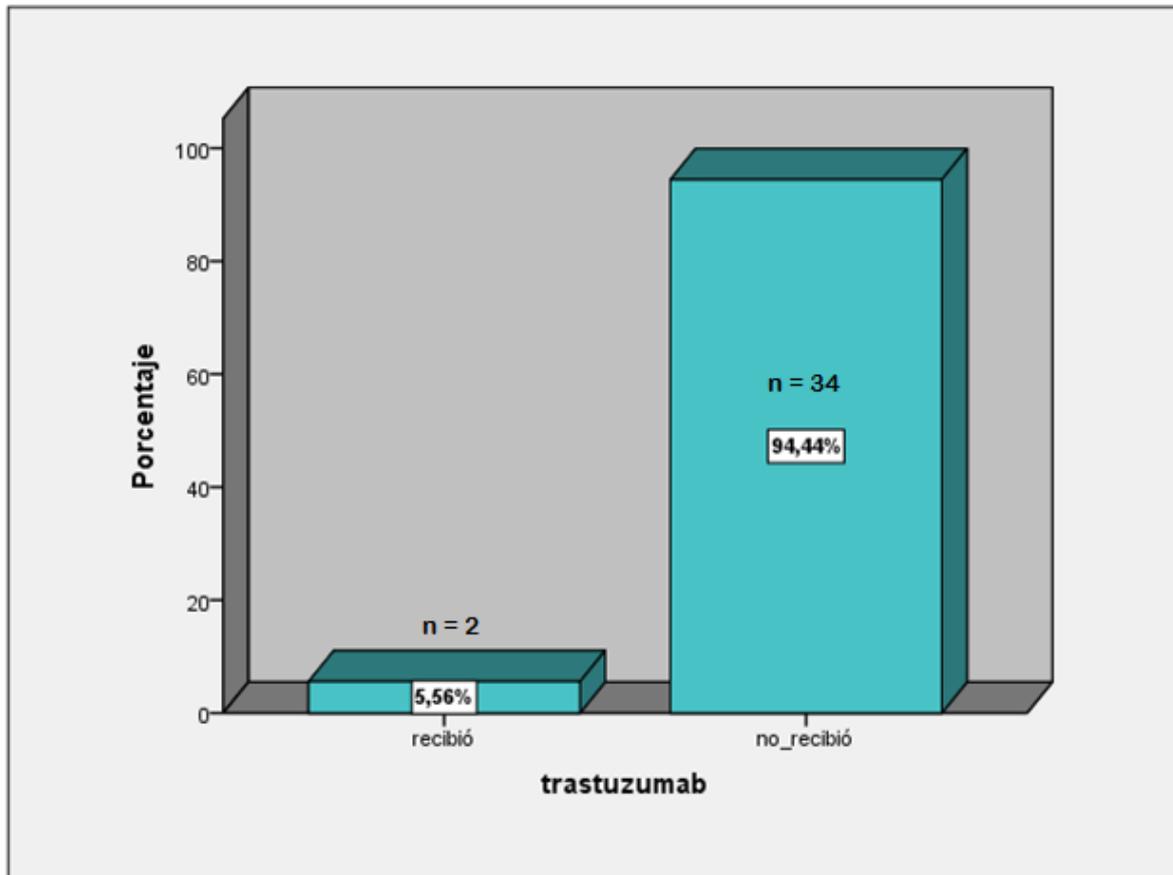
Fuente: Ficha de recolección de datos de los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009-2014.

**Gráfico N° 13: Dosis acumulativa de doxorrubicina en pacientes con cáncer del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009–2014**



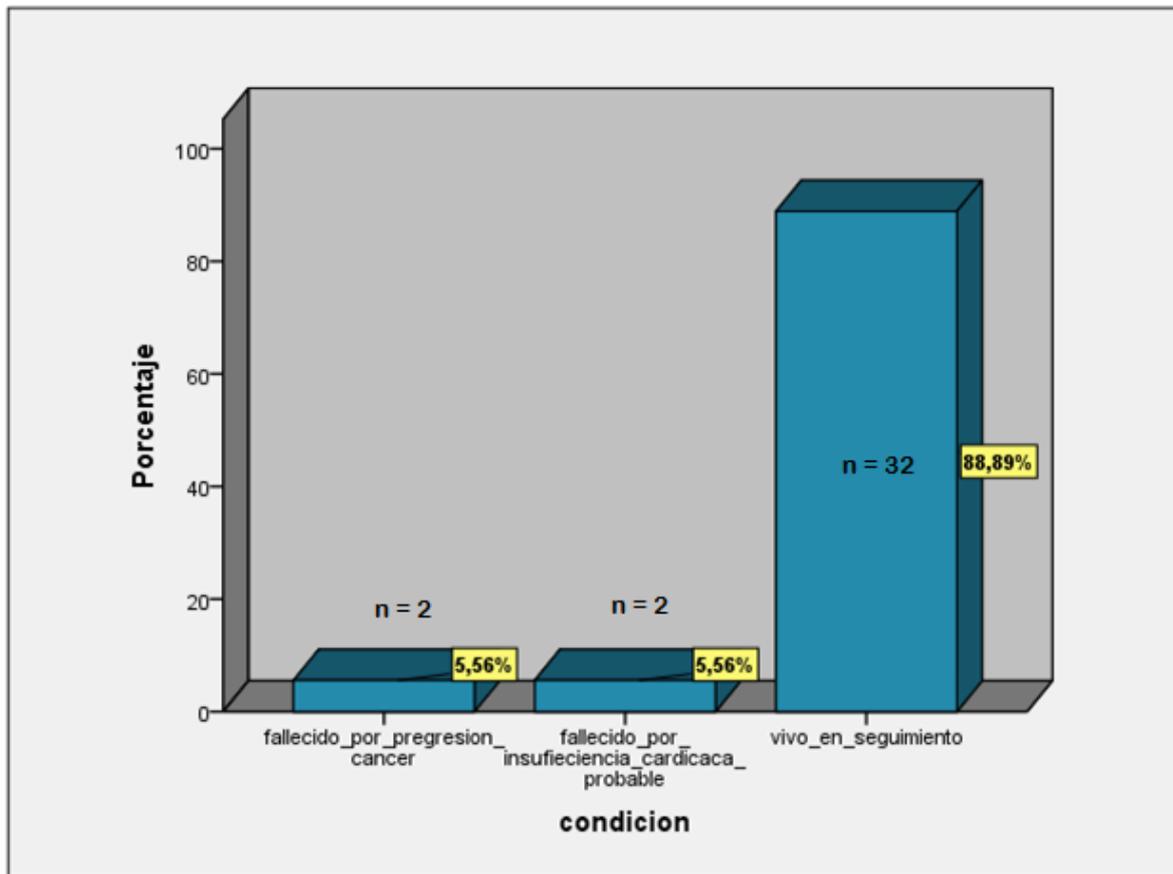
Fuente: Ficha de recolección de datos de los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009–2014.

**Gráfico N° 14: Uso de trastuzumab coadyuvante en pacientes con cáncer que recibió antraciclinas, del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009–2014**



Fuente: Ficha de recolección de datos de los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009–2014.

**Gráfico N° 15: Condición del paciente que recibió antraciclinas, del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009-2014**



Fuente: Ficha de recolección de datos de los pacientes con cáncer que usaron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, 2009-2014.

## CAPÍTULO IV

### DISCUSIÓN

Se hallaron pacientes con diagnóstico de cáncer que recibieron antraciclinas, en un rango de edad de 36 a 65 años (media de edad de 59 años), con prevalencia del sexo femenino (86,11%); un 61,11% de pacientes no tenían factores de riesgo cardiovascular, siendo el cáncer de mama (69,44%) el tipo de neoplasia predominante, seguida del linfoma (22,2%). Según la literatura, es conocido que la probabilidad de sufrir cáncer de mama invasivo durante la vida de una mujer es de aproximadamente 1/7, con una mortalidad de alrededor de 1/33 y dado que los tratamientos y la supervivencia han mejorado existe un número nada despreciable de mujeres sobrevivientes de cáncer de mama, por lo que la toxicidad cardíaca pueda ser el principal factor determinante de su calidad de vida y, en algunos casos, de una muerte prematura; sobre todo en mujeres vulnerables mayores de 65 años que tienen antecedentes de enfermedad cardiovascular.<sup>2, 5</sup> Es necesario añadir que existen autores que mencionan prevalencia del sexo masculino, con linfoma y leucemia mieloide aguda, en cuanto al desarrollo de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia.<sup>33</sup>

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) hallada por ecocardiografía transtorácica (ETT) encontrada en los pacientes con cáncer luego de recibir antraciclinas fue normal (FEVI >52% en varones y >54% en mujeres según las recomendaciones para cuantificación de cámaras por ecocardiografía en adultos de la ASE y EACI) en un gran porcentaje de pacientes (91,67%); solamente tres pacientes (8,33%) tuvieron registrada una caída de la FEVI por debajo de rangos normales. Se debe asociar los síntomas de cardiotoxicidad, que fueron hallados en un paciente (2,78%) con la caída de la FEVI para cumplir uno de los criterios de cardiotoxicidad (FEVI menor al 55% con síntomas). Lo descrito en la bibliografía reciente es que la prueba histológica de cardiotoxicidad sigue siendo el estándar de oro de diagnóstico, pero su correlación con estado cardíaco funcional no está clara, por ello, la FEVI fue elegida como parámetro para el control y la identificación de cardiotoxicidad en la práctica clínica con un impacto pronóstico probado; sin embargo sus limitaciones han sido bien establecidos los últimos 10 años, que van desde la metodología hasta el cálculo matemático y

estadístico. Schwartz *et ál.*, definió la cardiotoxicidad por primera vez en una población tratada con antraciclinas. Nuevas definiciones incluyen cumplimiento de los siguientes criterios: disminución de la fracción de eyección, presencia de síntomas de falla cardíaca, disminución de al menos del 5% de la fracción de eyección basal o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor al 55% con síntomas y disminución de más del 10% de la fracción de eyección basal o FEVI menor al 55% sin síntomas.<sup>34</sup>

Nuestra investigación encontró que la disfunción diastólica tipo I fue prevalente en la mayoría de pacientes (88,89%), con valores de la relación E/e' normales ( $E/e' \leq 13$ ) en un gran porcentaje de pacientes (77,77%) y la función del ventrículo derecho medida de forma indirecta con el desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo (TAPSE) fue normal en el 100% de pacientes incluidos en el presente estudio. Se revisó el "Consenso de expertos para la evaluación de imágenes multimodales de pacientes adultos durante y después de la terapia contra el cáncer" donde mencionan que no se han encontrado parámetros diastólicos como pronóstico en disfunción cardíaca relacionada con terapia contra el cáncer; sin embargo una evaluación convencional de la función diastólica del ventrículo izquierdo, incluyendo clasificación y estimación no invasiva de presiones de llenado del ventrículo izquierdo se deben añadir al estudio de la función sistólica.<sup>5</sup>

El número de ecocardiografías transtorácicas, realizadas a los pacientes con cáncer que recibieron antraciclinas, fue de una vez en un gran porcentaje de pacientes (75%); cabe destacar que dicha evaluación por imágenes se realizó después de recibir antraciclinas. Debemos tener en cuenta lo descrito en consenso de expertos de la ASE, donde mencionan que la ecocardiografía es el método de elección para la evaluación de los pacientes antes, durante y después de la terapia contra el cáncer.<sup>5, 34</sup>

En cuanto al uso de biomarcadores como parámetros de cardiotoxicidad (troponina y péptidos natriuréticos), en nuestro estudio ningún paciente fue sometido a dicha evaluación. Sin embargo debemos resaltar lo descrito en la literatura relacionado con el aumento de la troponina que se considera el estándar de oro para daño miocárdico por cualquier causa, incluyendo la quimioterapia; así

como aumento sérico del N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) en una de las complicaciones más temidas de la cardiotoxicidad como lo es la insuficiencia cardíaca y que ambos biomarcadores no son establecidos como de uso rutinario en esta población de pacientes, pero son herramientas adecuadas para seguimiento de la toxicidad cardíaca por quimioterapia.<sup>34</sup>

En cuanto a la dosis acumulativa de doxorrubicina (antraciclina) usada fue menor a 240mg/m<sup>2</sup> en la mayor cantidad de pacientes incluidos (86,11%) y en cinco pacientes se usó una dosis acumulativa mayor a 240mg/m<sup>2</sup>. Existen autores que plantean que el riesgo de cardiotoxicidad clínica se incrementa con dosis acumulativas de antraciclinas, dosis como 400mg/m<sup>2</sup> o 500mg/m<sup>2</sup>; siendo considerada una dosis alta más de 350mg/m<sup>2</sup>, pero el “Consenso de expertos para la evaluación de imágenes multimodales de pacientes adultos durante y después de la terapia contra el cáncer” recomienda el seguimiento al final del tratamiento para dosis menores de 240mg/m<sup>2</sup> y si es más de 240mg/m<sup>2</sup> una evaluación antes de cada ciclo adicional es considerado prudente.<sup>5,33</sup>

En cuanto a la terapia coadyuvante recibida por los pacientes incluidos en nuestro estudio, el medicamento usado fue trastuzumab en dos pacientes. Los datos bibliográficos revisados mencionan que la quimioterapia combinada, trastuzumab, aumenta la cardiotoxicidad de las antraciclinas. Se observa disfunción del ventrículo izquierdo en un 19-32% de los pacientes e indican que el trastuzumab aumenta también el riesgo de efectos secundarios cardíacos en los pacientes que presentan ya una cardiopatía, y en los que cabe suponer que las señales de estrés cardíaco estén ya activadas.<sup>35</sup>

Hemos evidenciado que el 88,89% de pacientes incluidos en nuestro estudio se encontraban vivos al seguimiento, según consta en la historia clínica de la última consulta hasta el año 2014. Es necesario mencionar que un 11,11% (4 pacientes) fallecieron, dos por progresión de la enfermedad y dos por probable insuficiencia cardíaca. Aunque la literatura no hace énfasis en el porcentaje de fallecidos por causa cardiovascular luego de recibir antraciclinas, se menciona que hasta un 2,5% de pacientes fallecen al seguimiento, y estas muertes incluyen causas cardíacas y propias del tumor.<sup>5, 8, 27</sup>

## CONCLUSIONES

- Los efectos tóxicos cardiovasculares asociados al uso de antraciclinas en los pacientes con cáncer del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, en el periodo 2009–2014; fueron evidenciados por una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo del 55% asociado a síntomas de cardiotoxicidad, evidenciado en un paciente el cual cumple ambos criterios de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia.
- Del total de pacientes con cáncer que recibieron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, en el periodo 2009–2014, un 2,78% (un paciente) presentó criterios de cardiotoxicidad.
- La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo hallada por ecocardiografía transtorácica en pacientes con cáncer que recibieron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, en el periodo 2009–2014, fue de tipo I en un 88,89% (32 pacientes) y la de tipo II fue de 5,56% (dos pacientes).
- Del total de pacientes con cáncer que recibieron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, en el periodo 2009–2014, un 88,89% (32 pacientes) se encontraban vivos al seguimiento; un 5,56% (dos pacientes) fueron reportados fallecidos como probable insuficiencia cardíaca y otro 5,56% (dos pacientes) fueron reportados fallecidos por progresión de la enfermedad.
- De los 36 pacientes con cáncer que recibieron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, en el periodo 2009–2014, no se documentó hipertensión arterial de novo, isquemia miocárdica y trastornos del ritmo.
- El desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo (TAPSE) usando ecocardiografía transtorácica en los pacientes con cáncer que recibieron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, en el periodo 2009–2014, obtuvo valores normales en el 100% del total de pacientes.
- La relación E/e´ hallada por ecocardiografía transtorácica en los pacientes con cáncer que recibieron antraciclinas del servicio de oncología en una

clínica privada de Lima, en el periodo 2009–2014, obtuvo valores en rangos normales en un 77,77% (28 pacientes) y en el 8,33% (tres pacientes) se obtuvo valores de la relación E/e' mayor a 13. Cinco pacientes sin registro de relación E/e'.

- De los pacientes con cáncer que recibieron antraciclinas del servicio de oncología en una clínica privada de Lima, en el periodo 2009–2014, un 5,56% (dos pacientes) recibieron terapia coadyuvante con trastuzumab.



## RECOMENDACIONES

- Se conoce que la ecocardiografía es el método de elección para identificar pacientes con disfunción cardíaca relacionada con terapia contra el cáncer y que la evaluación seriada es requerida para un adecuado seguimiento de pacientes receptores de quimioterapia potencialmente cardiotoxica, por tanto recomendamos el uso de esta técnica de imagen antes, durante y después del uso de antraciclinas; y así lograr una detección precoz y tratamiento oportuno de dicho grupo de pacientes.
- Es conocido que los criterios de cardiotoxicidad se basan en disminución de fracción de eyección del ventrículo izquierdo y/o presencia de síntomas de insuficiencia cardíaca asociados; por tanto recomendamos ampliar la evaluación ecocardiográfica con otros parámetros como la función longitudinal (MAPSE y/o onda S mitral por DWP tisular), claro que el método de deformación longitudinal global es mejor para la cuantificación de la función del ventrículo izquierdo.
- Los parámetros diastólicos del ventrículo izquierdo no son pronóstico en pacientes con disfunción cardíaca relacionada con terapia contra el cáncer, sin embargo recomendamos una evaluación convencional de la función diastólica, incluyendo clasificación y estimación no invasiva de presiones de llenado del ventrículo izquierdo que se deben añadir al estudio de la función sistólica, tanto antes, durante y después de la quimioterapia.
- Se han descrito distintas formas clínicas de cardiotoxicidad por antraciclinas. La supervivencia de pacientes tratados en su infancia con antraciclinas, se ha descrito miocardiopatía hasta en un 5,5% a los 20 años de tratamiento; los medicamentos implicados son principalmente la daunorrubicina y doxorrubicina, y clínicamente se manifiesta como insuficiencia cardíaca. Recomendamos el seguimiento prolongado para evaluar la incidencia de efecto adverso en el tiempo, ya que no se puede descartar un riesgo de por vida, aunque no se sabe si algún subgrupo se pueda beneficiar más de tal seguimiento.
- Otros efectos cardiotoxicos observados con la quimioterapia incluyen isquemia cardíaca, hipertensión, prolongación del intervalo QTc entre otros

trastornos eléctricos; por lo tanto recomendamos hacer el seguimiento necesario para detección temprana y tratamiento oportuno.

- La compleja geometría del ventrículo derecho dificulta la evaluación de su función sistólica. En ecocardiografía en modo M, el desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE) cuantifica la función sistólica, y las anormalidades del ventrículo derecho pueden ocurrir en pacientes oncológicos por disfunción preexistente, participación neoplásica (primaria o metastásica) y efectos cardiotoxicos de la quimioterapia, sin embargo no fue estudiado; solo estudios sobre disfunción subclínica. Recomendamos realizar la evaluación cuantitativa del ventrículo derecho, y tratar de evidenciar el valor pronóstico de la disfunción diastólica del ventrículo derecho ya que hasta el momento no se ha demostrado.
- El trastuzumab aumenta la cardiotoxicidad de las antraciclinas. Se observa disfunción del ventrículo izquierdo en un 19-32% de los pacientes en los estudios en que se utiliza trastuzumab tras quimioterapia basada en antraciclinas. Recomendamos evaluación completa por cardiología en este subgrupo de pacientes que reciben terapia coadyuvante (trastuzumab) y más aún si presentan factores de riesgo y/o enfermedad cardiovascular.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

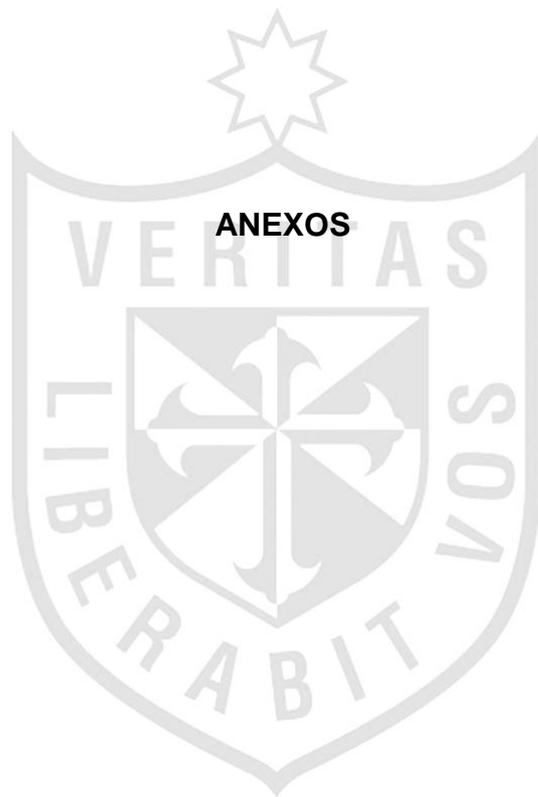
1. Schultz PN, Beck ML, Stava C, Vassilopoulou-Sellin R. Health profiles in 5836 longterm cancer survivors. *Int J Cancer* 2003;20:488-95.
2. Michel G. Khouri, MD, *et al.* Cancer Therapy–Induced Cardiac Toxicity in Early Breast Cancer Addressing the Unresolved Issues. *Circulation*. 2012;126:2749-2763.
3. Rietzschel ER, De Buyzere ML, Bekaert S, Segers P, De Bacquer D, Cooman L, *et al.* Rationale, design, methods and baseline characteristics of the Asklepios Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:179-91.
4. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, *et al.* Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20:1215-21.
5. Juan Carlos Plana, MD *et al.* Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:911-39.
6. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Safety* 2000;22:263-302.
7. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, *et al.* Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012;18:1639-42.
8. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R Jr., Lawrence J, Avis N, Ellis LR, *et al.* Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:877-85.
9. Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer* 2002;95:1592-600.
10. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol* 2002;13:699-709.

11. Raschi E, Vasina V, Ursi no MG, Boriani G, Martoni A, De PF. Anticancer drugs and cardiotoxicity: Insights and perspectives in the era of targeted therapy. *Pharmacology & Therapeutics* 2010;125(2):196-218.
12. Chabner BA, Roberts TG, Jr. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nature Rev Cancer* 2005;5(1):65-72.
13. Lattime EC, Gerson S. Introduction: gene therapy of cancer. *Semin Oncol* 2005;32(6):535-6.
14. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cáncer therapy. *N Engl J Med* 2005;353(2):172-87.
15. Mendelsohn J, Baselga J. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *Semin Oncol* 2006;33(4):369-85.
16. Eskens FA. Angiogenesis inhibitors in clinical development; where are we now and where are we going? *Br J Cancer* 2004;90(1):1-7.
17. Faivre S, Djelloul S, Raymond E. New paradigms in anticancer therapy: targeting multiple signaling pathways with kinase inhibitors. *Semin Oncol* 2006;33(4):407-20.
18. Airley R. Classical anticancer agents. In: Jonh Wiley & sons editor. *Cancer Chemotherapy* 1st edition. Oxford UK: Willey Blackwell; 2009. p. 67-106.
19. Geiger S, Lange V, Suhl P, Heinemann V, Stemmler HJ. Anticancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature. *Anti Cancer Drugs* 2010;21(6):578-90.
20. Esteva FJ, Valero V, Booser D, Guerra LT, Murray JL, Pusztai L, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1800-8.
21. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-92.
22. Hatfield A, Owen S, Pilot PR. In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate' (Letter). *Nat Med* 2007;13(1):13-6.

23. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate (Letter). *Nat Med* 2006;12(8):908-16.
24. Rosti G, Martinelli G, Bacarani M. In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate' (Letter). *Nat Med* 2007;13(1):15-6.
25. Mann Zipes. Braunwald, tratado de cardiología. Texto de medicina cardiovascular. Novena edición. 2013. Capítulo 73. Toxinas y corazón.
26. Solón Navarrete Hurtado. Cardiotoxicidad por quimioterapia. Un enfoque práctico para el clínico. Silver Horse; vol 6, N° 3, 2011.
27. Shaikh AS, Saleem AF, Mohsin SS, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: prospective cohort study from Pakistan. *BMJ Open* 2013.
28. Oscar Díaz R, et al. Trabajo científico original. Cardiotoxicidad inducida por Antraciclinas. Servicio de oncología, Hospital escuela. Honduras. 2010 Pag. 141-145.
29. Alba Bañuelos-Gutierrez, et al. Detección de disfunción ventricular izquierda subclínica secundaria a quimioterapia mediante ecocardiografía Doppler tisular. *Revista Mexicana de Cardiología*. Volumen 19, Número 2. Abril-Junio 2008. Pag 68-72.
30. José María Serrano Antolín. Aumento de la cardiotoxicidad de los esquemas de quimioterapia con antraciclinas que combinan trastuzumab. *Rev. Esp. Cardiol.* 2013; 66 Supl 1:983.
31. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97:2869-79.
32. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, Martin M, Scott JM, Scherrer-Crosbie M, et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation* 2012; 126:2749-63.
33. Geoffrey Chibuzor Nwuruku et al., Detección precoz de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. *Sociedad Cubana de Cardiología. CorSalud* 2014 Jul-Sep; 6(3): 229-234.

34. D Kerkhove, et al., How to monitor cardiac toxicity of chemotherapy: time is muscle!. *The Heart* 2014. 100: 1208-1217. doi: 10.1136/heartjnl-2013-303815.
35. Juan C. Plana. La quimioterapia y el corazón. *Rev Esp Cardiol*, 2011; 64(5): 40-415.





**ANEXOS**

## Anexo 1: Instrumento

### Datos Generales

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

HC: \_\_\_\_\_

F. de nacimiento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Género: M F

Tipo de Cáncer: \_\_\_\_\_

Fecha de diagnóstico: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Estadío clínico en la fecha de diagnóstico: \_\_\_\_\_

### I QUIMIOTERAPIA RECIBIDA

a) 1ra Línea de tratamiento: \_\_\_\_\_

b) 2da Línea de tratamiento: \_\_\_\_\_

### II ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

#### 2.1 Solamente Antraciclinas

1.- Uso de antraciclinas

a) Fecha de inicio: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

b) Fecha final: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

2.- Dosis y tipo de antraciclinas

#### 2.2 Antraciclinas en combinación

Esquema de tratamiento: \_\_\_\_\_

Dosis: \_\_\_\_\_

3.- El paciente sigue o ha seguido tratamiento con radiación al hemitórax izquierdo

a) Si b) No c) NE/NA

5.- El paciente ha sido tratado con dexrazoxane

a) Si b) No c) NE/NA

6.- El paciente ha sido rotado de tratamiento por alteración de algún sistema:

a) Si b) No c) NE/NA

### III Problemas cardiovasculares

Síntomas sugestivos de cardiotoxicidad (Disnea, Fatiga, Angina, Edema, rtopnea, Oliguria, Palpitaciones):

1. No referido ( ), 2. Ausentes ( ), 3. Presente ( )

Presencia de factores de riesgo cardiovascular previa a quimioterapia:

a) Si b) No c) NE/NA

Si es Si, mencionar cual (es):

- |                                 |     |                   |     |
|---------------------------------|-----|-------------------|-----|
| 1. Hipertensión arterial        | ( ) | 5. Obesidad (IMC) | ( ) |
| 2. Diabetes mellitus            | ( ) | 6. Sedentarismo   | ( ) |
| 3. Tabaco (cigarrillos por día) | ( ) | 7. Estrés         | ( ) |
| 4. Dislipidemia                 | ( ) | 8. Alcoholismo    | ( ) |

Presencia de antecedentes de enfermedades cardiovasculares previa a quimioterapia:

a) a Si b) No c) NE/NA

Si es Si, mencionar cuál (es):

- |   |     |
|---|-----|
| 1. Infarto de miocardio previo                          | ( ) |
| 2. Enfermedad vascular periférica                       | ( ) |
| 3. Enfermedades valvulares (insuficiencias o estenosis) | ( ) |
| 4. Cardiopatías congénitas                              | ( ) |
| 5. Cirugías o procedimientos invasivos cardiovasculares | ( ) |

Presencia de antecedentes familiares de primer grado con enfermedades cardiovasculares:

a) Si      b) No      c) NE/NA

Presencia de diagnóstico de hipertensión arterial de novo durante el tratamiento

a) Si      b) No      c) NE/NA

Presencia de arritmias

a) Si      b) No      c) NE/NA

Presencia de Isquemia

a) Si      b) No      c) NE/NA

Presencia de Infartos

a) Si      b) No      c) NE/NA

Presencia de Falla Cardíaca Congestiva

a) Si      b) No      c) NE/NA

Parámetros Ecocardiográficos:

Significado	Parámetros Ecocardiográficos			
	Raíz de aorta (mm)			
	Aurícula izquierda (cm <sup>2</sup> )			
	Aurícula derecha (mm)			
Diámetro del ventrículo izquierdo telediástole	DVltd (mm)			
Diámetro del ventrículo izquierdo telesístole	DVlts (mm)			
Septum interventricular	SIV (mm)			
Pared posterior	PP (mm)			
Acortamiento fraccional	FA (%)			
Masa del ventrículo izquierdo	Masa del VI (g)			
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	FEVI (%)			
Diámetro del ventrículo derecho basal	DVD basal (mm)			
Diámetro del ventrículo derecho medio	DVD medio (mm)			
Ventrículo derecho longitud base-ápice	VD longitud base-ápice (mm)			
Tracto de salida del ventrículo derecho	TSVD (mm)			
	Onda E (cm/s)			
	Onda A (cm/s)			
Tiempo de relajación isovolumétrico	TRIV (ms)			
	Relación E/A			
Tiempo de desaceleración	TD (ms)			
	e' lateral (cm/s)			
	Cociente e'/a'			

	Cociente E/e'			
Derrame pericárdico				
Desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspideo	TAPSE			
Función Diastólica				
Valvulopatías				

Diagnóstico ecocardiográfico:

Lectura base: \_\_\_\_\_

Control: \_\_\_\_\_

Luego del tratamiento: \_\_\_\_\_

Se suspendió el tratamiento por motivos cardiovasculares:

a) Si    b) No    c) NE/NA

Aceptado para la edad ( )

Aumentado para la edad ( )

No se realizó ( )

**IV Problemas Metabólicos y Endocrinos**

Presencia de diabetes:

a) Si    b) No    c) NE/NA

Presencia de hipotiroidismo:

a) Si    b) No    c) NE/NA

Presencia de hipertiroidismo:

a) Si    b) No    c) NE/NA

**V Afecciones Generales**

Presencia de enfermedades gastrointestinales

a) Si    b) No    c) NE/NA

Presencia de enfermedades respiratorias

a) Si    b) No    c) NE/NA

Presencia de enfermedades hepáticas

a) Si    b) No    c) NE/NA

El paciente ha recibido hemodialis

a) Si    b) No    c) NE/NA

Presencia de otro tipo de cáncer posterior al tratamiento

a) Si    b) No    c) NE/NA

Estado del paciente

a) Vivo  
b) Fallecido

Causas del fallecimiento

a) Progresión de enfermedad  
b) Otros  
c) Fecha del fallecimiento

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Fecha de último seguimiento

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**VI Troponina**

Positiva ( ), Negativa ( ), No se realizó ( )

**VII NT – Pro BNP**

COLECTOR DE DATO